UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Bereich für pädiatrische Nephrologie

Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit Nephrotischem Syndrom

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von**:**

Sarah Teichmüller aus Frankfurt am Main

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.01.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. M. Kemper

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Amling

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. J. Oh

1.	Einleitung	5- 19
1.1.	Einteilung des Nephrotischen Syndroms	5- 6
1.2.	Pathophysiologie	6- 7
1.3	Klinik	8- 10
1.4.	Therapie	11- 15
1.5.	Knochendichte und Nephrotisches Syndrom	15- 17
1.6.	Methoden der Knochendichtemessung	17- 18
1.7.	Fragestellung	18- 19
2.	Patienten und Methoden	20- 27
2.1.	Klinische Daten der Patienten	20- 22
2.1.1.	Körpergröße, Körpergewicht und BMI	20- 21
2.1.2.	Skelettalter	21
2.1.3	Diagnose	21
2.1.4.	Therapieansprechen und Komplikationen	21- 22
2.1.5.	Erkrankungsdauer	22
2.1.6.	Immunsuppressive Therapie	22
2.2.	Osteodensitometrie	22- 23
2.3.	Serologische Parameter	24- 26
2.4	Datenverarbeitung und Statistik	27
3.	Ergebnisse	28- 67
3.1.	Klinische Daten	28- 29
3.2.	Osteodensitometrie	30- 60
3.2.1.	Korrelationen	31- 34
3.2.2.	Mittelwerte und z-Scores	35- 37
3.2.3.	Altersgruppen	37- 39
3.2.4.	Jungen	40- 41
3.2.5.	Mädchen	42- 43
3.2.6.	Diagnose	44- 47
3.2.7.	Ansprechen auf Steroide und Auftreten von Komplikationen	48- 51
3.2.8.	Immunsuppressive Therapie	52- 56
3.2.9.	Erkrankungsdauer	57- 60
3.3.	Knochenstoffwechselparameter	60- 63
3.4.	Köpergröße, Körpergewicht und BMI	64- 65
3.5.	Knochenalter	65- 67
4.	Diskussion	68- 90
4.1.	Osteodensitometrie	68- 80
4.1.2.	DXA-Messung	69- 73
4.1.3.	pQCT-Messung	73- 74
4.1.4.	Einfluß von Geschlecht, Alter, Diagnose, Komplikationen, Erkrankungsdauer und immunsuppressiver Therapie auf die KD	75- 78
4.1.5.	Effekt der Grunderkrankung auf die KD	78- 79
4.2.	Knochenstoffwechselparameter	80- 86
4.2.1.	Serumcalcium	80

4.2.2.	Serumphosphat	80- 81
4.2.3.	Calcidiol (25-(OH)-Vitamin-D_3), Calcitriol (1,25(OH)-Vitamin-D_3)	81- 83
4.2.4.	Intaktes Parathormon	83- 84
4.2.5.	Pyridinolin, Desoxypyridinolin	84- 85
4.2.6.	Osteocalcin, alkalische Phosphatase, knochenspezifische AP	85- 86
4.3.	Körpergröße, Körpergewicht und BMI	87- 89
4.4.	Knochenalter	89- 90
5.	Zusammenfassung	91- 92
6.	Tabellarischer Anhang	93-100
7.	Literaturverzeichnis	101-108
8.	Abkürzungsverzeichnis	109-110
9.	Danksagung	111
10.	Lebenslauf	112
11.	Eidesstattliche Erklärung	113

Bereits im 15. Jahrhundert wurde vom Belgier Cornelius Roelans (1450-1525) in der von ihm verfassten Abhandlung „Liber de aegritudinibus infantium“ (1484) ein Krankheitsbild dargestellt, das erstmals die Symptomatik des Nephrotischen Syndroms (NS) in Form von einem „Anschwellen des ganzen kindlichen Körpers“ beschrieb. Die klassischen Merkmale des NS mit Proteinurie, Ödemen und Nierenläsion wurden allerdings erst im Jahre 1830 vom Engländer Richard Bright charakterisiert (Cameron, 1985). In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde schließlich der Ausdruck Nephrose als Klassifikation für eine beidseitige degenerative Nierenerkrankung von Volhard und Fahr gebraucht (Eddy & Symons, 2003). Heutzutage hat das NS als eine der häufigsten renalen Erkrankungen des Kindesalters größte Bedeutung.

1.1. Einteilung des Nephrotischen Syndroms

Am verbreitetsten ist das idiopathische NS (INS), das sich unabhängig von extrarenalen Grunderkrankungen manifestiert. Das INS wird anhand des Ansprechens auf eine standardisierte Glukokortikoidtherapie in ein steroidsensibles NS (SSNS) und ein steroidresistentes (SRNS) eingeteilt. Neben dieser klinischen Einteilung existiert eine histomorphologische Einteilung, die auf den beim NS zu beobachtenden glomerulären Veränderungen beruht. Die wichtigsten mit dem idiopathischem NS einghergehenden glomerulären Läsionen sind die Minimal-Change-Glomerulonephritis (MCGN), die in bis zu 85 % aller Fälle als Ursache des kindlichen NS zu finden ist, sowie die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), die man in 15-20 % aller Erkrankungsfälle vorfindet (Kher, 1992). Dabei überschneiden sich beide Klassifikationen insofern, als dass das SSNS nierenbioptisch eine MCGN aufweist, während sich beim SRNS in mehr als 80 % der Fälle eine FSGS diagnostizieren lässt (Heeringa & Hildebrandt, 2009). Eventuell handelt es sich bei den Diagnosen MCGN und FSGS auch um ein Fortlaufen des gleichen Prozesses. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer initialen Nierenbiopsie eine MCGN als Ursache des NS gefunden wurde, während eine spätere Biopsie das Bild einer FSGS hervorbrachte (Eddy & Symons, 2003). Weitere seltenere Formen des primären NS sind die Mesangio-proliferative Glomerulonephritis (GN), die Membrano-proliferative GN und die Membranöse Nephropathie (Valentini & Smoyer, 2006).
Das ideopahtische NS ist häufig. Jährlich werden zwei bis sieben Erkrankungsfälle pro 100.000 Kinder registriert. Die Prävalenz liegt bei fast 16 Fällen pro 100.000.

Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr, wobei Jungen doppelt so häufig wie Mädchen erkranken.

1.2. Pathophysiologie

Der intakte glomeruläre Filter besteht beim Gesunden aus drei Schichten: einer fenestrierten Endothelschicht, einer Basalmembran und Podozyten, die dieser Membran aufsitzen (Smoyer, Mundel, Gupta, & Welsh, 1997). Podozyten sind spezielle Epithelzellen mit Zellfortsätzen, die in den Podozytenfüßchen münden (Somlo & Mundel, 2000). Durch das in ihrer Membran verankerte Protein Nephrin überbrücken sie die Spalträume zwischen den Fortsätzen und bilden ein extrazelluläres Netzwerk, die Schlitzmembran (Eddy & Symons, 2003). Dabei umfasst die Schlitzmembran weitaus mehr Proteine als das Nephrin und muss daher als ein dynamischer Multiprotein-Komplex verstanden werden. Aktuelle Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass gerade die Interaktionen zwischen den Podozyten sowie zwischen den Podozyten und der Basalmembran wesentlich für einen intakten glomerulären Filter sind (Oh, Reiser, & Mundel, 2004). Der dreischichtige glomeruläre Filter fungiert als größen- und ladungs-bezogene Barriere, die nur für Moleküle mit einem Radius kleiner 20 Å durchlässig ist. Mit zunehmender Größe werden die Moleküle stärker zurückgehalten und für Moleküle mit einem Radius größer als 42 Å ist die glomeruläre Kapillare impermeabel. Zusätzlich wird durch negativ geladene strukturelle Bestandteile der glomerulären Basalmembran, wie den Heparan-Sulfat-Proteoglykanen, eine elektrische Barriere für negativ geladene kleinere Moleküle geschaffen. So werden Plasmaproteine abgestoßen und an der Passage durch die glomeruläre Basalmembran gehindert (Kher, 1992). Beim Minimal Change NS (MCNS) erkennt man elektronenmikroskopisch, dass die Poren der Schlitzmembran verschwinden und dass die Podozytenfortsätze verkürzt sind und miteinander verschmolzen erscheinen, was unteranderem auf einer Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts beruht (Oh et al., 2004). Durch den veränderten Aufbau des glomerulären Filters und dem Verlust an negativer Oberflächenladung ist die Permeabilität erhöht und infolgedessen entwickelt sich eine starke Proteinurie, die für das NS bezeichnend ist (Eddy & Symons, 2003). Pathogenetisch vermutet man eine Störung der T-Zellen mit Bildung nephrotoxischer Toxine, die permeabilitäts-fördernd auf die Podozyten einwirken.

Da diese nephrotoxischen Toxine von Lymphozyten gebildet werden und viele primär immunologische Erkrankungen wie Lymphome, Leukämien und Thymome mit dem NS assoziiert sind (Eddy & Symons, 2003), ist es angebracht, das NS als mögliche immunologische Erkrankung zu verstehen. Dafür spricht zum Beispiel die Beobachtung, dass T-Lymphozyten-Erkrankungen wie ein Morbus Hodgkin ein MCNS auslösen können (Moorthy, Zimmerman, & Burkholder, 1976) und dass immunsuppressive Substanzen wie Glukokortikoide (GC) und Calcineurininhibitoren, die die T-Lymphozytenfunktion hemmen, erfolgreich zur Behandlung des NS eingesetzt werden. Auch das humorale Immunsystem scheint beim MCNS eine ätiologische Bedeutung zu tragen. So wurden bei Patienten mit MCNS erhöhte Konzentrationen von frei zirkulierenden Immunkomplexen gemessen (Abrass et al., 1980; Levinsky, Malleson, Barratt, & Soothill, 1978) und experimentell konnte bereits gezeigt werden, dass Antikörper gegen Anteile der glomerulären Basalmembran oder der Podozyten eine Proteinurie induzieren (Olsen & Schwartz, 1998). Zudem konnten Kemper et al zeigen, dass beim SSNS eine kombinierte T-Lymphozyten und B-Lymphozytenaktivierung stattfindet (Kemper, Meyer-Jark, Lilova, & Müller-Wiefel, 2003). Interessanterweise waren Alterationen der Lymphozytenpopulationen nicht nur während Rezidiven der Patienten nachweisbar, sondern auch während sich die Patienten in Remission befanden (Kemper, Zepf, Klaassen, Link, & Müller-Wiefel, 2005).

Kontrovers wird auch eine allergische Ätiologie diskutiert. Einerseits haben mehrere Studien eine erhöhte Inzidenz für atopische Symptome wie zum Beispiel eine erhöhte IgE-Serum-konzentration beim NS belegt (Fuke et al., 2002; Wardle, 1996), andererseits spricht die gleichbleibende Inzidenz des MCNS bei einer gleichzeitig stark ansteigenden Inzidenz für allergische Erkrankungen gegen diese Theorie (Eddy & Symons, 2003).

Neben den beschriebenen immunologischen Vorgängen wurden in den letzten zehn Jahren eine Vielzahl monogenetischer Ursachen des NS entdeckt. Durch molekularbiologische Untersuchungen konnte herausgefunden werden, dass bis zu 40 % aller Fälle des SRNS im Kindesalter durch rezessive Mutationen des Nephringens (NPHS2) verursacht werden. Von dieser monogenen Mutation abzugrenzen ist das familiäre steroidsensible NS, bei dem keine Verbindung zwischen einer Mutation im NPHS2 und der vorherrschenden Klinik besteht (Fuchshuber et al., 2001). Weitere monogene Mutationen betreffen das Podocingen (NPHS1) (Heeringa et al., 2008), das Wilms-Tumor-Supressor-Gen 1 (WT1), das Phospholipase-C/epsilon1-Gen (PLCE1) und das Laminin-beta 2-Gen (LAMB2). Diesen Genen gemeinsam ist, dass sie für spezielle Podozytenproteine kodieren, die für Entwicklung und Aufrechterhaltung der Filtrationsbarriere essentiell sind (Heeringa & Hildebrandt, 2009).

1.3. Klinik

Das NS ist gekennzeichnet durch die Symptomtrias große Proteinurie (> 40 mg/m²KOF/h bzw. > 1 g/m²KOF/d), Hypoalbuminurie (< 25 g/l) und Hyperlipidämie. Ödeme sind nicht obligat, aber bei der Erstmanifestation meist in generalisierter Form vorhanden (International Study of Kidney Disease in Children, 1981a). Dabei entstehen Hypoproteinämie, Hyperlipidämie und Ödeme als Folge der Proteinurie, die für das NS maßgeblich ist (Brodehl & Brandis, 1997). Beim NS ist die Proteinausscheidung um das zehnfache gesteigert, wobei hauptsächlich mittelgroße Proteine mit einem Molekulargewicht von 40 bis 200 kDa vermehrt ausgeschieden werden. Als Folge der exzessiven Ausscheidung von Albumin entsteht eine Albuminurie. Der Schweregrad der Albuminurie schwankt zwischen 0.5 g/dl und 2.5 g/dl, was dadurch bedingt ist, das der Albuminspiegel nicht allein von der Schwere der Proteinurie, sondern auch von der Albuminsynthese der Leber und vom Albuminkatabolismus in vorwiegend extrarenalen Geweben abhängt (Kher, 1992). Leitsymptom des NS sind die ausgeprägten Ödeme, die vorwiegend das Gesicht, insbesondere die Augenlider und die untere Extremität betreffen. Eine Oligurie bei gleichzeitig starkem Durst verstärkt zusätzlich die Wassereinlagerung. Im progredienten Stadium treten Pleuraergüsse und Aszites hinzu.
Zur Ödementstehung gibt es zwei gängige Theorien. Die „underfill"-Theorie besagt, dass durch den erniedrigten kolloidosmotischen Druck, hervorgerufen durch den Albuminmangel, Plasmaflüssigkeit transkapillar ins Gewebe abgepresst wird. Infolgedessen kommt es zur Vasokonstriktion, das Renin-Angiotensin-System (RAS) wird aktiviert und Natrium und Wasser werden vermehrt retiniert, wodurch sich die Ödeme verschlimmern (Eddy & Symons, 2003). Kritiker dieser Theorie stützen sich auf Studien, bei denen nephrotische Patienten einen normalen bis erhöhten intravaskulären Druck aufzeigten (Vande Walle et al., 1996). Gegen die „underfill"-Theorie spricht auch, dass die Reninplasmaaktivität bei Nephrotikern nicht universell gesteigert ist (Dorhout Mees, Geers, & Koomans, 1984) und dass intravenöse Albumininfusionen gekoppelt mit der Verabreichung von Captopril zur Unterdrückung des RAS die Natriumretention nicht verbessern konnten (Brown et al., 1982).
Aus diesen Kritikpunkten heraus wurde die „overfill"-Theorie entwickelt, die postuliert, dass sich die Ödeme aufgrund einer Störung der Natriumexkretion entwickeln (Palmer & Alpern, 1997). Die erhöhte Natriumretention könnte durch eine Resistenz gegen das atriale natriuretische Peptid am distalen Tubulus verursacht sein (Usberti, Gazzotti, Poiesi, D'Avanzo, & Ghielmi, 1995).

Auch wenn diese Theorie zunehmend Unterstützung findet, reicht sie wie die „underfill“ Theorie nicht aus, um die Entwicklung von Ödemen beim NS im Detail zu verstehen.
Weitere Merkmale des NS sind die Hyperlipidämie und die Hyperlipoproteinämie.
Dabei korreliert der Schweregrad der Hyperlipidämie stark mit dem Schweregrad der Hypoalbuminurie. Zusätzlich beeinflussen Patientenalter, Ernährung, Vorhandensein eines Nierenversagens und GC-Einnahme die Ausprägung der Hyperlipidämie. Hierbei ist die Hyperlipidämie vor allem eine Hypercholesterinämie. Serumtriglyceride und Phospholipide müssen nicht zwangsläufig erhöht sein (Kher, 1992). Die Abweichungen im Lipoprotein-stoffwechsel betreffen vor allem die LDL- und VLDL-Konzentration, während das HDL meist in normaler Konzentration vorliegt (Nash, Edelmann, Berstein, & Barnett, 1992). Die Veränderungen im Lipid- und Lipoproteinhaushalt beim NS beruhen auf einer verstärkten Lebersynthese dieser Substanzen und einem verminderten Lipidabbau. Dabei wirkt der erniedrigte onkotische Druck als Trigger für die erhöhte Synthese (Appel GB, Blum, Chien, Kunis, & Appel AS, 1985). Ein langfristig hoher Serumspiegel von Lipiden und Cholesterol stellt zwar einen erhöhtes Risiko für eine Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen dar, allerdings verschwindet die Hyperlipidämie mit dem Beginn der Remission, so dass vornehmlich bei therapieresistenten Formen mit kardiovaskulären Problemen zu rechnen ist.
Neben den hier besprochenen Symptomen können im Laufe der Erkrankung eine Reihe von typischen Komplikationen auftreten, die die Behandlung des NS erschweren. Hierzu zählen vor allem Infektionen, die für 70 % aller Todesfälle von Kindern mit NS verantwortlich sind. Die häufigsten Infektionen beim NS sind Peritonitis und Sepsis, wobei die Peritonitis für 50 % aller Todesfälle beim NS verantwortlich ist. Eine weitere wichtige Komplikation sind Thrombembolien, die beim NS eine Inzidenz von 1,8 bis 5 % zeigen. Dabei liegt die Inzidenz für thrombembolische Ereignisse beim SRNS doppelt so hoch wie beim SSNS. Meist sind die tiefen Beinvenen, die Vena cava inferior und die ileofemoralen Venen betroffen (Valentini & Smoyer, 2006). Auch kardiovaskuläre Erkrankungen werden beim NS zunehmend als ernsthafte Komplikation betrachtet. Patienten mit NS sind einer Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Hyperkoagulopathie, Anämie und oxidativem Stress ausgesetzt. Daneben kann die Langzeitbehandlung mit GCn oder anderen Immunsuppressiva die Serumlipidkonzentration zusätzlich verändern (Valentini & Smoyer, 2006). Bei Erwachsenen mit NS ist ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes bereits bekannt. Zwar wurde auch bei Kindern mit NS über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet, aber bisher wurde kein relatives Risiko hierfür kalkuliert.

So wird auch die Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern bei Kindern kontrovers diskutiert, während diese bei der Hyperlipidämiebehandlung von Erwachsenen mit NS breiten Einsatz finden (Eddy & Symons, 2003).
Weitere Komplikationen des NS bereffen das endokrine System, denn durch die Proteinurie kommt es zu einem Verlust von verschiedenen Trägerproteinen für Hormone.
Durch die vermehrte Ausscheidung von Vitamin-D-bindendem Protein, das mit 25-OH-Vitamin-D_3 einen Komplex bildet, kommt es zuerst zu einem Verlust von 25-OH-Vitamin-D_3 und infolge des Substratmangels auch von 1,25-OH-Vitamin-D_3. Ein Hyperparathyreoidismus kann die Folge sein. Zudem gibt es aktuelle Forschungsarbeiten, die zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel auch zu weitreichenderen gesundheitlichen Problemen führen kann. Unter anderem ist ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen, autoimmune Erkrankungen, arterielle Hypertension und Infektionskrankheiten assoziiert (Holick & Chen, 2008; von Domarus, Brown, Barvencik, Amling, & Pogoda, 2011).
Dagegen bleiben Verluste von Thyroxin-bindendem Protein und Kortikosteroid-bindendem Protein über den Urin ohne klinische Symptome. (Valentini & Smoyer, 2006).
Trotz der zahlreichen Komplikationen und therapiebedingten Nebenwirkungen hat das NS des Kindesalters eine gute Prognose. Die Remission tritt dabei meist mit Eintreten der Pubertät ein. Kemper et al untersuchten das Langzeitoutcome von Patienten mit SSNS und stellten fest, dass es nur bei 33% der erwachsenen Patienten zu Rezidiven kam. Risikofaktoren waren die Anzahl der Rezidive im Kindesalter und während der Pubertät sowie eine steroidsparende Therapie mit zytotoxischen Medikamenten wie Cyclophosphamid, Chlorambucil und Ciclosporin. Die Endgröße der Patienten, der Body Mass Index und die Nierenfunkton der Patienten waren erfreulicherweise normal und die Morbidität war gering. Allerdings hatten nur 7 % der untersuchten Patienten Kinder, wofür als Hauptrisikofaktor die zytotoxische Therapie identifiziert wurde (Rüth, Kemper, Leumann, Laube, & Neuhaus, 2005).

1.4. Therapie

In der Therapie des NS sind GC das Mittel der Wahl, um eine Remission zu erzielen, während zytotoxische Substanzen für Patienten reserviert sind, die schlecht auf die GC-Therapie ansprechen. Beide Medikamentengruppen haben das Outcome für Kinder mit NS in den letzten 50 Jahren stark verbessert. Für die Therapie des NS existieren zwei anerkannte Therapieschemen, die in Tabelle 1. (Tab.) dargestellt sind: Das Therapieschema der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie (Ehrich & Brodehl, 1993) und das Therapieschema der International Study of Kidney Disease in Children (International Study of Kidney Disease in Children, 1981b).

Tab.1. Schemata für die Standard-GC-Therapie

	• APN-Therapieschema (1993)	•ISKDC-Therapieschema (1981)
Initialtherapie	60 mg/m²KOF/d (max. 80mg/d) Prednison täglich über 6 Wochen. Gefolgt von 40 mg/m²KOF an jedem zweiten Tag für weitere 6 Wochen.	60 mg/m²KOF/d (max. 80mg/d) Prednison täglich über 4 Wochen Gefolgt von 40 mg/m²KOF alternierend an drei von sieben Tagen für weitere 4 Wochen.
Rückfalltherapie	Gabe von 60 mg/m^2KOF/d bis Urineiweißfreiheit an drei aufeinander folgenden Tagen. Gefolgt von 40 mg/m^2 KOF Prednison für 4 Wochen an jedem zweiten Tag.	wie Initialtherapie

Spricht die Initialtherapie an, gelten die Patienten als primär steroidsensibel. Dies ist bei 85 % aller Patienten mit INS der Fall. Zeigt sich kein Rückgang der Proteinurie, werden die Patienten als primär steroidresistent bezeichnet. Steroidabhängigkeit bedeutet das Auftreten eines erneuten Rezidivs während der alternierenden GC-Therapie oder bis zu 14 Tage nach Beendigung dieser. Als Rezidiv gilt wiederum eine erneute Eiweißausscheidung von mehr als 2+ im Albuminstreifentest des Morgenurins an drei aufeinanderfolgenden Tagen.
Patienten, die mehr als vier Rezidive pro Jahr entwickeln, werden als häufig rezidivierend (frequent relapser = FR) bezeichnet (Valentini & Smoyer, 2006).

Abhängig vom Beobachtungszeitraum und von der Dauer der Initialtherapie erleiden 40-84 % aller Patienten ein Rezidiv (Franke, 2009). Wegen der hohen Rückfallquote von Patienten mit INS gab es in den letzten zwanzig Jahren einen Wechsel hin zu längeren Zyklen von GCn in der Initialtherapie, was sich im Therapieschema der APN widerspiegelt. Die Standardrezidivtherapie ist ebenfalls in Tab. 1. dargestellt und beinhaltet die Gabe von 60 mg/m^{2}KOF/d Prednison bis zur Remission, die durch einen negativen oder nur leicht positiven Albuminstix (Proteinurie < 4 mg/m^2/h) an drei aufeinanderfolgenden Tagen gekennzeichnet ist. In der Regel wird die Standardrezidivtherapie solange durchgeführt, bis die Patienten Zeichen einer Steroidtoxizität entwickeln. Bei Zeichen einer Steroidtoxizität müssen steroidsparende Medikamente zum Einsatz kommen (Franke, 2009). Dies ist meist beim primären SRNS als auch beim steroidabhängigen NS (SANS) und häufig rezidivierenden NS (FRNS) der Fall. Dabei sind die Indikationen für eine immunsuppressive Therapie nicht so klar definiert wie die für eine GC-Therapie. Um die Steroidtoxizität und die Rezidivrate beim SSNS zu senken, kommen verschiedene Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Levamisol und Mycophenolatmofetil in Frage. In den letzten Jahren haben auch Biologika in der Therapie des NS an Bedeutung gewonnen. Eine Zweitlinientherapie sollte beim SSNS mit Levamisol beginnen, da es die geringsten Nebenwirkungen besitzt (van Husen & Kemper, 2011; Franke, 2009). Dabei handelt es sich um ein Antihelminitikum mit immunmodulierender Wirkung, das sich beim SANS (Abeyagunawardena & Trompeter, 2006) und beim FRNS (Kemper, Altrogge, Amon, Müller-Wiefel, & Timmermann, 1998) als sehr effizient in der Senkung der Rezidivrate erwiesen hat. Allerdings ist Levamisol in vielen Ländern momentan nicht verfügbar (Oh & Kemper, 2010). Ebenfalls durchgesetzt hat sich die Behandlung mit Cyclophosphamid nach dem APN-Schema, wonach eine 12-wöchige Behandlung mit Cyclophosphamid für Patienten mit SANS sowie eine achtwöchige Behandlung für Patienten mit FRNS vorgeschlagen wird. Die Behandlung mit Cyclophosphamid wird mit dem Einsetzen der Remission begonnen und parallel wird Prednison in ausschleichender Dosierung verordnet (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, 1982, 1987). Allerdings haben mehrere Folgestudien eine nur unbefriedigende Senkung der Rezidivrate durch Cyclophosphamid und die sukzessive Ausschleichung von Prednison belegen können (Kemper, Altrogge, Ludwig, Timmermann, & Müller-Wiefel, 2000; Ueda et al., 1988), weswegen über die Verordnung von Cyclophosphamid im Zweifelsfall individuell entschieden werden sollte. Cyclophosphamid gehört wie Chlorambucil zu den alkylierenden Substanzen. Da Chlorambucil das Risiko von Krampfanfällen birgt, wird Cyclophosphamid häufiger verordnet.

Es wird in einer Dosierungvon 2-2.5 mg/kgKG/d für 8-12 Wochen gegeben, wobei eine kumulative Dosis von mehr als 200 mg/kgKG wegen des Risikos einer Gonadentoxizität nicht überschritten werden sollte (Franke, 2009).
Der Calcineurininhibitor Ciclosporin ist ein wichtiges steroidsparendes Medikament, das beim SSNS in 85 % eine Remission erreichen kann (Niaudet & Habib, 1994).
Meist reichen eine Dosierung von 5-6 mg/kgKG/d und ein Blutspiegel zwischen 50-125 ng/ml für eine erfolgreiche Therapie aus. Allerdings brauchen ca. 40 % der Patienten zusätzlich niedrig dosierte GC, um in Remission zu bleiben (Hulton, Neuhaus, Dillon, & Barratt, 1994). Die Therapie sollte langfristig durchgeführt werden, damit es zu keinem Rezidiv kommt. Initial wird Ciclosporin daher für 1-2 Jahre gegeben. Eine längere Gabe ist möglich, wenn regelmäßig Kontrollbiopsien erfolgen, um eine durch Ciclosporin induzierte Vasopathie auszuschließen (Iijima et al., 2002). Um die nephrotoxischen Effekte des Ciclosporin zu verhindern, sollten die Nierenfunktion und der Ciclosporinspiegel überwacht werden. Der größte Nachteil einer Behandlung mit Ciclosporin besteht allerdings darin, dass es nach Absetzten von Ciclosporin bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv kommt. Auch wenn es sich um eine effektives steroidsparendes Medikament handelt, wird letztendlich die Steroidabhängigkeit gegen eine Ciclosporin-abhängigkeit eingetauscht (Franke, 2009). Zudem wurden Krankheitsverläufe beschrieben, bei denen es unter einer Ciclosporintherapie zu Rezidiven mit schwerer Steroidabhängigkeit gekommen war (Kemper, Kuwertz-Broeking, Bulla, Mueller-Wiefel, & Neuhaus, 2004). Zudem können die Langzeitnebenwirkungen von Ciclosporin die Therapiedauer limitieren (Oh & Kemper, 2010). Eine Alternative zu Ciclosporin stellt Mycophenolatmofetil dar, das zu einer nicht kompetitiven Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase führt und damit die De-novo-Synthese von T- und B-Lymphozyten verhindert (Oh & Kemper, 2010; van Husen & Kemper, 2011). Es gibt Hinweise dafür, dass eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil zu weniger Nebenwirkungen führt. Allerdings ist das Medikament für die Behandlung des INS in Deutschland nicht zugelassen (Franke, 2009).
Bei der Behandlung des SRNS muss zwischen idiopathischen, genetischen und sekundären Formen unterschieden werden. Während das idiopathische SRNS von einer immun-suppressiven Therapie profitiert, ist der Einsatz von Immunsuppressiva bei genetischen Formen des SRNS wenig erfolgversprechend (Büscher et al., 2010; Ehrich et al., 2007; Ruf et al., 2004). Bei genetischen Formen des SRNS ist eine Nierentransplantation das Mittel der Wahl, während bei sekundären Formen des SRNS die Therapie der Grunderkrankung im Sinne einer kausalen Therapie bevorzugt werden sollte.

Es empfiehlt sich daher bei einem nicht Ansprechen auf die initiale Steroidtherapie, eine genetische Testung vorzunehmen und eine Nierenbiopsie durchzuführen (Oh & Kemper, 2010). Für die immunsuppressive Therapie des idiopathischen SRNS werden wie beim SANS und FRNS Calcineurininhibitoren und alkyliernde Substanzen verwandt. Zusätzlich kommt eine hochdosierte Stoßtherapie mit Methylprednisolon zum Einsatz. Am verbreitetsten zur Behandlung des SRNS ist Cyclosporin, da 20-30 % der Patienten mit FSGS auf diese Therapie ansprechen (Lieberman & Tejani, 1996). In einer Studie mit Erwachsenen zeigte sich sogar, dass 70 % der Patienten mit FSGS eine Teil- oder Vollremission erreichen (Cattran et al., 1999). Dies ist insofern von Bedeutung, als dass auch eine Teilremission die Langzeitprognose verbessert. Aber auch der Calcineurininhibitor Tacrolimus hat in der Therapie des SRNS Bedeutung (Oh & Kemper, 2010). Obwohl keine Leitlinien für die Dosierung und Therapiedauer existieren, kann man sagen, dass die Cyclosporindosierung höher angesetzt werden muss als beim SSNS und über mehrere Jahre durchgeführt werden sollte. Am erfolgversprechendsten bei der Therapie des idiopathischen SRNS hat sich eine Kombination aus Cyclosporin, Methylprednisolonstoßtherapie und oralem Prednison gezeigt. Mit dieser Kombinationstherapie konnten Remissionsraten bis zu 84 % erzielt werden (Ehrich, Schiffer, & Pape, 2009). Alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid werden in der Behandlung des SRNS kontrovers diskutiert. Tarshish et al. zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit FSGS nicht von einer Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid und GCn gegenüber einer alleinigen GC-Behandlung profitierten (Tarshish, Tobin, Bernstein, & Edelmann, 1996) und die APN konnte im direkten Vergleich zeigen, dass Cyclosporin zu signifikant höheren Remisssionsraten führt als Cyclophosphamid (Plank et al., 2008). In den letzten Jahren kamen in der Therapie des NS auch vermehrt monoklonale Antikörper gegen B-Lymphozyten zum Einsatz. Denn während das NS lange als Erkrankung der T-Zellen verstanden wurde, vermehren sich die Hinweise dafür, dass auch die B-Lymphozyten in der Pathogenese des NS eine entscheidende Bedeutung spielen. Dies rechtfertigt neue Therapieansätze für die Verwendung von monoklonalen B-Lymphozyten-Antikörpern wie Rituximab (Jörg Dötsch, Müller-Wiefel, & Kemper, 2008). Zahlreiche Studien haben die Wirksamkeit von Rituximab für das SSNS und das SANS gezeigt, wobei Rituximab sowohl zu einer Remission führt als auch das Auftreten von Rezidiven verhindert (Kemper et al., 2012). Dagegen scheint Rituximab bei FSGS nicht so gut zu wirken, obwohl es Hinweise dafür gibt, dass Rituximab gerade bei FSGS zu einer direkten Stabilisierung der Podozyten führt (Kemper, Lehnhardt, Zawischa, & Oh, 2013).

Nebenwirkungen der Rituximabtherapie umfassen allergische Reaktionen auf den nicht vollständig humanisierten Antikörper, eine Hypogammaglobulinämie und selten eine äußerst schwer verlaufende progressive multifokale Leukenzephalopathie (J. Dötsch, Müller-Wiefel, & Kemper, 2009).
Auch wenn in der Therapie des NS durch den Einsatz von GCn und Immunsuppressiva bereits große Erfolge verbucht werden konnten, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Therapie des NS mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden ist. Eine anhaltende Therapie mit GCn, die vor allem beim SANS und FRNS nötig ist, kann zu Minderwuchs, Fettleibigkeit, Störungen der Knochenmineralisation, Steroiddiabetes, Katarakten, Infekt-anfälligkeit und Thromboseneigung führen. Auch die Therapie mit Cyclosporin birgt große Nachteile. Neben häufig auftretenden Nebenwirkungen wie einem Hirsutismus und einer Gingivahyperplasie ist eine neuro- und nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin bekannt. Die Therapie mit Cyclophosphamid kann nicht nur eine hämorrhagische Zystitis und Gonadentoxizität auslösen, sondern auch eine erhöhte Infektionsrate und ein erhöhtes Malignomrisiko wurden beschrieben (Valentini & Smoyer, 2006).
Die nachteiligen Effekte einer GC-Therapie auf die Knochengesundheit sind Schwerpunkt dieser Arbeit und werden im folgenden Kapitel ausführlicher dargestellt.

1.5. Knochendichte und Nephrotisches Syndrom

Beim NS könnte ein Verlust an Knochendichte (KD) durch zweierlei Mechanismen hervorgerufen werden: Zum einen stellt die chronische Erkrankung durch den Verlust von Vitamin-D selbst einen Risikofaktor für einen gestörten Knochenstoffwechsel dar, zum anderen sind GC, die beim NS als Therapie erster Wahl in hohen Dosen verabreicht werden, bekannt für Ihre Osteoporose induzierende Wirkung (Mishra, Meena, Singh, Prasad, & Mishra, 2009; Rauch et al., 2010). Bei einem weiten Spektrum pädiatrischer Erkrankungen, die ebenfalls mit GCn behandelt werden, wie die juvenile rheumatoide Arthritis, der Morbus Cohn, der systemische Lupus erythematodes und das Asthma bronchiale wurde bereits eine verminderte KD beschrieben. Auch im Zusammenhang mit der GC-Therapie bei Leukämien und nach Organtransplantationen sind KD-Minderungen bekannt (Cunnane & Lane, 2000; Pitt et al., 1998; Sambrook, 2000). Eine Fall-Kontrollstudie an über 20.000 Kindern zeigte zudem, dass Kinder, die mehr als vier GC-Zyklen erhielten, ein erhöhtes Frakturrisiko hatten (van Staa, Cooper, Leufkens, & Bishop, 2003). Trotzdem liefern Studien über die KD beim NS bislang kontroverse Ergebnisse.

Erschwert wird die Dikussion über eine möglich Reduktion der Knochendichte durch die verschiedenen Methoden, die zur Bestimmung der Knochendichte stehen zur Verfügung stehen. Die exakte Beurteilung der Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit NS ist aber insofern von höchster Bedeutung, als dass eine Reduktion der kindlichen oder jugendlichen KD verbunden mit einem nicht Erreichen der individuellen „peak bone mass“, zu einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko im Erwachsenenalter führen könnte (National Institutes of Health, 2000). Lange Jahre nach anhaltender Remission könnten somit Erkrankungen des Bewegungsapparates in den Vordergrund treten. Auch im Hinblick auf die Etablierung einer frühzeitigen Vitamin-D-Prophylaxe für Patienten mit NS ist es umso wichtiger, mehr über den Zusammenhang zwischen Erkrankung und KD einerseits sowie Therapie und KD andererseits in Erfahrung zu bringen, zumal es in denen letzten Jahren einen Paradigmenwechsel hin zu höheren Vitamin-D-Normwerten gegeben hat (Priemel et al., 2010; von Domarus et al., 2011).

GC hemmen Osteoblasten durch eine Vielzahl an Mechanismen, die in ihrer Gesamtheit zu einer signifikanten Reduktion der Knochenbildung führen. Sie verhindern die terminale Differenzierung der Osteoblasten (Rauch et al., 2010) und verlagern den Differenzierungsweg der mesenchymalen Stammzellen weg von den Osteoblasten. Dieser Differenzierungsshift bewirkt einerseits eine verminderte Heranreifung von Osteoblasten und andererseits eine vermehrte Expression von Adipozyten. Gleichzeitig führen GC zu einer Apoptose der Osteoblasten, wodurch die Osteoblastenanzahl weiter vermindert wird. Zusätzlich hemmen sie die osteoblastäre Produktion der Knochenmatrix und reduzieren die Synthese vom insulinähnlichen Wachstumsfaktor I. Dieser ist ein wichtiges Signalprotein, das die Knochenbildung antreibt, indem es an Osteoblasten bindet und über eine komplexe Signalkaskade ihre Produktivität erhöht. Neben der verminderten Knochenbildung führen GC zu einer transienten Verstärkung der Knochenresorption. Dabei fördern GC die Osteoklastogenese durch eine vermehrte Expression von RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B Ligand) und eine verminderte Expression von Osteoprotegrin (Leonard, 2007). RANKL wird von Osteoblasten sezerniert und bindet an Osteoklasten-vorläuferzellen, wodurch deren Differenzierung zu reifen Osteoklasten induziert wird. Osteoprotegrin wird ebenfalls von Osteoblasten gebildet und arbeitet als Gegenspieler von RANKL. Dabei wirkt es als Fangrezeptor von RANKL und verhindert somit die Osteoklastendifferenzierung (Boyce & Xing, 2008).

Über RANKL und Osteoprotegrin steuern die Osteoblasten das sensible Gleichgewicht zwischen Knochenformation und Knochenresorption, das durch den Einsatz von GCn hin zu einer verminderten Knochenformation und einer vermehrten Knochenresorption verschoben wird.

1.6. Methoden der Knochendichtemessung

Zur Bestimmung der Knochendichte stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung, von denen die Dual X-ray Absorptiometry (DXA) und die quantitative Computertomographie (QCT) die relevantesten Methoden sind. Die QCT-Messung wird meist peripher an den Extremitäten z.B. am Radius oder Femur durchgeführt und wird dann periphere QCT-Messung (pQCT) genannt. Für diese Arbeit wurde die pQCT-Messung gewählt, die es zum einen ermöglicht, eine volumenbezogene Knochendichte zu ermitteln und zum anderen separate Messungen in den verschiedenen Knochenkompartimenten durchführt. Verbreiteter als die QCT-Messung ist im klinischen Bereich wegen ihrer einfacheren Durchführbarkeit dennoch die DXA-Messung, deren Messgenauigkeit der QCT-Messung allerdings nachsteht. Wie auch die Single Photon Absorptiometry und die Dual Photon Absorptiometry bezieht sich DXA auf den Gesamtknochen und kalkuliert eine flächenbezogene „Dichte“ (g/cm^2). Die tatsächliche volumenbezogene Dichte (g/cm^3) kann mittels DXA nicht bestimmt werden, weil keine Information über die Knochentiefe zur Verfügung steht (Lettgen, 1996). Da die Knochentiefe nicht in die Berechnung der KD eingeht, sondern nur eine flächenbezogene Dichte ermittelt wird, wird die KD von kleineren Kindern unterschätzt. Diese haben kürzere und schmalere Knochen und damit automatisch eine geringere flächenbezogene KD als größere Kinder mit längeren und breiteren Knochen auch wenn die volumetrische KD z.B. durch eine größere Knochentiefe identisch sein sollte (Hegarty, Mughal, Adams, & Webb, 2005). Da gerade Kinder, die mit GCn behandelt werden, für ihr Alter eine geringere Körpergröße haben können, kann dies fälschlicherweise dazu führen, dass mittels DXA eine Osteopenie diagnostiziert wird, die gar nicht vorliegt (Leonard, 2007). Wren et al. verglichen die flächenbezogene KD-Messung mittels DXA und die volumetrische KD-Messung durch QCT von Kindern, die mit ihrer Körpergröße oder ihrem Körpergewicht unter der fünften Perzentile lagen. Sie konnten zeigen, dass der Anteil der als osteopenisch eingestuften Patienten bei der DXA-Methode signifikant höher lag als bei der QCT-Messung.

Die Spezifität für einen DXA-z-Score von unter minus zwei lag bei gesunden Kinder um 94 %, aber bei chronisch kranken Kindern, die unter einer Wachstumsretardierung litten, nur bei 76 % (Wren, Liu, Pitukcheewanont, & Gilsanz, 2005). Diese Ergebnisse zeigen, dass die DXA-Messung gerade für chronisch kranke Kinder ungeeignet ist. Zudem können bei der DXA-Messung nicht die einzelnen Kompartimente des Knochens unterschieden werden. Eine Differenzierung in Spongiosa und Kortikalis ist aber von großer Bedeutung, da sich Veränderungen der KD hauptsächlich am spongiösen Knochen manifestieren (Adinoff & Hollister, 1983; Dalle Carbonare et al., 2001; Foster, Shults, Zemel, & Leonard, 2004). Vor allem frühzeitige und geringfügige Veränderungen der KD laufen Gefahr mit der DXA-Messung nicht erkannt zu werden.

1.7. Fragestellung

Diese Arbeit geht der Frage nach, ob Kinder und Jugendliche mit Nephrotischem Syndrom im alters- und geschlechtsspezifischen Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Knochendichteminderungen des Gesamtknochens sowie der Knochenkompartimente Spongiosa und Kortikalis zeigen (Kapitel 3.2. bis 3.2.3). Dafür werden mehrere Faktoren hinsichtlich ihrer möglichen Wirkung auf die Knochendichte untersucht. Zunächst wird überprüft, ob die dem Nephrotischem Syndrom zugrundeliegenden histologischen Diagnosen Minimal Change Glomerulonephritis und Fokal Segmentale Glomerulosklerose einen unterschiedlichen Einfluss auf die Knochendichte haben (Kapitel 3.2.4.). Auch das Therapieansprechen auf Glukokortikoide und verschiedene Krankheitsverläufe des Nephrotischen Syndroms werden hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Knochendichte untersucht. Dabei werden die Knochendichteergebnisse von steroidsensiblen, steroid-resistenten, steroidabhängigen und häufig rezidivierenden Nephrotikern einander gegenübergestellt, um zu überprüfen, ob die Knochendichte von unterschiedlichen Krankheitsverläufen beeinflusst wird (Kapitel 3.2.5). Hintergrund dieser Differenzierung in verschiedene Krankheitsverläufe ist die Vermutung, dass komplizierte Krankheitsverläufe eine höhere kumulierte Glukokortikoiddosis erfordern und somit Patienten mit komplizierten Verläufen besonders von einem Knochendichteverlust bedroht sein könnten. Außerdem wird der Frage nachgegangen, ob eine zusätzlich zu der Verabreichung von Glukokortikoiden durchgeführte immunsuppressive Therapie, die vor allem bei komplizierten Krankheitsverläufen zum Einsatz kommt, die Knochendichte beeinflusst (Kapitel 3.2.6).

Desweitern wird untersucht, ob die Erkrankungsdauer einen Einfluß auf die Knochendichte hat (3.5.7). Neben den Knochendichteuntersuchungen geht diese Arbeit der Frage nach, ob Patienten mit Nephrotischem Syndrom laborchemische Veränderungen ihres Knochenstoffwechsels zeigen. Insbesondere wird überprüft, ob Patienten mit Nephrotischem Syndrom die typischen Steroidnebenwirkungen einer vermehrten Knochenresorption sowie einer verminderten Knochenproduktion zeigen (Kapitel 3.4.). Dazu werden die Knochenstoffwechselparameter Serumcalcium, Serumphosphat, Calcidiol, Calcitriol, intaktes Parathormon, Pyridinolin und Desoxypyridinolin, Osteocalcin, alkalische Phosphatase und knochenspezifische alkalische Phosphatase der Patienten ausgewertet.
Abgerundet werden die Untersuchung der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels durch die Erhebung und Auswertung von Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patienten, wobei der Frage nachgegangen wird, ob Patienten mit Nephrotischem Syndrom kleiner und schwerer sind als gesunde Kinder- und Jugendliche und ob sie einen höheren BMI haben. Abschließend wird untersucht, ob das Knochenalter der Patienten von ihrem chronologischem Alter abweicht.

Im Fokus dieser Arbeit stand die KD-Messung von Kindern und Jugendlichen mit NS unter GC-Therapie. Dazu wurden zunächst retrospektive KD-Messungen von 72 Patienten, die ambulant im KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche oder stationär in der Kinderklinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf behandelt wurden, ausgewertet. Ab Januar 2006 wurden die Messungen prospektiv in der radiologischen Abteilung der Kinderklinik unter Leitung von Professor Dr. med. Knut Helmke durchgeführt.
Alle Patienten hatten eine normale Nierenfunktion und keiner der Patienten litt unter Knochenschmerzen, Frakturen oder Symptomen einer Hypokalzämie. Während des Zeitraums der Studie erhielt keiner der Patienten Vitamin D, Calciumpräparate oder andere Medikamente außer den aufgeführten Immunsuppressiva, die den Knochenstoffwechsel hätten beeinflussen können.
Die KD-Messungen wurden von der Ethikkommission gestattet und alle Eltern und Patienten stimmten nach erfolgter Aufklärung der Untersuchung zu.
Bei allen Patienten wurde im Rahmen der KD-Messung auch die Körpergröße und das Körpergewicht bestimmt. Außerdem wurde bei einem Teil der Patienten das Knochenalter nach Greulich und Pyle (Greulich, Pyle und Waterhouse 1971) ermittelt.
Informationen über den Krankheitsverlauf und die Knochenstoffwechselparameter der Patienten wurden durch das Studium der Krankenakten zusammengetragen.

2.1. Klinische Daten der Patienten

2.1.1. Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Körpergröße und Körpergewicht wurden am Tag der KD-Untersuchung bestimmt. Die Größe wurde mit einem Stadiometer gemessen und das Gewicht mit einer digitalen Waage bestimmt. Daraus wurde der Body-Mass-Index berechnet (BMI= Gewicht(kg)/Größe(m^2)).
Um die Daten unserer Patienten mit denen von gesunden Kindern vergleichen zu können, wurden wie von Kromeyer-Hauschild et al. beschrieben alters- und geschlechtsspezifische z-Scores nach der LMS-Methode berechnet (Kromeyer-Hauschild et al., 2001).

$$z\text{-score}_{LMS} = \frac{[\ \text{Individualwert} / M(t)\ ]^{L(t)} - 1}{L(t) * S(t)}$$

L = Box cox power Transformation, M = Median, S = Variationskoeffizient

L(t), M(t) und S(t) sind spezifische Parameter für das Alter und Geschlecht des Kindes. Sie wurden unter Heranziehung von 17 bereits durchgeführten Untersuchungen aus verschiedenen Regionen Deutschlands berechnet. Die Berechnung basiert auf den Körpergröße und Körpergewichtsdaten von 17.147 Jungen und 17.275 Mädchen.
Die Parameter L(t), M(t) und S(t) wurden freundlicherweise von Frau Kromeyer-Hauschild, Universitätsklinikum Jena, für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

2.1.2. Skelettalter

Zusätzlich zur KD wurde ab Januar 2006 auch das Skelettalter der Patienten bestimmt. Insgesamt konnte dieses bei 31 Patienten ermittelt werden.
Dazu wurde ein Radiogramm der nicht dominanten Hand angefertigt und nach der Methode von Greulich und Pyle beurteilt.
Die Aufnahme und Beurteilung der Radiogramme erfolgte durch die radiologische Abteilung der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter Leitung von Prof. Dr. med. Knut Helmke.

2.1.3. Diagnose

Bei 69 Patienten konnten folgende drei für das NS ursächliche Diagnosen unterschieden werden:
-Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN), n = 48
-Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), n = 14
-Glomerulonephritis (GN), n = 7
Die Angaben über die jeweilige Diagnose wurden dabei den Krankenakten der Patienten entnommen.

2.1.4. Therapieansprechen und Komplikationen

In Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie mit GCn wurden bei allen Patienten die Merkmale Steroidsensibilität (SS) oder Steroidresistenz (SR) unterschieden.
Neben dem Ansprechen auf GC wurde erfasst, ob die Patienten steroidabhängig (SA) waren und/oder ob sie häufige Rezidive zeigten (frequent relapser = FR).

Beide Merkmale wurden in der Gruppe SA/FR zusammengefasst. Angaben über das Therapieansprechen wurden gleichfalls den Patientenakten entnommen.

2.1.5. Erkrankungsdauer

Bei 66 Patienten wurde die Erkrankungsdauer bestimmt. Dabei wurde der Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und dem Messzeitpunkt der KD errechnet. Der Zeitpunkt der Erstmanifestation wurde durch Aktenstudium ermittelt.

2.1.6. Immunsuppressive Therapie

Neben der Einnahme von GCn konnte bei 59 Patienten durch das Studium der Krankenakten die zusätzliche Einnahme von folgenden Medikamenten erfasst werden: Cyclosporin (CSA), Cyclophosphamid (CPO), Levamisol (LEV) und Mycophenolatmofetil (MMF).

2.2. Osteodensitometrie

Die KD wurde bei allen Patienten durch pQCT des distalen Radius bestimmt. Die Messung erfolgte in der Abteilung für Kinderradiologie (Leitung: Prof. Dr. med. Knut Helmke) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Für die Messungen wurde das Gerät XCT 900 der Firma Stratec (Pforzheim, Deutschland) verwandt. Es wurde die KD der Spongiosa, der Kortikalis und des gesamten Knochens bestimmt. Um falsch hohe KD-Werte durch stärkere mechanische Belastung des dominanten Arms auszuschließen, erfolgte die Messung am distalen Radius des nicht dominanten Arms. Bei stattgehabten Frakturen im Messbereich wurde allerdings auf die dominante Seite ausgewichen, da eine Kallusbildung im Frakturbereich erhöhte KD-Werte zur Folge hätte haben können.
Zunächst wurde die Länge des zu messenden Radius mit einem Zentimetermaß bestimmt und mit Namen, Geburtsdatum und Angabe der zu messenden Körperseite in das MS-DOS 5.0 gestützte Softwareprogramm des XCT 900 eingegeben. Danach wurde der Arm mittels einer größenverstellbaren Schiene in die Röhre des Computertomographen gelagert, um Bewegungsartefakte zu verhindern. Zusätzlich wurden die Patienten angewiesen, während des Untersuchungszeitraums von 10-15 Minuten den zu messenden Arm ruhig zu halten.

Nach dem Start der Messung wurde als erstes eine digitale Übersichtsaufnahme des distalen Radius inklusive des Radioulnargelenks angefertigt, um eine Messlinie für die Osteodensitometrie ziehen zu können. Bei Patienten mit offener Wachstumsfuge wurde diese am distalen Ende der Epiphysenfuge gezogen. Dagegen wurde die Messlinie bei Patienten mit geschlossener Wachstumsfuge durch das ulnar liegende Ende des Radius zur Mitte der Gelenkfläche gezogen. Von dieser Referenzlinie aus wurde proximal des Handgelenks bei 4 % der Radiuslänge die KD-Messung durchgeführt.
Bei der eigentlichen KD-Messung wurde eine einzelne drei Millimeter dicke Knochenschicht aus 72 verschiedenen Winkeln von einer niedrigenergetischen Röntgenröhre (38,5 keV) durchleuchtet. Nach Erkennen der äußeren Knochenkontur wurde die Querschnittsfläche des Radius bestimmt und daraus die Gesamt-KD berechnet, wobei die Voxelgröße 0,59 mm betrug. Anschließend wurde die spongiöse KD in dem Bereich gemessen, der von der Knochenmitte aus 45 % des Gesamtknochenquerschnitts einnahm. Die Dichte der Kortikalis inklusive der Subkortikalis wurde in dem verbleibenden peripheren Bereich des Radiusquerschnitts gemessen (55 % des Radiusquerschnitts). Die Ergebnisse wurden als Volumenäquivalente in mg/cm^3 bezogen auf eine Kalibrierung mit einem Hydroxyapatitphantom angegeben.
Die Kalibrierung erfolgte einmal täglich vor der Untersuchung des ersten Patienten.
Um die Ergebnisse der Patienten vergleichbar zu machen, wurden alters- und geschlechtsspezifische z-Scores gebildet. Als Kontrollgruppe diente eine Kohorte von 311 gesunden Kindern, die von Lettgen et al. mit dem gleichen Gerät untersucht wurden. Die von PD Dr. med Berhard Letgen erhobenen KD-Daten wurden freundlicherweise für diese Arbeit zur Verfügung gestellt. Sie sind im tabellarischen Anhang 1.-3. dargestellt.
Die KD-z-Scores wurden wie folgt berechnet:

$$\text{z-Score} = \frac{P - M_x}{SD_x}$$

P = KD des Patienten, M_x = KD der Kontrollen, SD_x = Standardabweichung der Kontrollen

2.3. Serologische Parameter

Aus den ambulanten und stationären Akten der Patienten wurden retrospektiv Laborwerte des Knochenstoffwechsels erhoben, die im zeitlichen Zusammenhang mit der KD-Messung standen. Dadurch, dass je nach Verlauf der Erkrankung bei jedem Patienten unterschiedliche Laborparameter untersucht wurden und Laborwerte, deren zeitlicher Abstand zur KD-Messung sechs Monate überschritt, nicht berücksichtigt wurden, divergieren die Untersuchungszahlen pro Laborparameter. Folgende Laborparameter wurden erhoben: Serumcalcium (Ca^{2+}), Serumphosphat (PO_4), alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische alkalische Phosphatase (k-AP), intaktes Parathormon (i-PTH), 25-(OH)-Vitamin-D (25VitD), 1,25-(OH)-Vitamin-D_3 (1,25VitD), Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und Osteocalcin (OC).
Alle Messungen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführt. Die Messverfahren für die einzelnen Laborparameter sind in Tab. 2. dargestellt. Die Referenzwerte entsprechen den im Zentrallabor hinterlegten Werten der Gerätehersteller. Für Pyridinolin, Desoxypyridinolin und 25-(OH)-Vitamin-D wurde auf aktuelle Referenzwerte aus der Literatur zurückgegriffen.

Tab.2. Testmethoden und Referenzwerte der untersuchten Laborparameter

Parameter	Einheit	N	Testmethode	Referenzwerte		
Ca	mmol/l	51	Photometrie	Alter	m	w
				1 – 20 Jahre	2,14-2,65	2,14-2,65
				> 20 Jahre	2,13-2,63	2,13-2,63
PO_4	mmol/l	49	Molybdat-	Alter	m	w
			Methode	1 – 6 Jahre	1,42-1,97	1,35-2,08
				> 6 – 10 Jahre	1,22-1,88	1,31-1,70
				> 10 – 16 Jahre	1,32-1,68	1,23-1,62
				> 16 Jahre	1,05-1,56	1,05-1,64
aP	U/l	31	Vor 2002:	Alter	m	w
			Photometrie	3 – 6 Jahre	-673	-673
				> 6 – 12 Jahre	-644	-644
				> 12 – 17 Jahre	-720	-720
				> 17 Jahre	-936	-448
			Nach 2002:	Alter	m	w
			IFCC[1]	3 – 6 Jahre	-280	-280
				> 6 – 12 Jahre	-268	-268
				> 12 – 17 Jahre	-299	-299
				> 17 Jahre	-389	-186
k-aP	U/l	28	IRMA[2]	Alter	m	w
				0 – 10 Jahre	19-131	19 -131
				> 10 – 12 Jahre	14-102	14 -102
				> 12 – 14 Jahre	6-122	25 -125
				> 14 – 16 Jahre	6-122	3 - 55
				> 16 – 17 Jahre	28- 72	3 - 55
				> 17 Jahre	8- 16,5	7,5- 15,5
i-PTH	ng/l	30	Chemilumineszenz	Alter	m	w
				0 – 120 Jahre	10-165	10-165

Tab. 2. Fortsetzung Testmethoden und Referenzwerte der untersuchten Laborparameter

25 VitD Calcidiol	µg/l	16	RIA[3]	Alter	m	w
				0 – 50 Jahre (Thomas 2005)	20-70	20-70
1,25 VitD Calcitriol	ng/l	15	Chemilumineszenz	Alter	m	w
				0 – 120 Jahre	20-67	20-67
PYD	µg /g Kreatinin	11	Chemilumineszenz	Alter prämenopausal (Thomas 2005)	w 120-300	
DPD	µg /g Kreatinin	12	Chemilumineszenz	Alter prämenopausal (Thomas, 2005)	w 26-60	
Osteocalcin	µg/l	24	Chemilumineszenz	Alter	m	w
				1 -10 Jahre	12-123	12-123
				> 10 – 12 Jahre	10-64	10-64
				> 12 – 14 Jahre	13-81	13-81
				> 14 – 16 Jahre	18-90	18-90
				> 16 – 18 Jahre	14-67	5-21
				> 18 Jahre	3,1-13,7	3,1-13,7

[1]International Federation of Clinical Chemestry, [2]Immunradiometrischer Assay, [3]Radioimmunoassay

2.4. Datenverarbeitung und Statistik

Die statistische Aufbereitung der Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics for Mac Version 19.0.0. durchgeführt. Die Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit dem t-Test gerechnet. Um mehrere Gruppen bezüglich eines Wertes untereinander zu vergleichen wurde eine einfaktorielle univatiate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei signifikanten Ergebnissen in der ANOVA wurden zusätzliche paarweise Vergleiche nach Bonferoni durchgeführt. Alle Werte wurden als Mittelwerte +/- Standardabweichung (SD) oder als Mittelwerte +/- Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Das Signifikanzniveau betrug $p \leq 0.05$.
Die Grafiken wurde mit dem Programm Microsoft Excel for Mac Version 12.3.0. sowie mit dem Programm IBM SPSS Statistics for Mac Version 19.0.0. erstellt.

3.1. Klinische Daten der Patienten

Von den 72 Kindern und Jugendlichen waren 33 (45.8 %) männlich (m) und 39 (54.2 %) weiblich (w).
Der Altersdurchschnitt lag bei 10.8 ± 4.5 Jahren (range: 3.0 bis 18.4 Jahre) und der Median bei 9,9 Jahren. Um altersspezifische Unterschiede zu berücksichtigen, wurden die Patienten in sechs verschiedene Altersgruppen (AGn) eingeteilt:
I (<6 J.), **II** (6 - <9 J.), **III** (9 - <12 J.), **IV** (12 - <15 J.), **V** (15 - <18 J.) und **VI** (≥ 18 J.).
Diese Einteilung wurde gewählt, um möglichst vergleichbare Patientenanzahlen in den einzelnen AGn zu erhalten. Bezüglich der drei unterschiedenen Diagnosen litten 48 Patienten an einer MCGN, 14 an einer FSGS und sieben an einer GN. Absolute und relative Häufigkeiten für beide Geschlechter sind in Tab.3. aufgeführt.

Tab.3. Zugrundeliegende Diagnose des NS

Diagnose	N	%	m	%	w	%
MCNS	48	69.6	26	54.2	22	45.8
FSGS	14	20.3	3	21.4	11	78.6
GN	7	10.1	3	42.9	4	57.2

Bezüglich des Ansprechens auf GC waren 46 Patienten steroidsensibel (SS) und 26 steroidresistent (SR). Von den steroidsensiblen Patienten waren19 Patienten steroidabhängig (SA) oder hatten häufige Rezidive (frequent relapser = FR).
Die Ergebnisse sind geschlechtergetrennt in Tab.4. dargestellt.

Tab.4. Ansprechen auf GC und Komplikationen

Patienten	N	%	m	%	w	%
SS	46	50.5	25	54.3	21	45.7
SR	26	28.6	8	30.7	18	69.3
SA/FR	19	20.9	8	42.1	11	57.9

Bei 66 Patienten wurde die Erkrankungsdauer berechnet werden. Der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und das Maximum der Erkrankungsdauer sind in Tab.5. zusammengefasst.

Tab.5. Deskriptive Statistik bezüglich der Erkrankungsdauer

	N	M ± SD	Median	Minimum	Maximum
Erkrankungsdauer (Jahre)	66	5.6 ± 3.9	5.1	0.1	15.6

Insgesamt nahmen 42 von 59 Patienten zusätzlich zu der Verabreichung von GCn mindestens ein Immunsuppressivum ein. 17 Patienten wurden ausschließlich mit GCn behandelt. Tab.6. stellt die absoluten und relativen Häufigkeiten für die einzelnen Medikamente dar.

Tab.6. Absolute und relative Häufigkeiten der Immunsuppressiva

Medikament	N	%	m	%	w	%
CSA	35	39.3	15	42.9	20	57.1
CPO	21	23.6	9	42.9	12	57.1
LEV	15	16.8	8	53.3	7	46,7
MMF	11	12.4	4	36.4	7	63.6
andere	7	7.9	2	29.0	5	71.0

3.2. Osteodensitometrie

3.2.1. Korrelationen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der KD-Messungen von insgesamt 72 Patienten dargestellt. Zunächst wurden die Korrelationen der einzelnen Messbereiche Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen untereinander berechnet und es wurde geprüft, inwieweit die KD mit dem chronologischen Alter und der Größe der Patienten korreliert.
Es zeigte sich, dass kortikale und spongiöse KD nicht miteinander korrelierten ($r = .17$, $p = .167$). Dagegen wiesen kortikale und Gesamt-KD eine sehr hohe positive Korrelation auf ($r = .95$, $p = .000$). Die spongiöse KD zeigte mit der Gesamt-KD eine mittlere positive Korrelation ($r = .48$, $p = .000$). Die signifikanten Korrelationen sind im Folgenden graphisch dargestellt.

Abb.1. Korrelation von kortikaler KD und Gesamt-KD

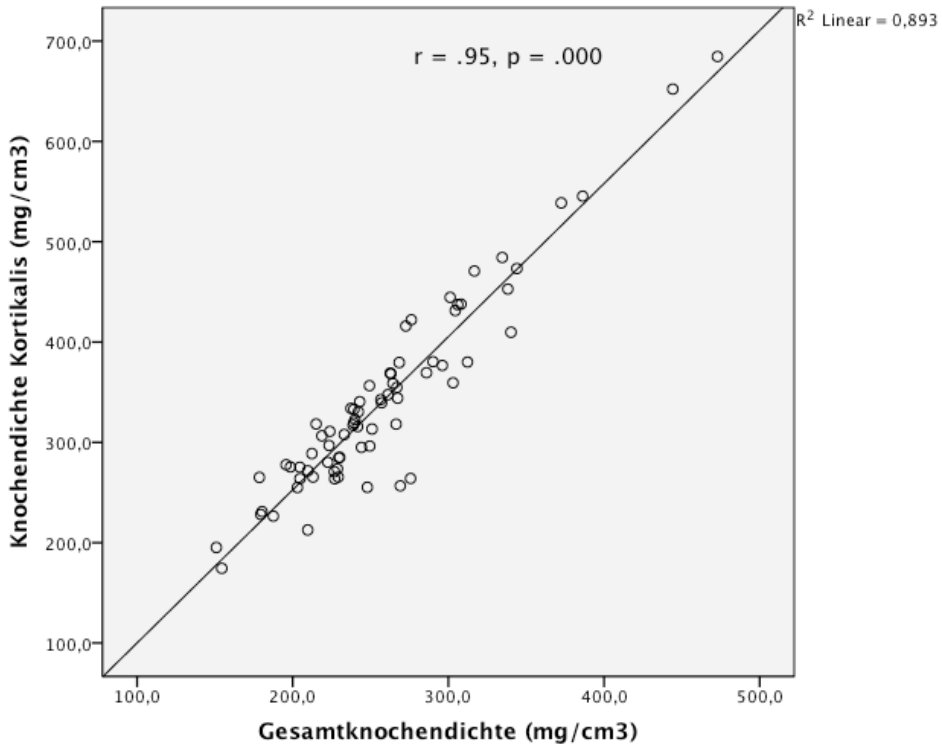
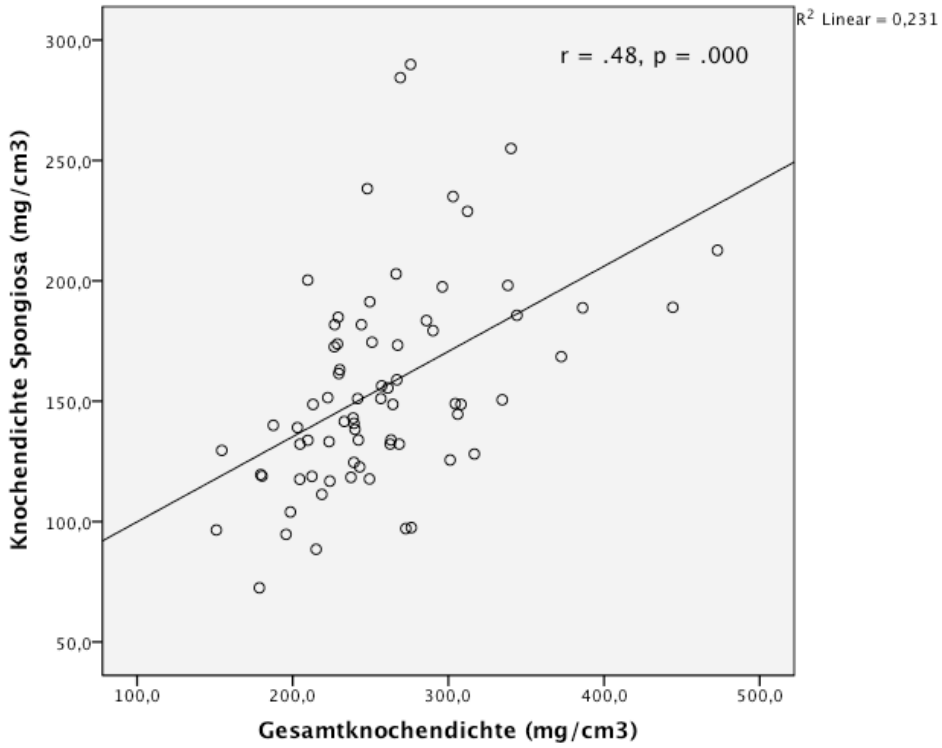


Abb.2. Korrelation von spongiöser KD und Gesamt-KD



Bezüglich des Alters der Patienten zeigte sich, dass sowohl die kortikale KD ($r = .37$, $p = .002$) als auch die Gesamt-KD ($r = .31$, $p = .010$) positiv mit dem chronologischen Alter der Patienten korrelierte. Die spongiöse KD korrelierte nicht mit dem Patientenalter. Die Ergebnisse sind in Abb.3 bis Abb.6 graphisch dargestellt.

Abb.3. Korrelation von Alter und spongiöser Knochendichte

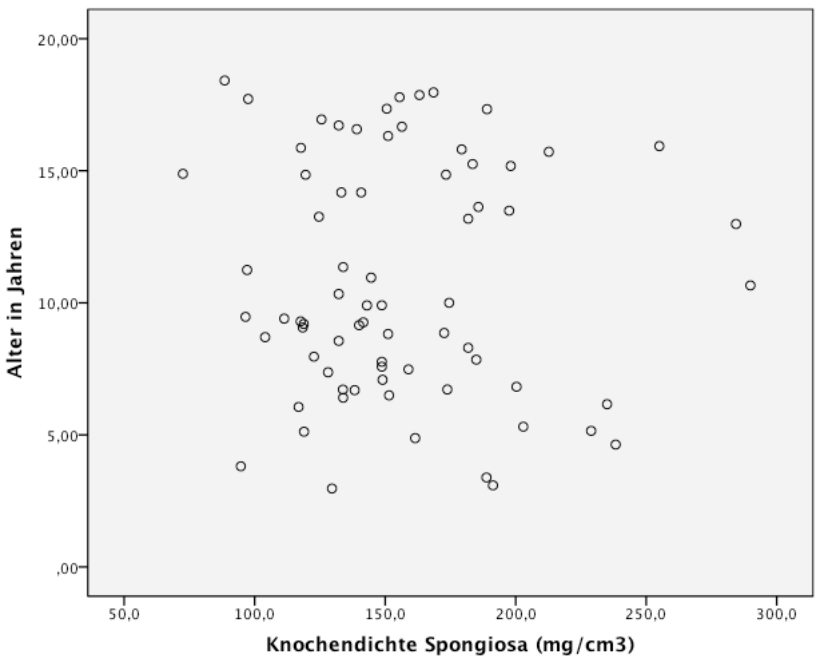


Abb.4. Korrelation von Alter und kortikaler KD

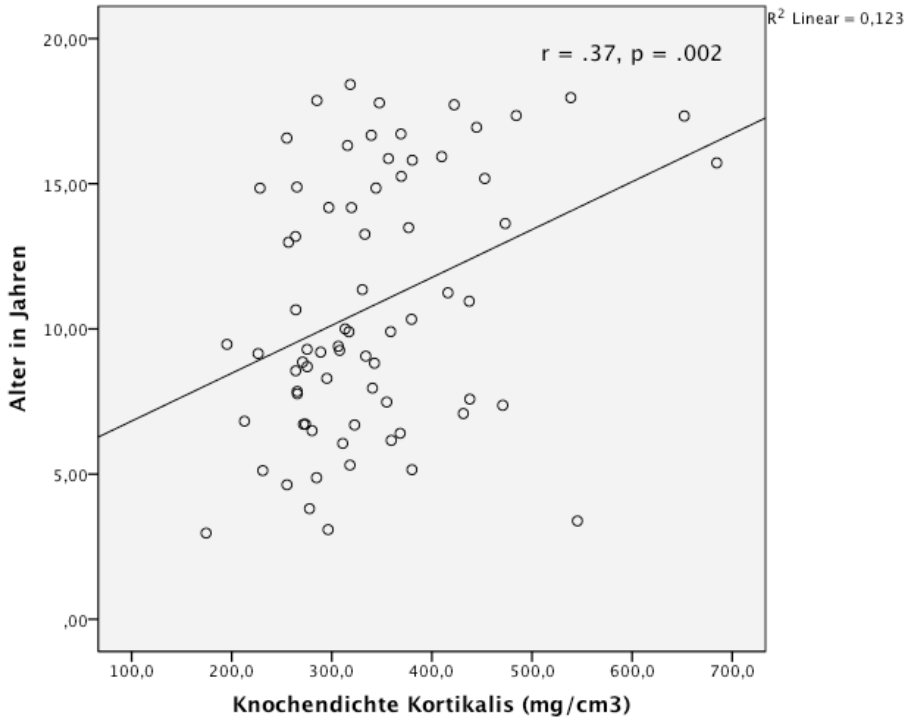
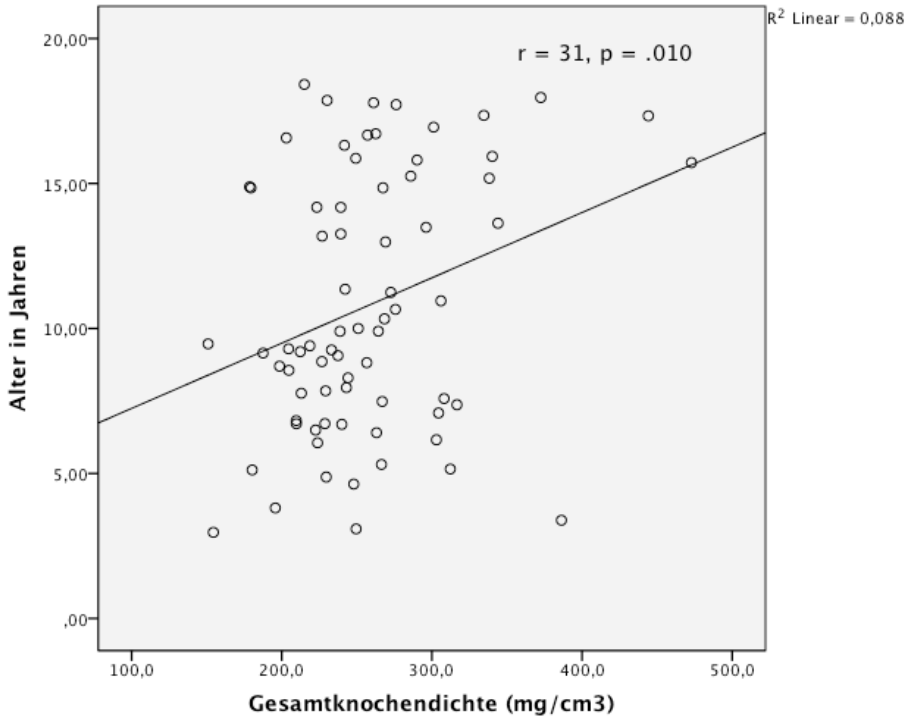


Abb.5. Korrelation von Alter und Gesamt-KD



Bezüglich der Köpergröße zeigte sich, dass Spongiosa (r = -.22, p = .097), Kortikalis (r = .23, p = .090) und Gesamt-KD (r = .13, p = .320) nicht mit der Körpergröße korrelierten.
Diese Ergebnisse sind in Abb. 6 bis Abb. 8 dargestellt.

Abb.6. Korrelation von Größe und spongiöser KD

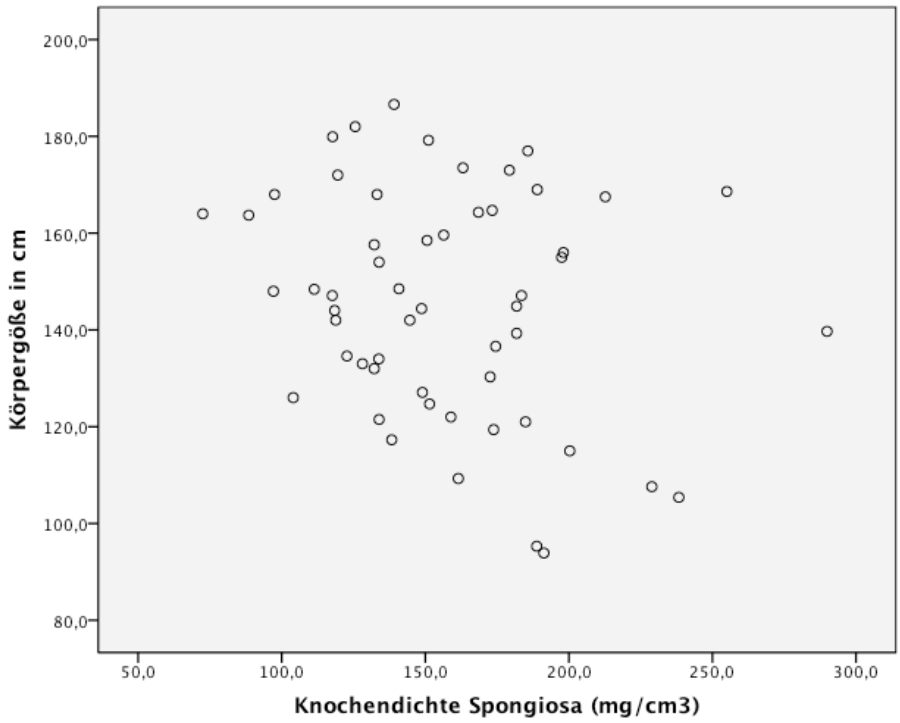


Abb.7. Korrelation von Größe und kortikaler KD

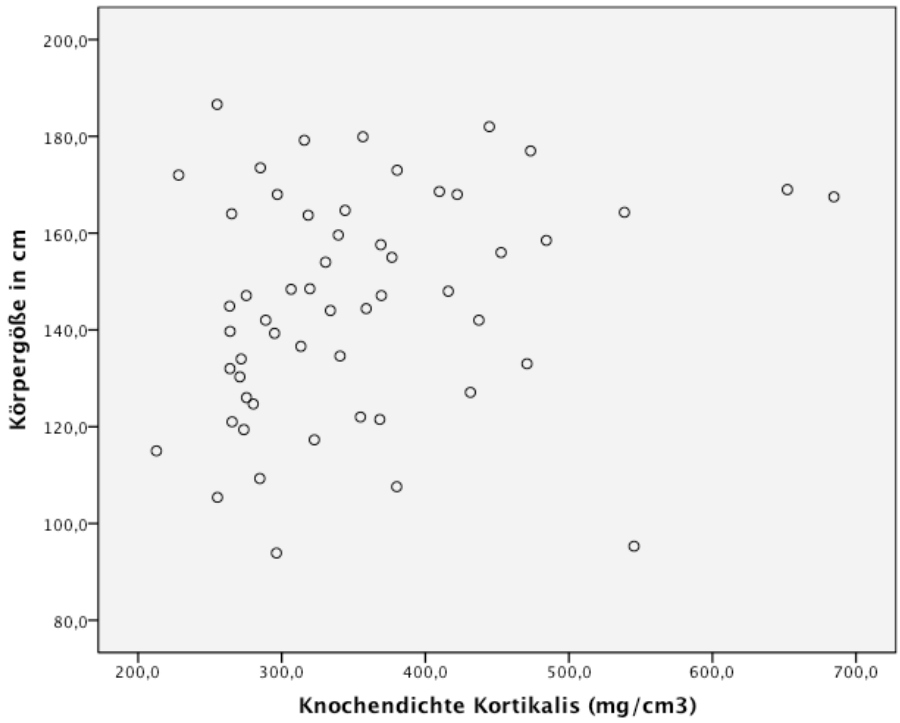
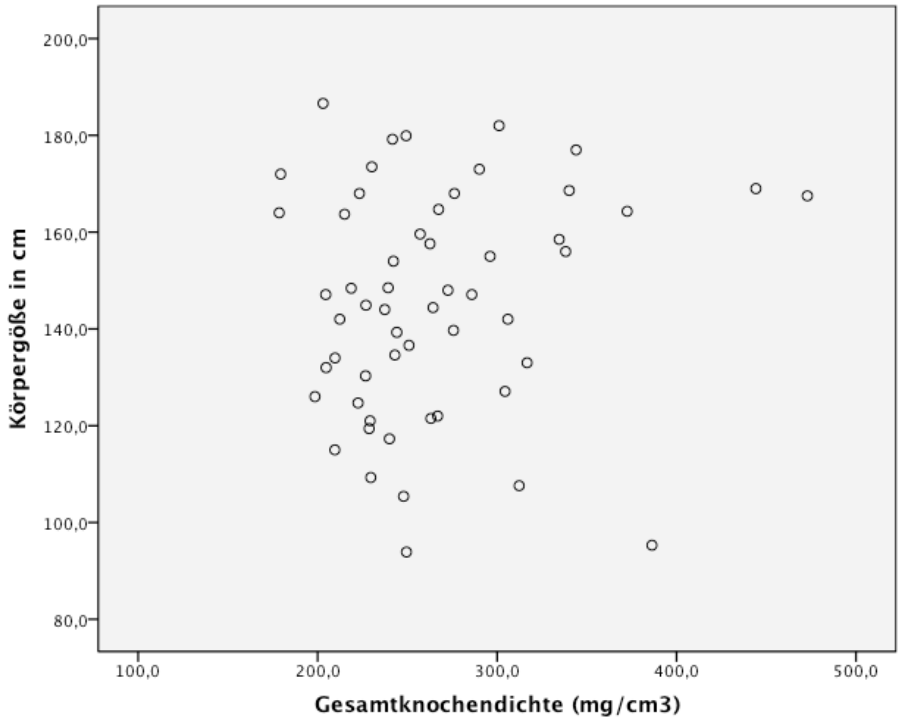


Abb.8. Korrelation von Größe und Gesamt-KD



3.2.2. Mittelwerte und z-Scores

Die folgende Tab.7. zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der spongiösen, kortikalen und Gesamt-KD aller Patienten. Die Mädchen hatten tendenziell eine niedrigere mittlere spongiöse KD und eine höhere mittlere kortikale KD als die Jungen. Auffällig bei der mittleren kortikalen KD der Mädchen war auch die große Streuung der Werte, die durch zwei extrem hohe Einzelwerte bedingt war (x_1 = 684.6 mg/cm^3, x_2 = 652.2 mg/cm^3). Nach Ausschluss dieser beiden Werte war der Mittelwert der Mädchen bezüglich der kortikalen KD deutlich geringer (M= 341.92 ± 84.87). Im Vergleich mit den Jungen wiesen die Mädchen ebenfalls eine größere mittlere Gesamt-KD auf. Die beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten jedoch im t-Test für unabhängige Stichproben keine statistische Signifikanz. Jedoch wurde das Signifikanzniveau bezüglich der kortikalen KD nur knapp verfehlt.

Tab.7. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten und Mittelwertvergleiche zwischen Jungen und Mädchen

		KD Spongiosa (mg/cm^3)		KD Kortikalis (mg/cm^3)		KD Gesamt (mg/cm^3)	
	N	M ± SD	P	M ± SD	p	M ± SD	p
Gesamt	72	155.6 ± 43.3		340.4 ± 95,0		257.6 ± 58.8	
Mädchen	39	150.0 ± 39.0	.229	358.7 ± 110.3	.076	265.0 ± 69.5	.237
Jungen	33	162.3 ± 47.6		318.9 ± 68.4		248.5 ± 42.2	

Um die KD-Werte unserer Patienten interpretieren zu können, wurden sie mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrollgruppe geschlechts- und altersabhängig normiert (z-Norm). Diese z-Scores wurden auch in den folgenden Kapiteln als Basis für die statistische Auswertung der KD-Messungen verwandt, da nur auf diese Weise geschlechts- und altersabhängige Unterschiede der KD eliminiert werden konnten.
Da keine Vergleichswerte für gesunde Kinder unter sechs Jahren vorlagen, musste in dieser Altersgruppe (AG) auf die Bildung entsprechender z-Scores verzichtet werden.
Die Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der errechneten z-Scores stellt Tab.8. für die drei Messbereiche (Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen) dar. Zusätzlich wurde mit dem t-Test für eine Stichprobe überprüft, ob der mittlere z-Score der Patienten vom Mittelwert der Kontrollgruppe signifikant abwich (Mittelwert der Kontrollgruppe = 0).
Abb.9. stellt die z-Scores und Standardabweichungen graphisch dar.

Tab.8. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
Gesamt	63	0.1 ± 0.2	.737	0.1 ± 0.2	.535	0.0 ± 0.2	.959
Jungen	28	0.2 ± 0.3	.386	-0.2 ± 0.2	.261	-0.3 ± 0.2	.054
Mädchen	35	-0.1 ± 0.2	.661	0.4 ± 0.3	.164	0.3 ± 0.3	.346

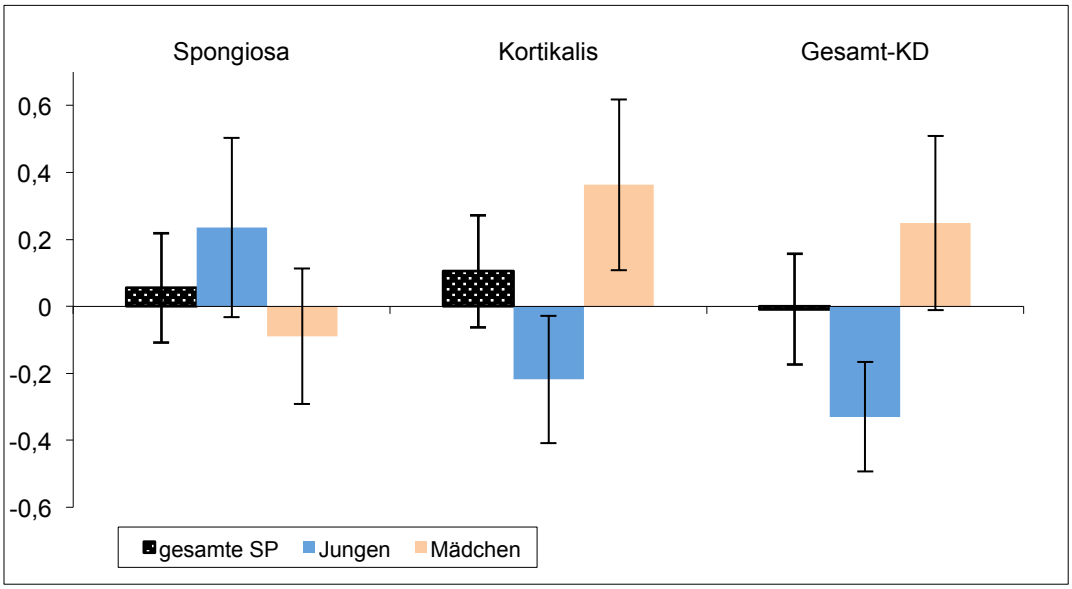


Abb. 9. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern

In der gesamten Stichprobe unterschieden sich die mittleren z-Scores aller Messbereiche kaum vom Mittelwert der Kontrollgruppe. Bei den Jungen lagen die durchschnittlichen z-Scores der kortikalen und der Gesamt-KD unter dem Mittelwert der Vergleichsgruppe.
Für den mittleren z-Score der Gesamt-KD wurde im Vergleich zu gesunden Kindern das Signifikanzniveau nur sehr knapp verfehlt.
Bei den Mädchen hingegen waren die mittleren z-Scores der kortikalen und der Gesamt-KD überdurchschnittlich.
Die Spongiosawerte waren wiederum bei den Jungen überdurchschnittlich während sie sich bei den Mädchen kaum vom Mittelwert der Vergleichsgruppe unterschieden.
In keiner Gruppe ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede.

3.2.3. Altersgruppen

Um altersabhängige Unterschiede der KD bei unseren Patienten zu erfassen, wurden die Altersgruppen I-V unterschieden.
Zunächst erfolgt eine Betrachtung der altersspezifischen Ergebnisse der gesamten Stichprobe, anschließend werden die Ergebnisse getrennt für beide Geschlechter dargestellt.
In Tab.9. sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der KD-Messungen für jede Altersgruppe (AG) der Patienten dargestellt. Abb.10. stellt die Mittelwerte der verschiedenen AG zusätzliche graphisch dar.

Tab.9. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten unterteilt in AG I-V

Altersgruppe		KD Spongiosa ($mg/cm^{3)}$	KD Kortikalis ($mg/cm^{3)}$	KD Gesamt ($mg/cm^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
I (< 6 J.)	9	172.8 ± 49.9	307.0 ± 106,0	246.9 ± 70.7
II (6 - <9 J.)	20	153.3 ± 31.1	320.7 ± 67.6	245.6 ± 37.1
III (9 - <12 J.)	15	140.5 ± 46.2	316.7 ± 64.9	237.6 ± 39.1
IV (12 - <15 J.)	10	161.3 ± 57.6	315.7 ± 71.8	246.3 ± 50.6
V (≥15 J.)	18	159.1 ± 40.9	412.5 ± 116.8	298.7 ± 70.1

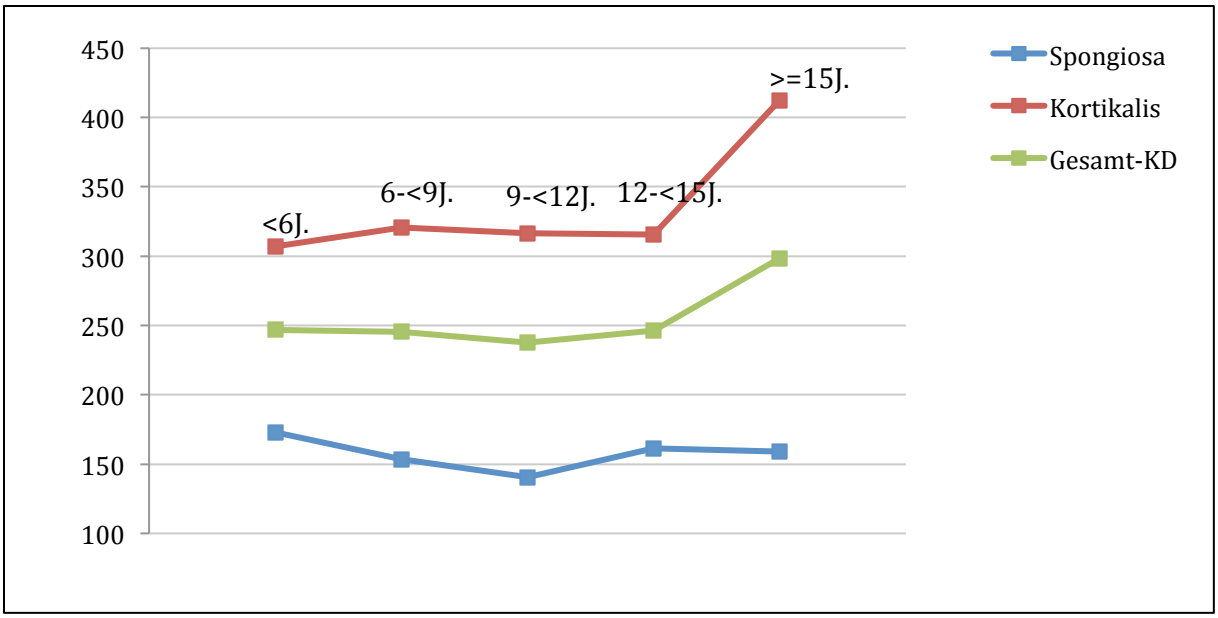


Abb.10. Absolute KD-Werte von Spongiosa, Kortikalis und Gesamt-KD der AGn 1-5

Bei der Betrachtung der einzelnen AGn fiel auf, dass ein Zugewinn an mittlerer kortikaler und Gesamt-KD hauptsächlich nach dem 15. Lebensjahr stattfand.
Die durchschnittliche spongiöse KD lag dagegen in der jüngsten AG (<6 J.) am höchsten und fiel zunächst bis zum Eintritt des 12. Lebensjahres ab, um zwischen dem 12. Und 15. Lebensjahr wieder anzusteigen. Nach dem 15. Lebensjahr kam es erneut zu einer dezenten Abnahme.
In der folgenden Tab.10. sind die mittleren z-Scores für die AGn II-V und die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche dargestellt. Abb.11. gibt die Ergebnisse graphisch wieder.

Tab.10. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten unterteilt in AG II-V und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

AG		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
II (6 - <9 J.)	20	0.2 ± 0.2	.349	-0.1 ± 0.2	.606	-0.2 ± 0.2	.344
III (9 - <12 J.)	15	-0.4 ± 0.4	.244	-0.2 ± 0.3	.442	-0.5 ± 0.3	.055
IV(12 - <15 J.)	10	0.3 ± 0.5	.550	0.6 ± 0.4	.850	0.0 ± 0.4	.954
V (≥15 J.)	18	0.2 ± 0.3	.603	0.6 ± 0.4	.147	0.6 ± 0.4	.182

Im Vergleich mit den gesunden Kindern fiel auf, dass die mittleren z-Scores für die kortikale, die spongiöse und die Gesamt-KD bei den Patienten der AGn II und III unterdurchschnittlich waren. Ausgenommen davon ist die mittlere spongiöse KD der 6-9 jährigen, die im Vergleich zur Kontrollgruppe überdurchschnittlich war. Ab dem 12. Lebensjahr dagegen nahmen die mittleren z-Scores aller drei KD-Bereiche überdurchschnittliche Werte an.

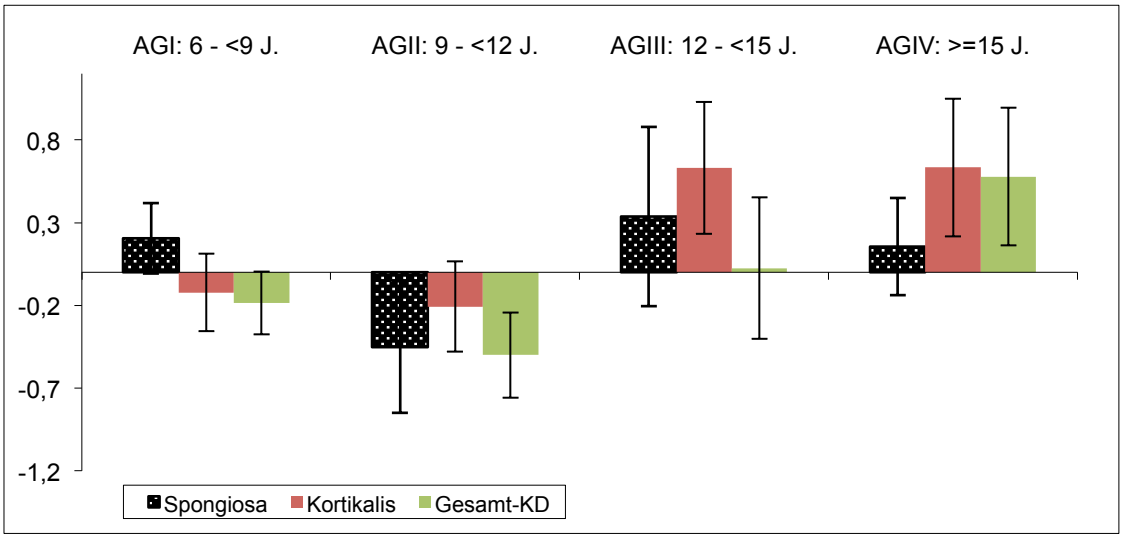


Abb.11. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten unterteilt in AG II-V im Vergleich zu gesunden Kindern

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten vor dem 12. Lebensjahr im Vergleich zur gesunden Stichprobe vorwiegend unterdurchschnittliche KD-Werte aufwiesen, während sie ab dem 12. Lebensjahr bis in die Adoleszenz stets überdurchschnittliche z-Werte in allen drei Messbereichen zeigten. In der Gruppe der 9 bis 12-jährigen traten die Unterschiede am deutlichsten hervor. Hier waren alle KD-z-scores der Patienten unterdurchschnittlich. Dennoch zeigten die untersuchten Mittelwertunterschiede zu gesunden Kindern keine statistische Signifikanz. Allerdings wurde für den mittleren Gesamt-KD-z-Score der 9 bis 12-jährigen im Vergleich zur Kontrollgruppe fast das Signifikanzniveau erreicht.
Im Folgenden werden die AGn nach Geschlechtern getrennt untersucht, wobei bei den Ergebnissen beachtet werden muss, dass die Stichproben teilweise sehr klein waren.

3.2.4. Jungen

Tab.11. stellt die Mittelwerte und Standardabweichungen der drei KD-Bereiche der männlichen Patienten von AG I bis V dar.
Bei den Jungen kam es wie auch in der gesamten Stichprobe von AG I zu AG II zu einer Abnahme der mittleren spongiösen KD während anders als in der gesamten Stichprobe nicht nur die mittlere kortikale sondern auch die Gesamt-KD anstieg.
Von AG II zu AG IV nahmen dann die kortikale und die Gesamt-KD wieder ab, so dass sogar die Ausgangswerte aus AG I unterschritten wurden.
Auffällig war außerdem eine Zunahme der mittleren spongiösen KD von AG III zu AG IV, während es gleichzeitig zu dem beschriebenen Abfall der mittleren kortikalen und Gesamt-KD kam.
Ab dem 15. Lebensjahr stiegen die mittlere kortikale und Gesamt-KD wieder an, während bei der mittleren spongiösen KD eine leichte Abnahme zu verzeichnen war.

Tab.11. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **männlichen** Patienten aufgeteilt in AG I-IV.

AG		KD Spongiosa ($mg/cm^{3)}$	KD Kortikalis ($mg/cm^{3)}$	KD Gesamt ($mg/cm^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
I (<6 J.)	5	174.3 ± 47.8	280.0 ± 79.5	232.6 ± 64.5
II (6 - <9 J.)	8	157.3 ± 25.3	332.6 ± 78.1	253.8 ± 36.8
III (9 - <12 J.)	7	145.1 ± 65.9	327.0 ± 58.1	245.2 ± 31,7
IV (12 - <15 J.)	5	171.9 ± 67.0	273.0 ± 35.7	227.6 ± 32.4
V (≥15 J.)	8	169.0 ± 39.7	350.9 ± 63.5	269.2 ± 43.9

Tab.12. zeigt die mittleren z-Scores der männlichen Patienten für alle drei Messbereiche und die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche. Abb.12. stellt die Ergebnisse graphisch dar.

Tab.12. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **männlichen** Patienten aufgeteilt in AG II-V und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

AG		z-zsore KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
II (6 - <9 J.)	8	0.5 ± 0.3	.097	-0.3 ± 0.4	.548	-0.4 ± 0.3	.200
III (9 - <12 J.)	6	0.1 ± 0.9	.958	-0.2 ± 0.4	.573	-0.5 ± 0.3	.144
IV (12 - <15 J.)	5	0.3 ± 0.8	.765	-0.6 ± 0.2	.061	-0.4 ± 0.3	.229
V (≥15 J.)	8	0.3 ± 0.4	.454	0.2 ± 0.4	.581	0.1 ± 0.4	.810

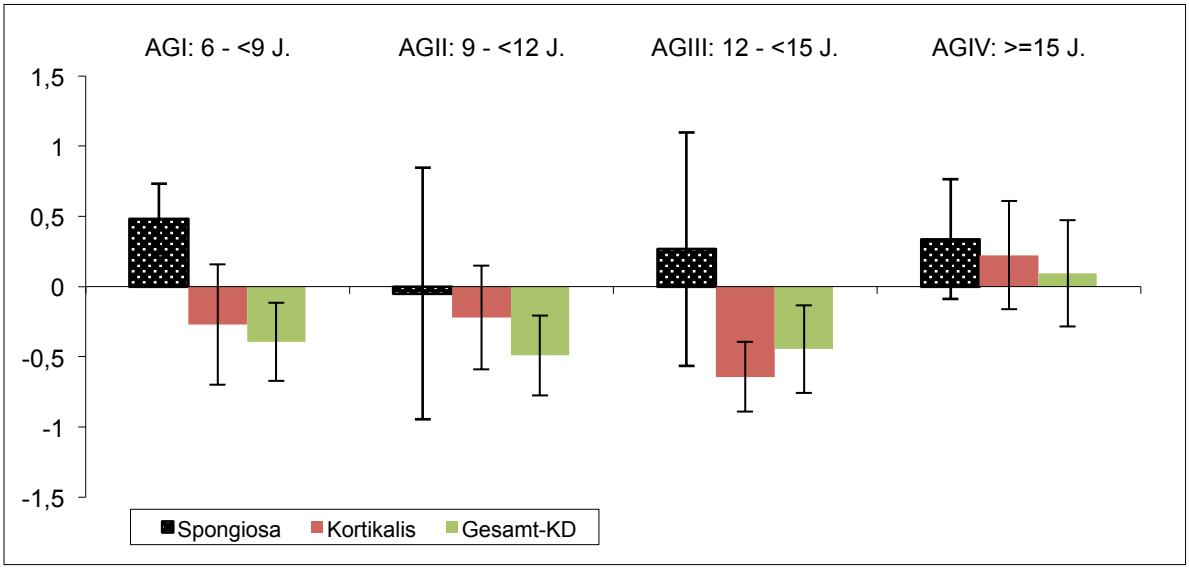


Abb.12. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **männlichen** Patienten aufgeteilt in AGn II-V im Vergleich zu gesunden Kindern

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten Jungen bis zum 15. Lebensjahr tendenziell eine unterdurchschnittliche mittlere kortikale und Gesamt-KD. Die mittlere spongiöse KD lag dagegen in AG II, IV und V über dem Durchschnitt der gesunden Kinder und nahm nur in AG III einen geringfügig unterdurchschnittlichen Wert an.

Ab dem 15. Lebensjahr tendierten die mittleren z-Scores der Jungen in allen drei Messbereichen zu überdurchschnitlichen Werten.

Die beschriebenen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Für den mittleren Kortikalis-z-Score der AG IV wurde allerdings das Signifikanzniveau im Vergleich zur Kontrollgruppe nur knapp verfehlt.

3.2.5. Mädchen

Tab.13. zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen aller drei KD-Bereiche der weiblichen Patienten von AG I bis V.
Auffällig bei den Mädchen war, dass die mittlere KD in allen gemessenen Bereichen von AG I zu AG III stetig abnahm, wobei der Unterschied zwischen AG I und AG II am größten war. Bei den Jungen hingegen war eine Abnahme aller KD-Bereiche nur von AG II zu AG III feststellbar.
Ab dem 12. Lebensjahr kam es zu einem Anstieg der mittleren KD in allen Bereichen, wobei die Zunahme an mittlerer kortikaler KD am stärksten ausgeprägt war.

Tab.13. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **weiblichen** Patienten gruppiert in AG I-IV

AG		KD Spongiosa (mg/cm^3)	KD Kortikalis (mg/cm^3)	KD Gesamt (mg/cm^3)
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
I (< 6 J.)	4	170.8 ± 59.9	340.8 ± 137.0	264.9 ± 83.8
II (6 - <9 J.)	12	150.7 ± 35.3	312.8 ± 62.0	240.2 ± 37.8
III (9 - <12 J.)	8	136.6 ± 22.4	307.7 ± 73.1	230.9 ± 45.6
IV (12 - <15 J.)	5	150.7 ± 51.8	358.4 ± 76.0	265.1 ± 61.9
V (≥15 J.)	10	151.1 ± 42.2	461.8 ± 128.8	322.3 ± 86.4

Tab.14. zeigt die mittleren z-Scores der Mädchen für alle KD-Bereiche und die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zur Kontrollgruppe. Abb.13. stellt die Ergebnisse graphisch dar.
Bei den 9 bis 12-jährigen lag der mittlere Spongiosa-z-Score deutlich unter dem Wert der Vergleichsgruppe. Diese Abweichung war trotz der niedrigen Patientenzahl (n = 8) statistisch signifikant (p = .025).
Ansonsten deckten sich die Ergebnisse der Mädchen größtenteils mit den Ergebnissen der gesamten Stichprobe. Während in AG I und II, also vor dem 12. Lebensjahr, die mittleren KD-z-Scores überwiegend unterdurchschnittlich ausfielen, waren ab dem 12. Lebensjahr in allen gemessenen Bereichen überdurchschnittliche Werte zu finden.

Tab.14. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **weiblichen** Patienten aufgeteilt in AG II-V und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

AG		z-zcore KD Spongiosa	P	Z-Score KD Kortikalis	p	Z-Score KD Gesamt	p
	N	M ± SEM	P	M ± SEM	p	M ± SEM	p
II (6 - <9 J.)	12	0.02 ± 0.31	.949	-0.02 ± 0.28	.933	-0.05 ± 0.26	.863
III (9 - <12 J.)	8	-0.69 ± 0.24	**.025**	-0.08 ± 0.41	.859	-0.43 ± 0.43	.365
IV (12 - <15 J.)	5	0.41 ± 0.79	.635	0.80 ± 0.63	.271	0.50 ± 0.79	.563
V (≥15 J.)	10	0.01 ± 0.42	.981	0.96 ± 0.69	.195	0.97 ± 0.68	.189

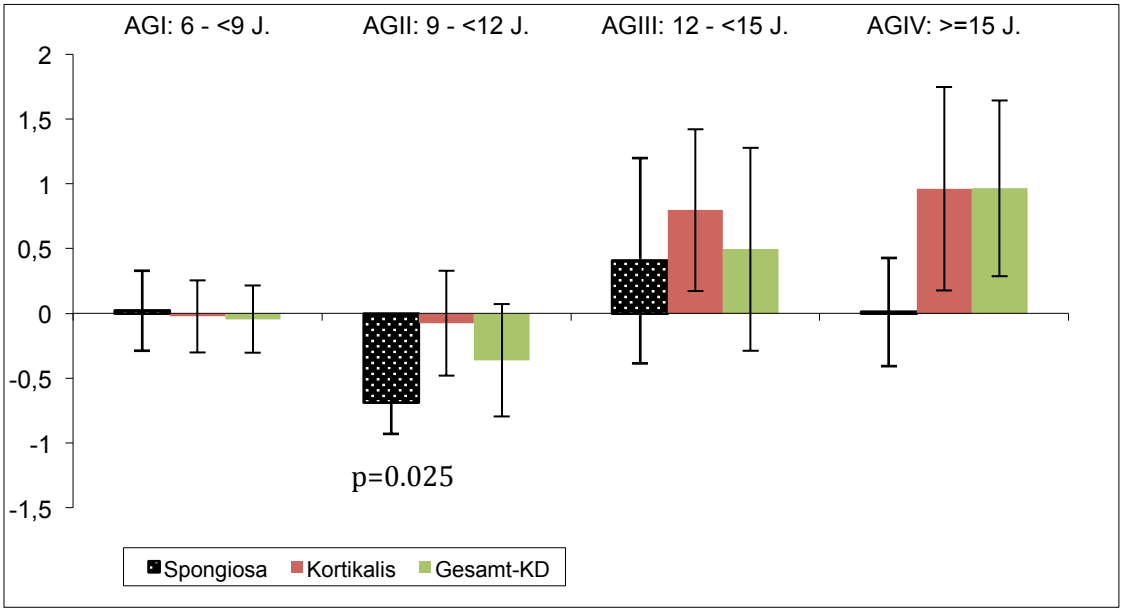


Abb. 13. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der **weiblichen** Patienten aufgeteilt in AG II -V im Vergleich zu gesunden Kindern

3.2.6. Diagnose

Von 60 Patienten konnte die zugrundeliegende Diagnose des NS erfasst werden.
Im Folgenden soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der KD und der Diagnose untersucht werden. Dazu wurden zwei verschiedene Diagnosegruppen gebildet: MCGN und FSGS.
Um die KD der Patienten aus den unterschiedlichen Diagnosegruppen mit der KD von gesunden Kindern und untereinander vergleichen zu können, wurden die bereits berechneten KD-z-Scores verwandt, da auf diese Weise alters- und geschlechtsbedingte Unterschiede innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen berücksichtigt werden konnten.
Auf die Darstellung der absoluten KD-Werte wurde an dieser Stelle verzichtet.
Sie sind im Anhang 4.-6. zu finden.
Tab.15. zeigt die mittleren z-Scores der drei Messbereiche (Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen) für die unterschiedlichen Diagnosen sowie die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs mit der gesunden Kontrollgruppe. In Abb. 10. sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.
Es fiel auf, dass die mittleren KD-z-Scores der Patienten mit FSGS tendenziell unterdurchschnittlich waren. Diese Unterschiede zeigten jedoch keine statistische Signifikanz. Die KD-Werte von Patienten mit MCGN unterschieden sich kaum von der Norm.

Tab.15. KD- z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCNS und FSGS und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

Diagnose		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
MCGN	41	0.1 ± 0.21	.682	0.1 ± 0.22	.571	0.0 ± 0.21	.942
FSGS	13	-0.3 ± 0.32	.448	-0.3 ± 0.25	.195	-0.4 ± 0.25	.134

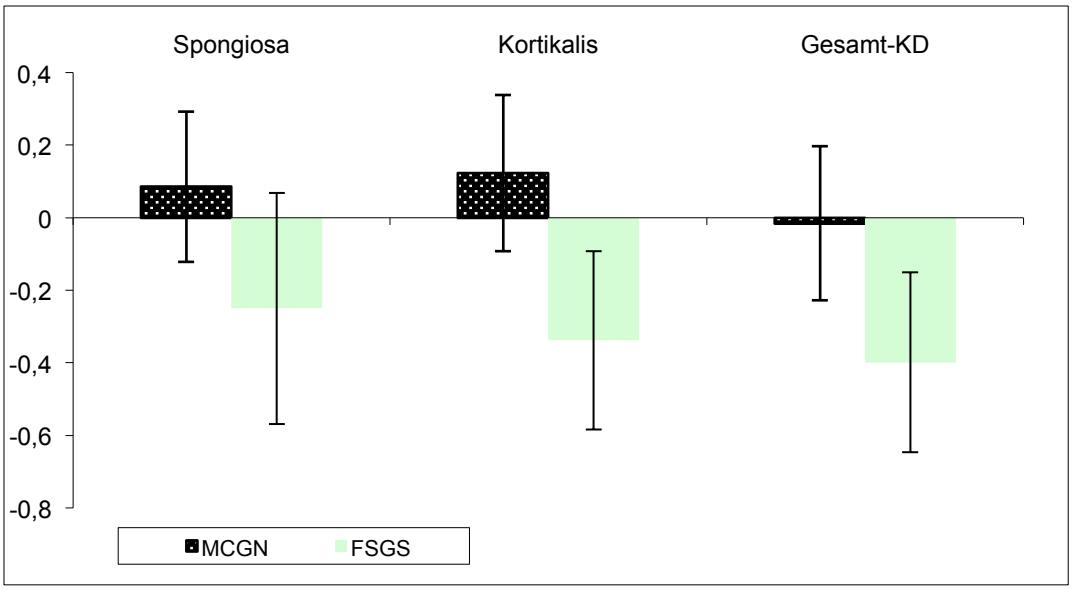


Abb.14. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCGN und FSGS im Vergleich zu gesunden Kindern

Im Anschluss sind die mittleren KD-z-Scores der Diagnosegruppen geschlechtergetrennt dargestellt. In Tab.16. und Abb.15. finden sich die Ergebnisse für die Jungen.
Es fiel auf, dass bei den Jungen mit MCGN der mittlere z-Score der kortikalen und der Gesamt-KD im Vergleich zu gesunden Kindern unterdurchschnittlich waren. Für den mittleren Gesamt-KD-z-Score war der Unterschied zur Kontrollgruppe auch signifikant. Bezüglich der Diagnose FSGS waren die Ergebnisse der Jungen mit denen der gesamten Stichprobe vergleichbar.

Tab.16. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCGN und FSGS der **männlichen** Patienten und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

Diagnose		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
MCGN	22	0.3 ± 0.3	.422	-0.3 ± 0.2	.139	-0.4 ± 0.2	**.020**
FSGS	3	-0.3 ± 0.4	.532	-0.7 ± 0.2	.105	-0.9 ± 0.3	.104

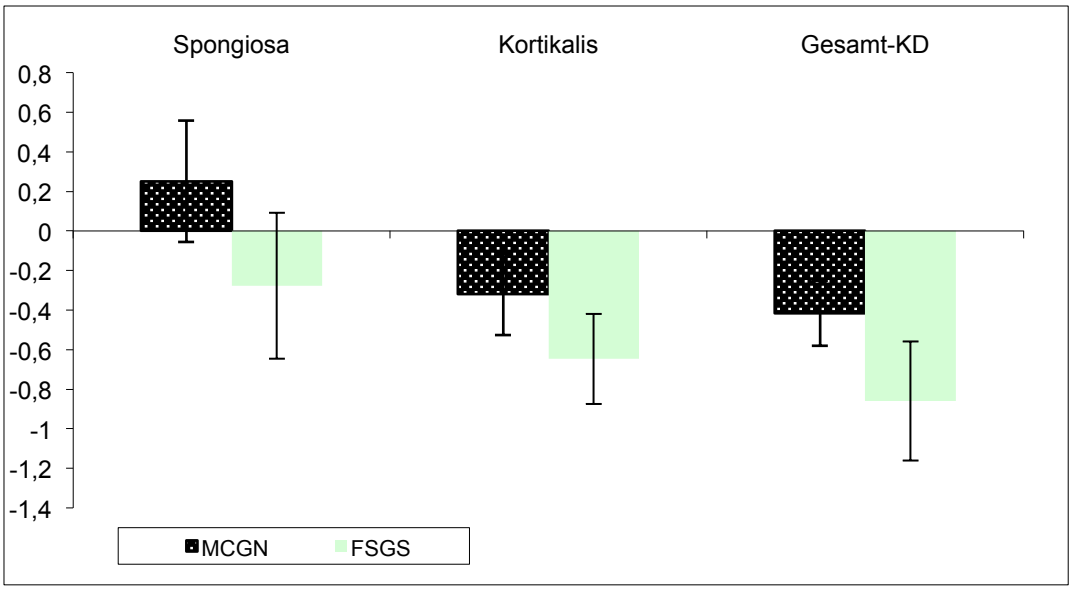


Abb.15. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCGN, FSGS und GN der **männlichen** Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern

In Tab.17. und Abb.12. finden sich die Ergebnisse für die Mädchen.
Bei den Mädchen gab es keine signifikanten Unterschiede zur gesunden Vergleichsgruppe. Es zeigte sich aber wie schon bei der gesamten Stichprobe und bei den Jungen, dass die mittleren z-Scores der Patienten mit FSGS im unterdurchschnittlichen Bereich lagen.
Des Weitern war auffällig, dass Mädchen mit der Diagnose MCGN im Vergleich zu gesunden Kindern überdurchschnittliche Kortikalis und Gesamt-KD-Werte hatten, während bei den Jungen gerade diese Bereiche mit unterdurchschnittlichen Werten besetzt waren.

Tab.17. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCGN und FSGS der **weiblichen** Patienten und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

Diagnose		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM	p	M ± SEM	P	M ± SEM	p
MCGN	19	-0.1 ± 0.3	.701	0.6 ± 0.4	.104	0.5 ± 0.4	.272
FSGS	10	-0.2 ± 0.4	.569	-0.3 ± 0.3	.452	-0.3 ± 0.3	.411

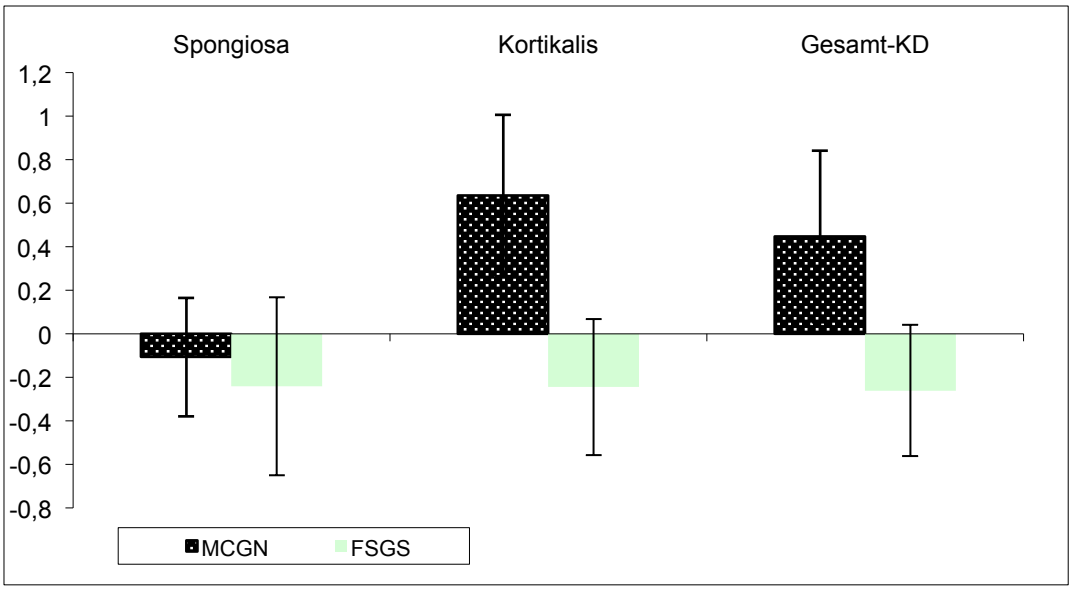


Abb.16. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Diagnosegruppen MCGN und FSGS der **weiblichen** Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern

Um die Diagnosegruppen untereinander zu vergleichen, wurde eine einfaktorielle univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, wobei die Diagnosen als Faktoren und die KD-z-Scores als abhängige Variablen gewählt wurden.
Es zeigte sich, dass sich die Diagnosegruppen bezüglich der KD-z-Scores nicht signifikant voneinander unterschieden ($p = .417$ für den Spongiosa-z-Score, $p = .265$ für den Kortikalis-z-Score und $p = .345$ für den gesamt-KD-z-Score).

3.2.7. Ansprechen auf Glukokortikoide und Auftreten von Komplikationen

Von 63 Patienten konnten Informationen über das Ansprechen auf GC und über das Auftreten von Komplikationen gewonnen werden. Es wurde dokumentiert, ob die Patienten steroidsensibel oder steroidresistent waren und ob eine Steroidabhängigkeit und/oder häufige Rezidive während des Erkrankungsverlaufes auftraten. Da sowohl eine Steroidabhängigkeit als auch häufige Rezidive für einen komplikationsreichen Verlauf mit prolongierter und forcierter GC-Gabe sprechen, wurden diese Patienten in einer Gruppe zusammengefasst. Dementsprechend wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: 1. steroidsensibel (SS), 2. steroidresistent (SR) und 3. steroidabhängig (SA)/häufige Rezidive (frequent relapser = FR). Die Gruppe SA/FR hatte bei der Einteilung gegenüber den anderen Gruppen Priorität, das heißt ein steroidsensibler Patient mit Steroidabhängigkeit wurde automatisch der 3. Gruppe zugeteilt.
In den ersten beiden Gruppen finden sich folglich nur rein steroidsensible oder rein steroidresistente Patienten, deren Verlauf nicht durch häufige Rezidive oder eine Steroidabhängigkeit verkompliziert wurde.
Fortan soll untersucht werden, ob zwischen dem Ansprechen auf GC und dem Auftreten von Komplikationen einerseits und der KD andererseits ein Zusammenhang besteht. Analog zu dem Vorgehen für die unterschiedlichen Diagnosen wurden hierzu die alters- und geschlechtspezifischen KD-z-Scores verwandt. Tab.18. Stellt die mittleren KD-z-Scores der drei Gruppen und die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche für die gesamte Stichprobe dar. Abb.14. zeigt die Ergebnisse graphisch. Die absoluten KD-Werte finden sich in Anhang 7.-9..

Tab.18. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR und Mittelwertvergleiche zu gesunden Kindern

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	n	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
SS	25	0.2 ± 0.28	.508	-0.1 ± 0.26	.875	-0.1 ± 0.24	.712
SR	20	0.2 ± 0.31	.627	-0.1 ± 0.25	.858	-0.1 ± 0.25	.811
SA/FR	18	-0.3 ± 0.24	.318	0.5 ± 0.38	.226	0.2 ± 0.38	.674

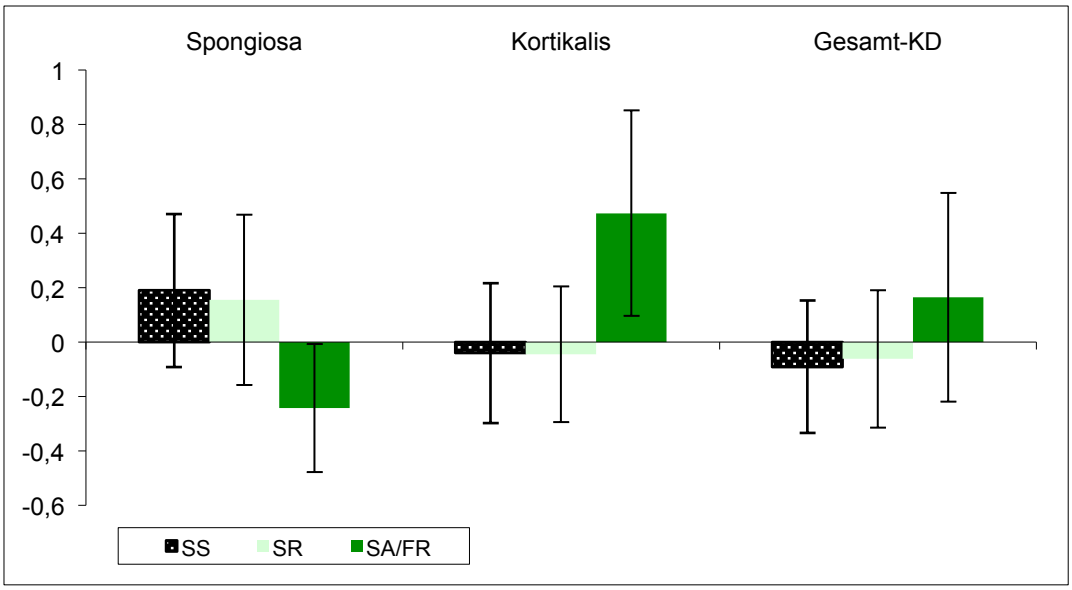


Abb.17. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR im Vergleich zu gesunden Kindern

Die mittleren z-Scores der rein steroidsensiblen und steroidresistenten Patienten unterschieden sich kaum vom Mittelwert der Kontrollgruppe. Bei den steroidabhängigen und häufig rezidivierenden Patienten fiel im Vergleich zur Kontrollgruppe ein tendenziell niedrigerer mittlerer Spogiosa-z-Score sowie ein höherer Kortikalis-z-Score auf. Es ergaben sich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede.
Im Folgenden sind die Ergebnisse getrennt für beide Geschlechter dargestellt.

Tab.19. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern dargestellt für die **männlichen** Patienten

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	n	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
SS	14	0.6 ± 0.41	.155	-0.4 ± 0.23	.117	-0.3 ± 0.17	.102
SR	7	0.0 ± 0.59	.996	0.1 ± 0.46	.784	-0.1 ± 0.44	.774
SA/FR	7	-0.3 ± 0.32	.388	-0.2 ± 0.42	.607	-0.6 ± 0.38	.175

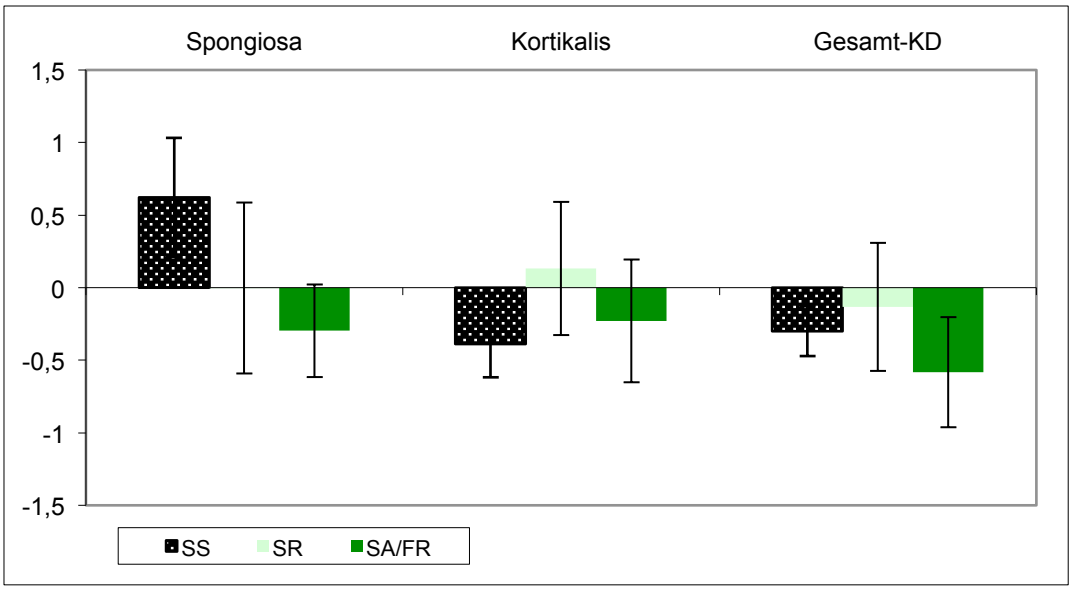


Abb.18. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR im Vergleich zu gesunden Kindern dargestellt für die **männlichen** Patienten

Bei den männlichen Patienten lag in der Gruppe der steroidsensiblen Patienten der mittlere Spongiosa-z-Score tendenziell im überdurchschnittlichen Bereich während der Kortikalis-z-Score und der Gesamt-KD-z-Score im unterdurchschnittlichen Bereich lagen. Die männlichen steroidresistenten Patienten unterschieden sich in ihren mittleren KD-Werten nur geringfügig von der Kontrollgruppe.
Dagegen lagen alle mittleren z-Scores der Gruppe SA/FR im unterdurchschnittlichen Bereich. Wie auch schon in der gesamten Stichprobe konnten keine signifikanten Abweichungen zu gesunden Kindern festgestellt werden.

Tab.20. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern dargestellt für die **weiblichen** Patienten

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	N	M ± SEM		M ± SEM		M ± SEM	p
SS	11	-0.4 ± 0.32	.282	0.4 ± 0.49	.430	0.2 ± 0.51	.738
SR	13	0.2 ± 0.38	.540	-0.1 ± 0.30	.652	-0.0 ± 0.32	.944
SA/FR	11	-0.2 ± 0.34	.555	0.9 ± 0.53	.110	0.6 ± 0.55	.267

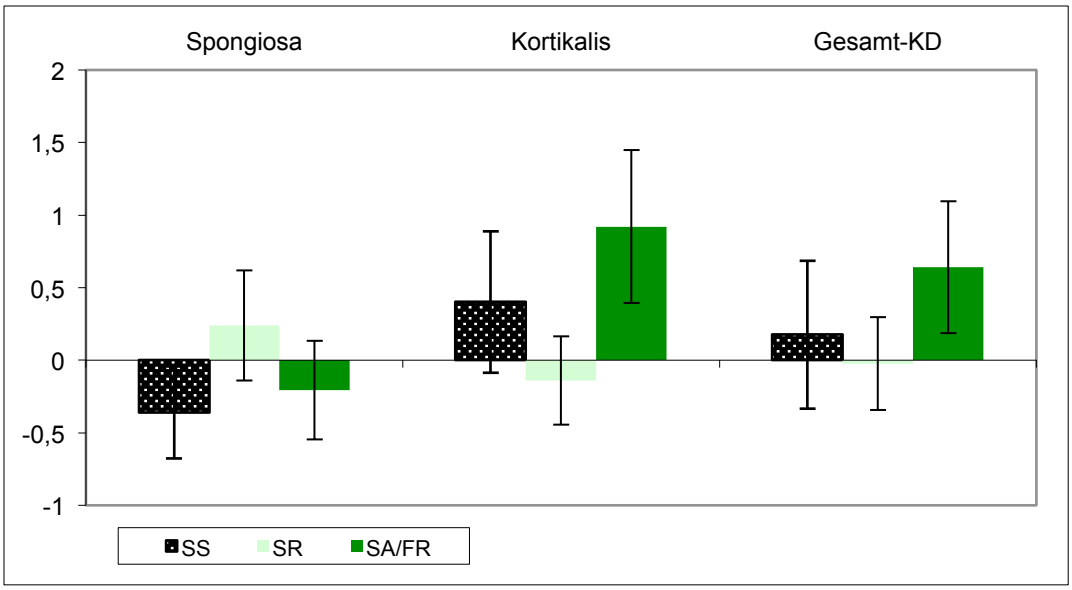


Abb.19. KD-z-Scores und SEM von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR im Vergleich zu gesunden Kindern dargestellt für die **weiblichen** Patienten

Bei den Mädchen konnte im Vergleich zu den Jungen für die steroidsensiblen Patienten eine entgegengesetzte Beobachtung gemacht werden. Hier kam es nicht wie bei den Jungen tendenziell zu einem überdurchschnittlichen Spongiosa- und unterdurchschnittlichen Kortikalis-z-Score, sondern vielmehr lag der durchschnittliche Spongiosa-z-Score eher im negativen und der Kortikalis-z-Score im positiven Bereich.
Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede hoben sich gegenseitig auf, so dass in der gesamten Stichprobe dieser Gruppe kaum Abweichungen von gesunden Patienten festgestellt werden konnten.
In der Gruppe SA/FR der Mädchen war wie bei den Jungen der mittlere Spongiosa-z-Score tendenziell unterdurchschnittlich. Hingegen lagen der Kortikalis-z-Score und der Gesamt-KD-z-Score eher im überdurchschnittlichen Bereich.
Für die steroidresistenten Patienten ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nur geringfügige Unterschiede.
Um zu überprüfen, ob sich in der gesamten Stichprobe die drei Gruppen untereinander bezüglich der KD unterscheiden, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, wobei das Ansprechen auf Steroide bzw. das Vorhandensein einer Komplikation als Faktor gewählt wurde und die KD-z-Scores die abhängigen Variablen darstellten. Hierbei zeigten sich sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für beide Geschlechter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen. Die Ergebnisse sind im Anhang 10. dargestellt.

3.2.8. Immunsuppressive Therapie

Von 58 Patienten konnten Informationen über die Anzahl und Art der zusätzlich zu GCn eingenommenen Immunsuppressiva gewonnen werden. Dabei wurden folgende Medikamente erfasst: Cyclosporin (CSA), Cyclophosphamid (CPO), Levamisol (LEV) und Mycophenolatmofetil (MMF). Die Patienten wurden in gleichnamige Gruppen eingeteilt. Dabei gilt es zu beachten, dass Patienten, die mehrere Präparate eingenommen hatten, auch in mehreren Gruppen vertreten waren.
Als erstes wurden die alters- und geschlechtsspezifischen z-Scores der verschiedenen Medikamentengruppen mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse sind in Tab.21. abgebildet. Die entsprechenden absoluten KD-Werte sind im Anhang 11.-13. dargestellt.

Tab.21. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der unterschiedlichen Medikamentengruppen und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	n	M ± SD	p	M ± SD	p		p
CSA	34	-0.6 ± 1.3	.783	0.3 ± 1.5	.325	0.1 ± 1.4	.735
CPO	20	-0.4 ± 1.0	.080	-0.1 ± 1.2	.698	-0.3 ± 1.2	.210
LEV	15	-0.4 ± 0.9	.094	-0.2 ± 1.1	.386	-0.5 ± 1.2	.147
MMF	10	0.1 ± 0.9	.785	-0.3 ± 1.0	.308	-0.3 ± 0.9	.349

Es zeigte sich, dass der Spongiosa-z-Score bei Patienten, die Cyclosporin oder Cyclophosphamid eingenommen hatten, eher unterdurchschnittlich war. Dagegen hatten Patienten, die MMF verabreicht bekamen, tendenziell einen unterdurchschnittlichen Kortikalis-z-Score. Patienten, die mit Levamisol therapiert wurden, zeigten sowohl einen unterdurchschnittlichen Spongiosa- als auch Kortikalis-z-Score. Zudem lag der z-Score der Gesamtk-KD in dieser Gruppe am niedrigsten. Dennoch ließen sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe finden.
Bei den Jungen (Tab.22.) war erkennbar, dass Patienten die eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid, Levamisol oder Mycophenolatmofetil erhielten, im Mittel eine deutlich reduzierte kortikale und Gesamt-KD hatten. Diese Unterschiede zu gesunden Kindern waren außer für den Kortikalis-z-Score der Patienten, die Cyclophosphamid erhielten, allesamt signifikant.

Tab.22. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der unterschiedlichen Medikamentengruppen und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern für die **männlichen** Patienten

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	n	M ± SD	p	M ± SD	p	M ± SD	p
CSA	15	0.1 ± 1.3	.801	-0.1 ± 1.1	.811	-0.3 ± 0.8	.237
CPO	9	-0.2 ± 0.9	.496	-0.7 ± 1.0	.089	-0.8 ± 0.8	.**016**
LEV	8	-0.3 ± 0.9	.299	-0.8 ± 0.7	.**015**	-0.9 ± 0.7	.**008**
MMF	4	0.0 ± 1.2	.987	-0.8 ± 0.5	.**035**	-0.9 ± 0.4	.**027**

Bei den Mädchen gab es keine signifikanten Unterschiede. Dennoch fiel bei den in Tab.23. dargestellten Ergebnissen auf, dass die Einnahme von Cyclophosphamid oder Levamisol zu einem eher unterdurchschnittlichen Spongiosa-z-Score führte, während der Kortikalis-z-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe eher überdurchschnittlich war. Die überdurchschnittlichen Kortikalis-z-Scores stehen im Gegensatz zu der für die Jungen gemachten Beobachtung, bei denen die Kortikalis-z-Scores für diese Medikamentengruppe zum Teil signifikant niedriger waren als die der Kontrollgruppe. Auch die Einnahme von Cyclosporin führte tendenziell zu einem überdurchschnittlichen Kortikalis-z-Score, während sich der Spongiosa-z-Score kaum vom Mittelwert der Vergleichsgruppe unterschied.
Für Patienten, die Mycophenolatmofetil eingenommen hatten, ergaben sich für die z-Scores von Spongiosa und Kortikalis nur geringfügige Abweichungen zur Kontrollgruppe. Allerdings lag der z-Score der Gesamt-KD über dem Mittelwert der gesunden Kinder.

Tab.23. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der unterschiedlichen Medikamentengruppen und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern für die **weiblichen** Patienten

		z-Score KD Spongiosa		z-Score KD Kortikalis		z-Score KD Gesamt	
	n	M ± SD	p	M ± SD	p	M ± SD	p
CSA	19	-0.2 ± 1.3	.552	0.5 ± 1.7	.209	0.4 ± 1.7	.379
CPO	11	-0.5 ± 1.0	.107	0.3 ± 1.2	.369	0.1 ± 1.3	.855
LEV	7	-0.5 ± 1.0	.233	0.3 ± 1.2	.468	0.1 ± 0.7	.854
MMF	6	0.1 ± 0.9	.728	0.0 ± 1.2	.987	1.0 ± 0.4	.810

Da Patienten, die mehrere Immunsuppressiva eingenommen hatten auch mehreren Gruppen zugeteilt wurden, konnten die Gruppen nicht untereinander verglichen werden.
Anschließend soll untersucht werden, ob die zusätzliche Verabreichung von Immunsupressiva im Vergleich zur alleinigen Gabe von GCn sowie die Anzahl der zusätzlich eingenommenen Immunsupressiva einen Einfluss auf die KD haben.
Abb.20. zeigt die Anzahl der pro Patient eingenommen Immunsupressiva.
Im Anhang 14. sind die relativen und absoluten Häufigkeiten zusätzlich tabellarisch dargestellt.

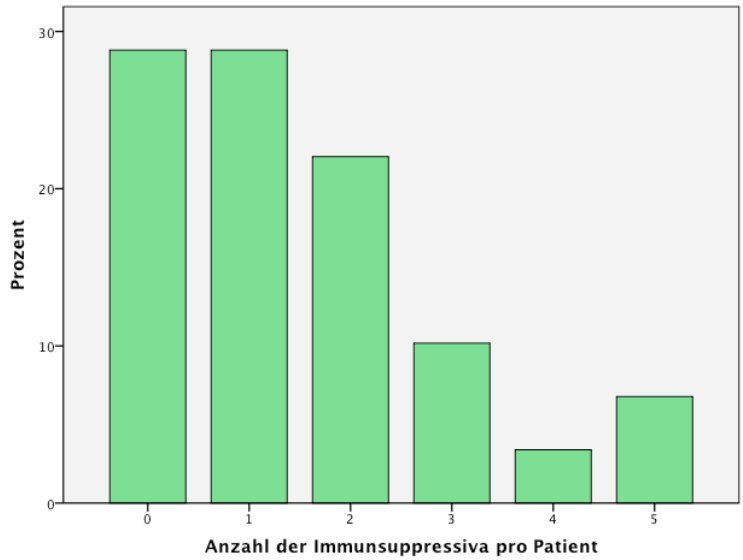


Abb.20. Relative Häufigkeit der verordneten Immunsuppressiva pro Patient

28,8 % der Kinder wurden ausschließlich mit GCn therapiert, weitere 28,8 % der Kinder wurden mit einem zusätzlichen Immunsuppressivum therapiert und 22,0 % der Kinder nahmen zwei zusätzliche Immunsuppressiva ein. Der Anteil der Kinder, die drei oder mehr Immunsuppressiva verordnet bekamen betrug insgesamt 20,4 %.
Zunächst wurden Patienten, die nur GC erhielten, mit Patienten, die zusätzliche Immunsuppressiva erhielten, bezüglich ihrer KD miteinander verglichen. Die Ergebnisse dazu sind in Tab.24. dargestellt.

Tab.24. KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Patienten mit alleiniger Glukokortikoidbehandlung (GC) und der Patienten mit zusätzlicher Immunsuppressivagabe (IS) für die gesamte Stichprobe und für Jungen und Mädchen

		z-Score KD Spongiosa			z-Score KD Kortikalis			z-Score KD Gesamt		
Gesamt	N	M ± SD	P^1	P^2	M ± SD	P^1	P^2	M ± SD	P^1	P^2
GC	13	0.8 ± 1.5	.072	**.022**	0.1 ± 1.5	.894	.824	0.3 ± 1.4	.549	.523
IS	40	-0.2 ± 1.2	.448		0.2 ± 1,4	.485		-0.1 ± 1.4	.868	
m										
GC	4	2.2 ± 1.7	.082	**.005**	-0.5 ± 1.2	.442	.651	0.0 ± 1.3	.958	.349
IS	18	-0.1 ± 1.2	.785		-0.3 ± 1.1	.327		-0.5 ± 0.9	**.037**	
w										
GC	9	0.2 ± 0.9	.541	.390	0.3 ± 1.6	.555	.777	0.3 ± 1.6	.534	.973
IS	22	-0.2 ± 1.2	.447		0.5 ± 1.6	.151		0.3 ± 1.6	.352	

p^1: Vergleich mit gesunden Kindern, p^2:Gruppenvergleich

In der gesamten Stichprobe fiel auf, dass der mittlere Spongiosa-z-Score der Gruppe GC nicht nur im Vergleich zur Kontrollgruppe im überdurchschnittlichen Bereich lag, sondern dass er auch signifikant höher als der mittlere Spongiosa-z-Score der Gruppe IS war.
Bezüglich der mittleren Kortikalis- und Gesamt-KD-z-Scores ergab sowohl der Vergleich mit der Kontrollgruppe als auch der Vergleich der Gruppen GC und IS keine signifikanten Ergebnisse.
Bei den Jungen fiel weiterhin auf, dass der mittlere Spongiosa-z-Score der Gruppe GC ungewöhnlich hoch lag. Dennoch war der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant, was durch die niedrige Patientenanzahl und die große Streuung der Werte bedingt sein kann. Allerdings war bei den Jungen wie auch in der gesamten Stichprobe der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Spongiosa-z-Scores signifikant: Jungen, die nur GC erhalten haben, hatten eine signifikant höhere mittlere spongiöse KD als Jungen die mit zusätzlichen Immunsuppressiva behandelt wurden.
Dieser Unterschied traf in weniger ausgeprägtem Maße auch für die Mädchen zu, wurde aber nicht signifikant.
Zudem hatten Jungen mit zusätzlicher immunsuppressiver Therapie im Normvergleich einen signifikant niedrigeren z-Score der Gesamt-KD als Jungen, die nur Steroide erhalten hatten.

Im Folgenden soll geprüft werden, ob zwischen der Anzahl der eingenommen Immunsuppressiva und der KD ein Zusammenhang besteht. Dazu wurde zunächst die Korrelation zwischen den drei KD-Bereichen und der Anzahl der verabreichten Immunsuppressiva für die gesamte Stichprobe überprüft. Für die spongiöse KD ergab sich eine geringe negative Korrelation mit der Anzahl der eingenommenen Immunsuppressiva (r = -.25), die knapp das Signifikanzniveau verfehlte (p = .052). Wurden nur die Jungen betrachtet, wurde diese Korrelation stärker (r = -.50) und signifikant (p = .012). Siehe auch Abb.21..

Die kortikale und die Gesamt-KD korrelierten dagegen kaum mit der Immunsuppressivaanzahl (r = -.07 und r = -.15). Bei den Mädchen gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der eingenommenen Immunsuppressiva und der KD.

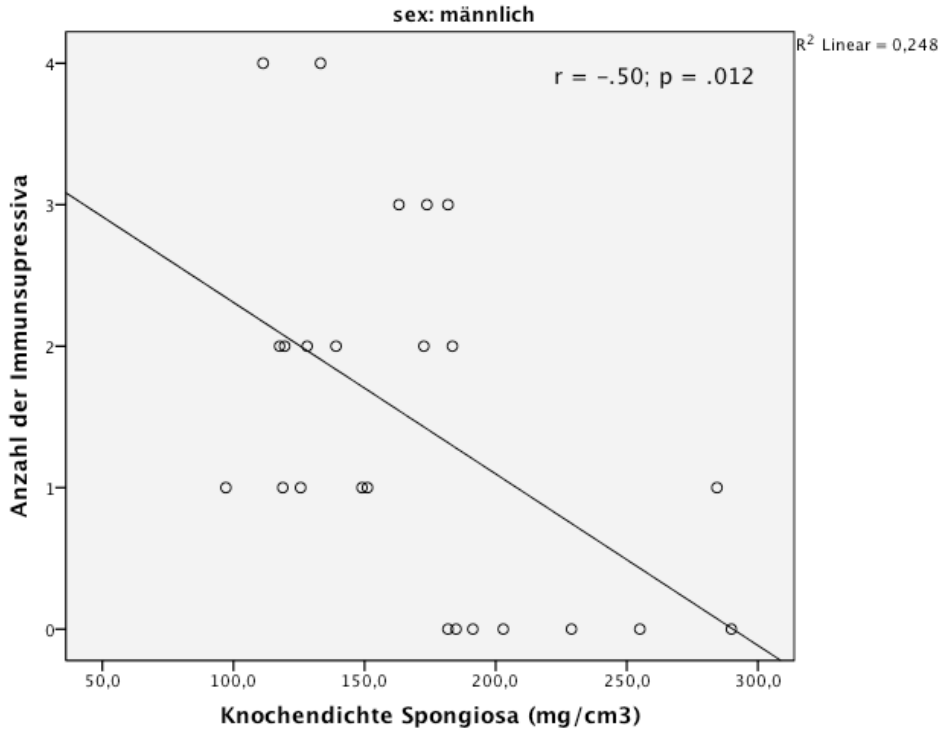


Abb.21. Korrelation zwischen der Anzahl der Immunsupressiva und der spongiösen KD bei den **männlichen** Patienten

3.2.9. Erkrankungsdauer

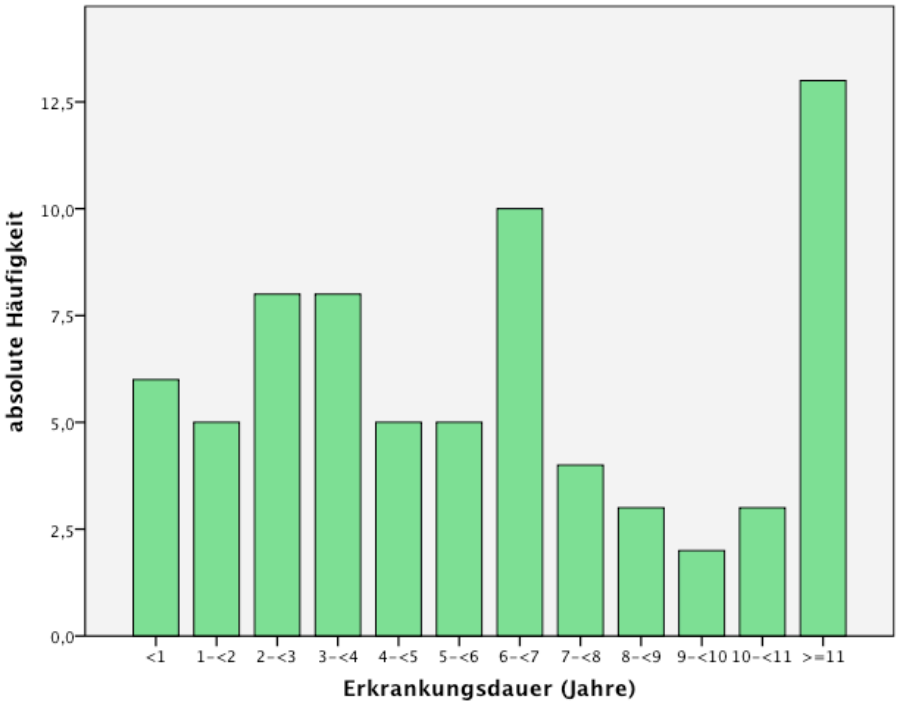
Angehend soll untersucht werden, ob und auf welche Weise sich die Erkrankungsdauer auf die KD der Patienten ausübt.
Zuerst wurde geprüft, wie die KD und die Erkrankungsdauer miteinander korrelieren. Die Überprüfung der Korrelation in der gesamten Stichprobe ergab für die spongiöse KD eine geringfügige negative Korrelation (r = -.16) und für die kortikale und Gesamt-KD eine geringfügige positive Korrelation (r = .14 und r = .07) mit der Erkrankungsdauer. Diese Korrelationen waren nicht signifikant.
Auch für die geschlechterspezifische Korrelationsprüfung ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Allerdings zeigten die kortikale KD und die Erkrankungsdauer bei den Mädchen eine geringe positive Korrelation, die fast das Signifikanzniveau erreichte (Tab.25.).

Tab.25. Korrelation nach Pearson zwischen Erkrankungsdauer und KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der männlichen (N = 30) und weiblichen Patienten (N = 36)

			KD Spongiosa	KD Kortikalis	KD Gesamt
Erkrankungsdauer	m	r	-.28	-.11	-.25
		p	.130	.559	.173
	w	r	-.08	.30	.24
		p	.637	.069	.149

Um den Einfluss der Erkrankungsdauer auf die KD genauer zu untersuchen, wurden zusätzlich Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer bezüglich ihrer KD miteinander verglichen (Tab.26.).

Abb.22. Absolute Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsdauer



In Abb.22. ist zunächst die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsdauer graphisch wiedergegeben. Es lässt sich erkennen, dass keine Normalverteilung vorliegt.
Daher wurde der Median (5.1 Jahre) verwendet, um die Stichprobe bezüglich der Erkrankungsdauer zu teilen. Eine Erkrankungsdauer größer als 5.1 Jahre wurde als „lange Erkrankungsdauer“ und eine Erkrankungsdauer kleiner oder gleich 5.1 Jahren als „kurze Erkrankungsdauer“ definiert und ein Mittelwertvergleich bezüglich der KD-Werte durchgeführt.
Auch hierfür wurden die KD-z-Scores der Patienten verwandt. Die absoluten KD-Werte der beiden Gruppen sind im Anhang 15. und 16. zu finden.
Es zeigte sich, dass in der gesamten Stichprobe die mittleren KD-z-Scores der Patienten mit langer Erkrankungsdauer kaum von den KD-z-Scores der Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer differierten. Nur für den Spongiosa-z-Score, der bei langer Erkrankungsdauer unterdurchschnittlich und bei kurzer Erkrankungsdauer überdurchschnittlich ausfiel, war ein geringer Unterschied festzustellen, der nicht signifikant war.

Tab.26. Lange (≥ 5.1 J.) und kurze (<5.1 J.) Erkrankungsdauer bezüglich Der KD-z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen

	M ± SD	p
KD Spongiosa		
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	-0.1 ± 1.1	.248
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	0.3 ± 1.5	
KD Kortikalis		
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	0.2 ± 1.5	.949
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	0.2 ±1.2	
KD Gesamt		
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	0.0 ± 1.5	.852
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	0.1 ± 1.2	

(N = 66)

Bei den Jungen zeigte sich, dass alle drei KD-z-Scores bei langer Erkrankungsdauer niedriger waren als bei kurzer Erkrankungsdauer (Tab. 41.). Für den Spongiosa-z-Score war der Unterschied zudem signifikant.

Tab.27. Lange (≥ 5.1 J.) und kurze (< 5.1 J.) Erkrankungsdauer bezüglich der KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der männlichen (N = 30) und weiblichen Patienten (N = 36)

	M		w	
	M ± SD	P	M ± SD	p
KD Spongiosa				
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	-0.2 ± 1.2	**.029**	0.0 ± 1.0	.898
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	1.2 ± 1.7		-0.1 ± 1.3	
KD Kortikalis				
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	-0.3 ± 0.9	.572	0.8 ± 1.9	.316
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	0.0 ± 1.3		0.2 ± 1.1	
KD Gesamt				
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	-0.5 ± 0.8	.138	0.7 ± 1.8	.275
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	0.1 ± 1.0		0.1 ± 1.2	

Bei den Mädchen nahmen die z-Scores für die kortikale und die Gesamt KD im Gegensatz zu den Jungen bei langer Erkrankungsdauer höhere Werte an als bei kurzer Erkrankungsdauer. Bezüglich der Spongiosa-z-Scores war bei den Mädchen anders als bei den Jungen kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

3.3. Knochenstoffwechselparameter

Tab.28. stellt das Minimun und Maximum, den Mittelwert und die Standardabweichung folgender Laborparameter dar:
Serumcalcium (Ca), Serumphosphat (PO4), alkalische Phosphathase (AP), knochenspezifische alkalische Phosphathase (k-AP), intaktes Parathormon (i-PTH), 25-(OH)-Vitamin-D (25VitD), 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 (1,25VitD), Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und Osteocalcin (OC).

Tab.28. Deskriptive Statistik der Laborparameter

Parameter	Normwerte	Einheit	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Ca	2.14 - 2.65*	mmol/l	51	2.3	1.7	2.6	0.2
PO4	1.05 - 2.08*	mmol/l	49	1.5	1.0	2.3	0.3
AP	bis 389*	U/l	31	259.7	69.0	964.0	171.6
k-AP	3 – 122*	U/l	28	60.2	18.7	195.0	36.5
i-PTH	10 - 165	ng/l	30	67.2	3.5	395.0	76.3
25VitD	20 - 70	µg/l	16	18.2	5.0	42.0	10.5
1.25VitD	20 - 67	ng/l	15	35.9	14.0	69.0	13.6
PYD	120 - 300	nmol/mmol Kreatinin	11	320.6	169.0	502.0	112.8
DPD	26 - 60	nmol/mmol Kreatinin	12	76.4	35.0	150.0	36.5
OC	10 – 123*	µg/l	24	25.2	6.8	86.9	17.5

*altersabhängige Normwerte; für genauere Angaben siehe auch **Tab.2.**

Um die Laborwerte der Patienten mit der Norm vergleichen zu können, wurden folgende drei Kategorien gebildet:

1. Der Wert des Patienten liegt innerhalb des Normbereichs.
2. Der Wert des Patienten liegt oberhalb des Normbereichs.
3. Der Wert des Patienten liegt unterhalb des Normbereichs.

Tab.29. gibt für jede Kategorie die absolute und relative Häufigkeit der Patienten an, die die Kriterien der jeweiligen Kategorie erfüllen.

Tab.29. Kategorisierte Laborwerte der Patienten (absolute und relative Häufigkeiten)

		Innerhalb des Normbereichs		Oberhalb des Normbereichs		Unterhalb des Normbereichs	
	N	N	%	N	%	N	%
Ca	51	41	80.39	0	0	10	**19.61**
PO4	49	28	57.14	7	**14.29**	14	**28.57**
AP	31	26	83.87	5	**16.13**	0	0
AP-K	28	23	82.14	5	**17.86**	0	0
i-PTH	30	26	86.67	3	**10.0**	1	3.33
25VitD	16	9	56.25	0	0	7	**43.75**
1.25VitD	15	13	86.67	1	6.67	1	6.67
PYD	11	4	36.36	7	**63.64**	0	0
DPD	12	5	41.67	7	**58.33**	0	0
OC	23	18	78.26	1	4.35	4	**17.39**

Bei der Interpretation der Laborergebnisse wurde vorausgesetzt, dass der Normbereich eines Laborparameters 95 % der Werte der untersuchten Norm umfasst (95 %-Konfidenzintervall). Bei gesunden Menschen liegen dementsprechend 5 % der Werte außerhalb des Normbereichs, jeweils 2.5 % oberhalb und 2.5 % unterhalb des Normbereichs.
Im Folgenden sollen die Laborwerte hervorgehoben werden, von deren Referenzbereich mindestens 10 % der Patientenwerte in eine Richtung abweichen.
Für das Serumcalcium zeigte sich, dass für 19.6 % der Patienten unterdurchschnittliche Werte bestimmt wurden, während kein einziger Patient überdurchschnittliche Werte hatte.
Für das Serumphosphat ergab sich eine große Streuung der einzelnen Werte:
Zwar lagen 28.6 % der Patientenwerte oberhalb des Normbereichs, aber unterhalb des Normbereichs waren immerhin noch 14.3 % der Laborwerte der Patienten angesiedelt.
Bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase lagen 16.1 % der Patientenwerte oberhalb des Normbereichs, während für keinen Patient ein Laborwert unterhalb des Normbereichs ermittelt wurde. Ähnlich verhielt es sich für die knochenspezifische alkalische Phosphatase. Hier lagen sogar 17.9 % der Patientenwerte oberhalb des Normbereichs während wiederum kein einziger Wert unterhalb des Normbereichs angesiedelt war.

Bezüglich der Laborwerte des intakten Parathormons lagen nur vier von dreißig Patienten außerhalb des Normbereichs. Drei Patientenwerte lagen dabei oberhalb des Normbereichs und ein Patientenwert war unterhalb des Normbereichs angesiedelt. Für die Bestimmung des 25-(OH)-Vitamin-D ergab sich, dass 43.8 % der Patienten unterdurchschnittliche Werte hatten, während für keinen Patienten überdurchschnittliche Werte bestimmt wurden. Im Gegensatz dazu wichen die Werte der Patienten für das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 kaum vom Normbereich ab.

Bei der Bestimmung der Knochenstoffwechselparameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten überdurchschnittliche Werte hatte, während für beide Parameter kein unterdurchschnittlicher Wert bestimmt wurde.

Bei der Betrachtung des Osteocalcins fiel auf, dass 17.4 % der Patienten unterdurchschnittliche Werte hatten, während der Hauptteil der Patientenwerte innerhalb des Normbereichs lag.

Zusätzlich zu der Einteilung der Laborwerte in die Kategorien innerhalb, oberhalb bzw. unterhalb des Normbereiches, wurde für jeden Laborwert geprüft, ob er mit der spongiösen, kortikalen oder der Gesamtknochendichte korreliert.

Hierbei zeigte sich, dass der 1,25-(OH)-Vitamin-D-Spiegel mit der spongiösen KD korrelierte (r = .52; p = .047)

Außerdem korrlierte die Konzentration der alkalischen Phosphatase negativ mit der kortikalen KD (r = - .42; p = .020).

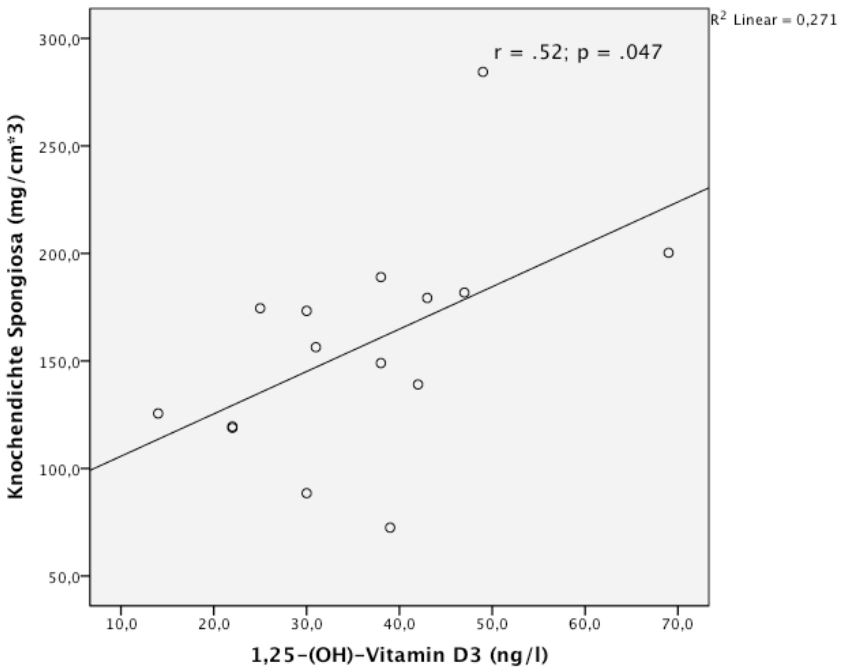


Abb.23. Korrelation zwischen Spongiosa und 1,25-(OH)-Vitamin-D3-Spiegel

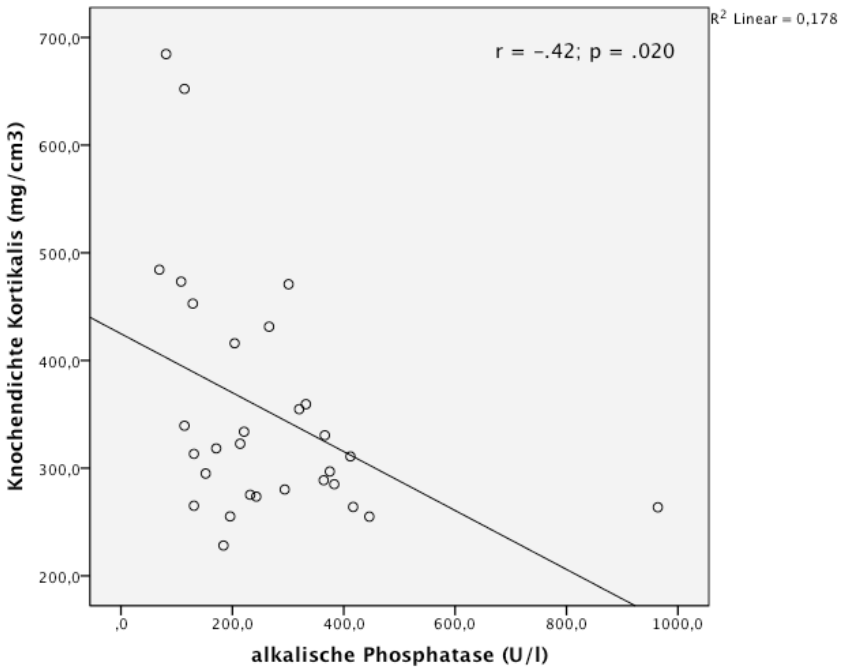


Abb.24. Korrelation zwischen Kortikalis und alkalischer Phosphatase

3.4. Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Bei 58 Kindern und Jugendlichen wurde am Tag der KD-Messung die Körpergröße und das Körpergewicht gemessen, aus denen der BMI errechnet wurde. Die Auswertung dieser Daten soll im Folgenden dargestellt werden.
Dazu sind zunächst die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI der Patienten in Tab.30. zusammengefasst.

Tab.30. Gewicht, Größe und BMI der Patienten dargestellt für die gesamte Stichprobe und geschlechtsspezifisch

		Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m^2)
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
Gesamt	58	145.4 ± 23.3	44.9 ± 20.3	19.6 ± 4.2
Jungen	26	148.7 ± 24.3	44.9 ± 20.5	19.2 ± 3.8
Mädchen	32	142.7 ± 22.5	43.1 ± 20.5	19.8 ± 4.5

Um die Daten unserer Patienten mit denen von gesunden Kindern vergleichen zu können, wurden wie zuvor in Kapitel 2.1. beschrieben alters- und geschlechtsspezifische z-Scores nach der LMS-Methode berechnet (Kromeyer-Hauschild et al., 2001).
Die mittleren $z\text{-Scores}_{LMS}$ für die Größe, das Gewicht und den BMI sind in Tab.31. zusammen mit den Ergebnissen der Mittelwertvergleiche dargestellt. Abb.25. gibt die Ergebnisse graphisch wieder.

Tab.31. $z\text{-Scores}_{LMS}$ für Gewicht, Größe und BMI der Patienten dargestellt für die gesamte Stichprobe und geschlechtsspezifisch und Mittelwertvergleiche mit gesunden Kindern

		$z\text{-Score}_{LMS}$ Größe		$z\text{-Score}_{LMS}$ Gewicht		$z\text{-Score}_{LMS}$ BMI	
	n	M ± SEM	p	M ± SEM	p	M ± SEM	p
Gesamt	57	-0.2 ± 0.15	.289	0.2 ± 0.17	.226	0.4 ± 0.16	**.024**
Jungen	26	-0.2 ± 0.23	.333	0.0 ± 0.29	.978	0.2 ± 0.25	.349
Mädchen	31	-0.1 ± 0.19	.613	0.4 ± 0.20	.068	0.5 ± 0.22	**.030**

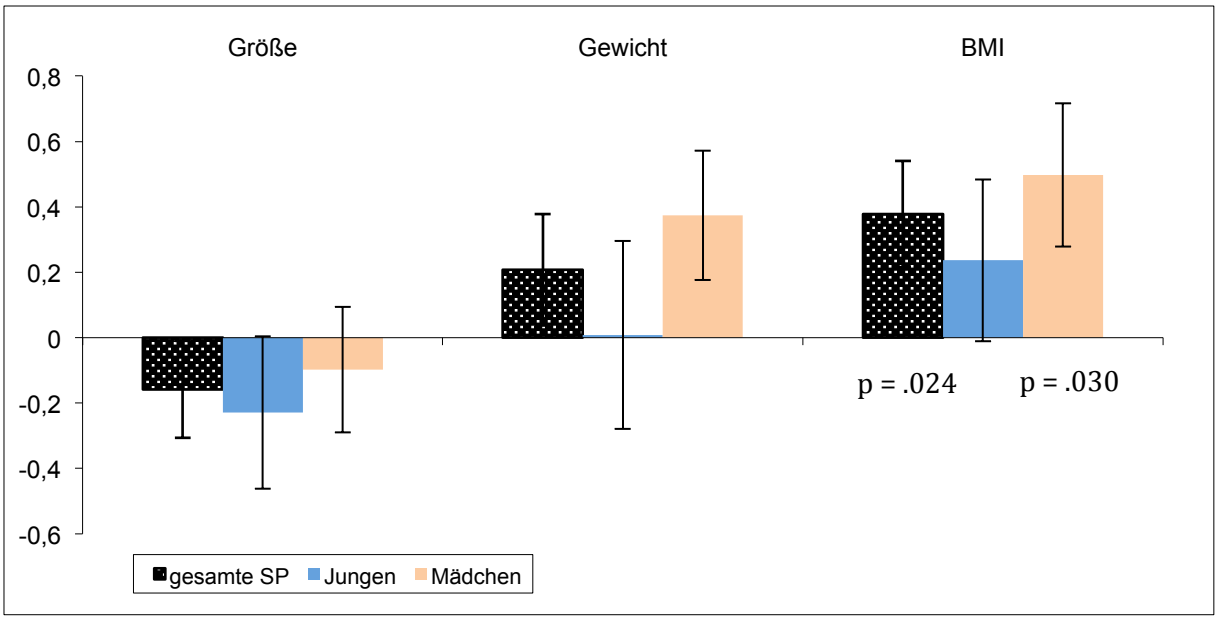


Abb.25. z-Scores$_{LMS}$ und Standardabweichungen für Gewicht, Größe und BMI der Patienten dargestellt für die gesamte Stichprobe (SP) und geschlechtsspezifisch im Vergleich zu gesunden Kindern

Zum Vergleich der z-Scores wurden die z-Scores der Patienten mit dem t-Test für eine Stichprobe gegen den Wert null getestet (z-Score der Kontollgruppe = 0).
Der mittlere BMI z-Score$_{LMS}$ war sowohl bei der gesamten Stichprobe als auch bei den Mädchen signifikant höher als der der Vergleichsgruppe.
Wurden allein die Jungen betrachtet, ergaben sich für den BMI keine signifikanten Unterschiede.
Bezüglich der Größe waren die Patienten zwar tendenziell kleiner als gesunde Kinder, aber diese Unterschiede zu gesunden Kindern und Jugendlichen waren nicht signifikant.
Auch bezüglich des Gewichtes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kindern. Bei den Jungen unterschied sich der mittlere z-Score$_{LMS}$ des Körpergewichtes kaum vom Mittelwert der Vergleichsgruppe während er bei den Mädchen im überdurchschnittlichen Bereich lag und das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte.

3.5. Knochenalter

Bei 31 Patienten wurde mittels eines konventionellen Röntgenbildes der nicht dominanten Hand das Skelettalter der Patienten bestimmt. Im Folgenden soll überprüft werden, ob das Skelettalter der Patienten mit ihrem chronologischen Alter übereinstimmt.
Hierzu sind zunächst die Mittelwerte des chronologischen Alters und des Skelettalters in Tab.32. einander gegenübergestellt.

Es zeigte sich, dass in der gesamten Stichprobe der Mittelwert des Skelettalters nur 0.2 Jahre unter dem Mittelwert des chronologischen Alters lag. Der Mittelwertvergleich im t-Test für abhängige Stichproben ergab keine signifikanten Unterschiede.

Tab.32. Chronologisches Alter und Skelettalter

	Chronologisches Alter (Jahre)	Skelettalter (Jahre)	
N	M ± SD	M ± SD	p
31	11.9 ± 4.6	11.6 ± 4.6	.312

In Tab.33. (Jungen) und Tab.17. (Mädchen) sind die Ergebnisse geschlechtergetrennt dargestellt. Bei den Mädchen stimmten Skelettalter und chronologisches Alter miteinander überein, während bei den Jungen das Skelettalter im Mittel um ein halbes Jahr geringer bestimmt wurde als das chronologische.

Tab.33. Chronologisches Alter und Skelettalter der **Jungen**

	Chronologisches Alter (Jahre)	Skelettalter (Jahre)	
N	M ± SD	M ± SD	p
13	12.0 ± 4.3	11.5 ± 4.2	.285

Tab.34. Chronologisches Alter und Skelettalter der **Mädchen**

	Chronologisches Alter (Jahre)	Skelettalter (Jahre)	
N	M ± SD	M ± SD	p
18	11.7 ± 4.9	11.7 ± 4.9	.937

Um zu überprüfen wie stark der Zusammenhang zwischen Sklettalter und chronologischem Alter war, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet.
Es ergab sich eine sehr starke positive Korrelation zwischen Skelettalter und chronologischem Alter für beide Geschlechter (r = .92, p = .000 für Jungen und r = .99, p = .000 für Mädchen) sowie für die gesamte Stichprobe (r = .96, p = .000).
Um altersabhängige Merkmale zwischen Skelettalter und chronologischem Alter zu untersuchen, ist die Differenz zwischen Skelettalter und chronologischem Alter in Abb.26. altersabhängig dargestellt. Es ließ sich erkennen, dass Abweichungen zwischen chronologischem und Skelettalter mit dem Alter zunahmen und sowohl positive als auch negative Differenzen stärker ausgeprägt waren.

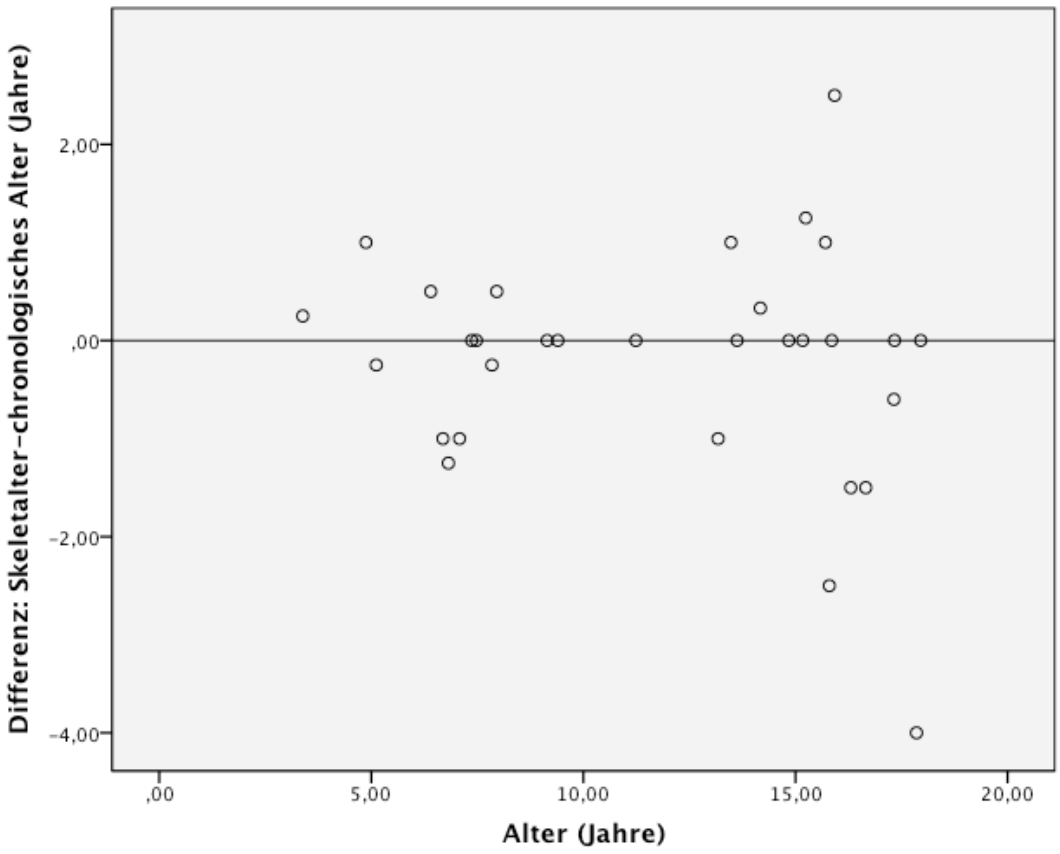


Abb.26. Altersabhängige Darstellung der Differenz zwischen Skelettalter und chronologischem Alter

4.1. Osteodensitometrie

Das Ziel dieser Arbeit war es, die KD von Kindern und Jugendlichen mit NS unter GC-Therapie zu untersuchen und in Zusammenhang mit äußeren Faktoren wie Alter, Geschlecht, Diagnose, Komplikationen, Erkrankungsdauer und immunsuppressiver Medikation zu bringen. Während eine reduzierte KD für eine Vielzahl pädiatrischer Erkrankungen (Bachrach, 2004), die mit GCn behandelt werden, beschrieben wurde und eine Fall-Kontrollstudie an über 20.000 Kindern zeigen konnte, dass Kinder, die mehr als vier GC-Zyklen erhielten, ein erhöhtes Frakturrisiko hatten (van Staa et al., 2003), liefern Studien über die KD beim NS bislang kontroverse Ergebnisse.
In dieser Studie unterschieden sich die mittleren KD-z-Scores der 72 Patienten nicht signifikant von den mittleren KD-z-Scores der Kontrollgruppe und die Abweichungen von den KD-z-Scores der Kontrollgruppe waren zudem in allen Messbereichen (Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen) vernachlässigbar gering. Dies würde bedeuten, dass Kinder und Jugendliche mit NS trotz kompromittierender Effekte von Erkrankung und Therapie auf den Knochenstoffwechsel eine akzeptable KD bewahren.
Die größte Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass die Kontrollgruppe nicht unter den gleichen Bedingungen wie die Patientengruppe untersucht wurde. Die KD-Daten der Vergleichsgruppe wurden von Lettgen et al. an 311 Kindern und Jugendlichen in der Universitätsklinik Essen erhoben und für diese Untersuchung freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Zwar wurde von Lettgen et al. das gleiche Gerät (XCT 900 Stratec, Deutschland) verwandt, aber dennoch sind benutzerabhängige Unterschiede in der Bedienung des Gerätes möglich. So könnte zum Beispiel ein unterschiedliches Vorgehen beim Setzen der Referenzlinie einen abweichenden Messort und somit auch eine unterschiedliches Messergebnis zur Folge gehabt haben. Zudem ist nicht bekannt, ob die Messungen am nicht dominanten Arm stattfanden und ob im Falle einer Fraktur in diesem Bereich auf den anderen Arm ausgewichen wurde. Sollte Letzteres nicht berücksichtigt worden sein, könnte die Kallusbildung im Frakturbereich zu einer unkalkulierbaren Zunahme der KD geführt haben.
Wie bereits erwähnt wurde, zeigen Untersuchungen zur KD bei Kindern mit NS divergierende Ergebnisse. Zudem sind sie häufig schwer vergleichbar, da die Methode zur KD-Messung und das Patientengut von Studie zu Studie variieren. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse dieser Studie zunächst mit relevanten Dual X-ray Absorptiometry (DXA) Untersuchungen über die KD von Kindern und Jugendlichen mit NS verglichen. Im Anschluss werden die Ergebnisse in den Kontext der bisher durchgeführten QCT-Studien gesetzt.

4.1.1. DXA-Messung

Die weitverbreitetste Methode zur KD-Messung ist die DXA-Messung, die jedoch einige Nachteile besitzt. Wie auch die Single Photon Absorptiometry und die Dual Photon Absorptiometry bezieht sich DXA auf den Gesamtknochen und kalkuliert eine flächen- oder längenbezogene „Dichte“ (g/cm^2). Die tatsächliche volumenbezogene Dichte (g/cm^3) kann mittels DXA nicht bestimmt werden, weil keine Information über die Knochentiefe zur Verfügung steht (Lettgen, 1996). Da die Knochentiefe nicht in die Berechnung der KD eingeht, sondern nur eine flächenbezogene Dichte ermittelt wird, wird die KD von kleineren Kindern unterschätzt. Diese haben kürzere und schmalere Knochen und damit automatisch eine geringere flächenbezogene KD als größere Kinder mit längeren und breiteren Knochen auch wenn die volumetrische KD identisch sein sollte (Hegarty et al., 2005).
Da gerade Kinder, die mit GCn behandelt werden, für ihr Alter eine geringere Körpergröße haben können, kann dies fälschlicherweise dazu führen, dass mittels DXA eine Osteopenie diagnostiziert wird, die gar nicht vorliegt (Leonard, 2007). Wren et al. verglichen die flächenbezogene KD-Messung mittels DXA und die volumetrische KD-Messung durch QCT von Kindern, die mit ihrer Körpergröße oder ihrem Körpergewicht unter der fünften Perzentile lagen. Sie konnten zeigen, dass der Anteil der als osteopenisch eingestuften Patienten bei der DXA-Methode signifikant höher lag als bei der QCT-Messung.
Die Spezifität für einen DXA-z-Score von unter minus zwei lag bei gesunden Kinder um 94 %, aber bei chronisch kranken Kindern, die unter einer Wachstumsretardierung litten, nur bei 76 % (Wren et al., 2005). Diese Ergebnisse zeigen, dass die DXA-Messung gerade für chronisch kranke Kinder ungeeignet ist. Zudem können bei der DXA-Messung nicht die einzelnen Kompartimente des Knochens unterschieden werden. Eine Differenzierung in Spongiosa und Kortikalis ist aber von großer Bedeutung, da sich Veränderungen der KD hauptsächlich am spongiösen Knochen manifestieren (Adinoff & Hollister, 1983; Dalle Carbonare et al., 2001; Foster et al., 2004). Vor allem frühzeitige und geringfügige Veränderungen der KD laufen Gefahr mit der DXA-Messung nicht erkannt zu werden.
Trotz der beschriebenen Nachteile wurde beim überwiegenden Teil der publizierten KD-Studien zum NS die DXA-Methode verwandt. Interessanterweise zeigen diese Studien auch untereinander abweichende Ergebnisse, so dass allein der Gebrauch von unterschiedlichen Methoden zur Erhebung der KD nicht ausreicht, um die gefundenen Unterschiede bezüglich der KD von Nephrotikern zu erklären.

Leonard et al. untersuchten den Knochenmineralgehalt (KMG) der Lendenwirbelsäule (LWS) und des ganzen Körpers von 60 Kindern mit SSNS mittels DXA. Um den Einfluss der Körpergröße zu minimieren wurde der log-transformierte KMG in einem komplexen Regressionsmodell für die KD des ganzen Körpers auf die Körpergröße bzw. für die KD der LWS auf die Knochenfläche korrigiert. Nach weiterer Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Tannerstadium und Rassenzugehörigkeit unterschied sich der KMG der LWS nicht signifikant von dem der Kontrollen und der KMG des ganzen Körpers lag sogar höher als der der Kontrollen. Nachdem dieses Ergebnis an den BMI der Patienten angepasst wurde, zeigte sich hingegen, dass der KMG der LWS im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert war und dass sich der KMG des ganzen Körpers nicht mehr signifikant von den Kontrollen unterschied (Leonard et al., 2004). Leonard et al folgerten, dass Patienten mit NS eine adäquate KD aufrechterhalten und dass ein Erreichen der normalen Peak Bone Mass wahrscheinlich sei. Allerdings war der Erhalt der KD mit einem erhöhten BMI der Patienten assoziiert. Es ist bekannt, dass Adipositas bei Kindern zu einer stark erhöhten Skelettreife führt und ihr Knochenalter über dem chronologischen Alter liegt (De Simone et al., 1995). Es ist daher anzunehmen, dass die KD von adipösen Kindern im altersbezogenen Vergleich ebenfalls erhöht ist. Da nun die Prävalenz von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit NS erhöht ist, müsste man zum adäquaten KD-Vergleich eine Kontrollgruppe verwenden, in der die Adipositasprävalenz genauso hoch liegt wie bei den Nephrotikern. Die Vermutung, dass Nephrotiker unter Berücksichtigung ihres erhöhten BMI eine zu geringe KD besitzen, liegt zwar nahe, aber dieser Zusammenhang wurde bislang nicht untersucht und erfordert ein Umdenken des bisherigen Studiendesigns. Eine vergleichbare These wurde von Foster et al. bereits für die Körpergröße von Kindern und Jugendlichen mit NS aufgestellt. Sie postulierten, dass Nephrotiker für ihren erhöhten BMI eine zu geringe Körpergröße besitzen (Foster et al., 2004). Doch auch wenn sich herausstellen sollte, dass Nephrotiker ihre KD aufrechterhalten, sollte bedacht werden, dass der Erhalt der KD nichts über die Knochenstärke und Knochenfestigkeit aussagt. Diese wird nicht nur durch die Dichte des Knochens, sondern auch durch seine Geometrie, Qualität und Materialeigenschaften bestimmt, die durch DXA gar nicht erfasst werden. Gerade die Knochengeometrie ist bei Kindern, die GC einnehmen verändert. Leonard et al. beobachteten, dass ihre Patienten kleiner waren und vermuteten, dass ihre kürzeren Knochen auch schmaler seien. Da der Widerstand mit der vierten Potenz des Radius steigt, könnten selbst kleine Abnahmen des Knochendurchmessers die Knochenstärke reduzieren (Bachrach, 2004).

Die schwerwiegendste Einschränkung der Studie von Leonard et al. besteht darin, dass die Knochengesundheit allein durch die Messung des KMGs determiniert wurde. Um die Qualität eines Knochens beurteilen zu können, müssen jedoch zusätzlich Knochenstoffwechsel-parameter und histomorphometrische Untersuchungen herangezogen werden. In dieser Studie wurden zusätzlich die Knochenstoffwechselparameter der Patienten beleuchtet und es ließ sich erkennen, dass der Knochenstoffwechsel bei einem großen Anteil der Patienten verändert war. Als Zeichen eines gestörten Calcium- und Vitamin-D-Haushaltes litten 19.6 % der Patienten unter einer Hypocalzämie und bei 43.8 % war die Konzentration des Calcidiols erniedrigt. 10 % der Patienten hatten ein erhöhtes intaktes Parathormon, was insofern erstaunlich war, als dass selbst bei Untersuchungen, bei denen die KD als vermindert beschrieben wurde, Patienten normale oder sogar erniedrigte Parathormonkonzentrationen hatten (Gulati, Godbole, Singh, Gulati, & Srivastava, 2003; Kano, Hoshi, Nishikura, Yamada, & Arisaka, 2001; Wetzsteon et al., 2009). Auch die Knochenresorptionsparameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin waren bei mehr als der Hälfte der Patienten erhöht, während die verminderten Osteocalcinwerte für eine verminderte Knochenformation sprachen.
All diese Ergebnisse lassen Beeinträchtigungen sowohl der Knochenqualität als auch der KD vermuten, die sich aber wie auch in der Studie von Leonard et al. nicht bestätigten.
Im Gegensatz dazu steht eine Vielzahl von Studien, in denen teilweise erhebliche KD-Verluste bei Nephrotikern unter einer GC-Therapie beschrieben wurden.
Gulati et al. untersuchten die KD der LWS und des ganzen Körpers von 100 Kinder mit INS mittels DXA. Sie stellten fest, dass 22 Kinder unter einer Osteoporose und 61 Kinder unter einer Osteopenie litten, wobei die Osteoporose als ein alters- und geschlechtsspezifischer z-Score von weniger als -2.5 und die Osteopenie als ein alters- und geschlechtsabhängiger z-Score von weniger als -1 definiert wurde. Desweitern konnten sie zeigen, dass eine höhere kumulative GC-Dosis, eine niedrigere orale Calciumeinnahme und ein höheres Alter bei Ausbruch der Erkrankung prädiktiv für eine Reduktion der KD waren. Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, dass Kinder mit NS trotz normaler GFR von einer Erkrankung des Knochenstoffwechsels bedroht seien (Gulati et al., 2003).
Die Studie von Gulati et al. ist insofern kritisch zu hinterfragen, als dass ihre Vergleichsdaten nicht geschlechtsspezifisch waren und es durch den Überschuss an männlichen Kontrollen (83 %) wahrscheinlich zu einer Überdiagnostizierung von Osteoporose kam.

Im Folgenden sollen weitere DXA-Studien Erwähnung finden, die zwar an kleineren Stichproben wie der von Gulati et al. unternommen wurden, die aber aufgrund ihrer Längsschnittanalysen interessante Aspekte aufbrachten.
Bak et al. untersuchten 40 Kinder mit SSNS, wovon 18 Kinder eine Erstmanifestation und 22 Kinder ein Rezidiv hatten. Die Kinder wurden in eine Behandlungsgruppe, in der die Patienten täglich 400 IU Vitamin-D und 1g Calcium erhielten und in eine Nicht-Behandlungsgruppe unterteilt. Es zeigte sich, dass die KD der LWS in beiden Gruppen signifikant vermindert war, aber dass der Prozentsatz der KD-Abnahme in der Behandlungsgruppe signifikant niedriger lag (Bak, Serdaroglu, & Guclu, 2006). Zwei weitere Studien, die ebenfalls nur Kinder einschlossen, die Calcium und Vitamin-D einnahmen, konnten sogar zeigen, dass diese gar keine KD-Defizite im Vergleich zu gesunden Kindern hatten. Zum einen handelt es sich um die Studie von Polito et al., die bei 24 Kindern mit steroidabhängigem MCNS mittels single photon absorptiometry den KMG des diaphysären Radius bestimmten und keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kindern fanden (Polito et al., 1995). Zum anderen untersuchten Morin et al. mit der gleichen Methode (single photon absorptiometry) den KMG der LWS von 29 Kindern mit NS, die über lange Zeit mit GCn behandelt wurden und präventiv Calcium und Vitamin-D erhielten (Morin et al., 1990). Auch Morin et al. konnten zeigen, dass der KMG der LWS trotz Langzeittherapie mit GCn im Vergleich zu gesunden Kinder unverändert war.
Bis dato existieren dennoch keine Leitlinien zur prophylaktischen Gabe von Calcium und Vitamin-D beim NS, welches auf die insgesamt sehr widersprüchliche Studienlage zurückzuführen ist. So untersuchten Esbjörner et al. bei neun Kindern, die im Gegensatz zu den Studien von Polito et al. und Morin et al. kein Calcium und Vitamin-D eingenommen hatten, den KMG des ganzen Körpers und der LWS. Auch ohne Zusatzmedikation fanden sich zwischen Patienten und gesunden Kindern keine signifikanten Unterschiede bezüglich der KD der LWS und des ganzen Körpers. Wie auch Leonard et al. passten Esbjörner et al. die Ergebnisse des KMG der Knochenfläche an, um dem Effekt einer kleinen Körpergröße Rechnung zu tragen. Doch trotz langjähriger Behandlung mit hochdosierten GCn waren keine Defizite im KMG festzustellen (Esbjörner, Arvidsson, Jones, & Palmér, 2001).
Kano et al. untersuchten 9 Kinder mit SSNS während ihrer ersten Erkrankungsphase und bestimmten die KD der LWS vor Beginn der Prednisolontherapie sowie nach vier und zwölf Wochen erfolgter Therapie. Sie stellten fest, dass bereits nach vier Wochen ein signifikanter KD-Verlust zu verzeichnen war, aber dass sich die KD-Werte bereits 16 Wochen nach Ende der Therapie normalisiert hatten (Kano et al., 2001).

Diese Studie zeigt, dass auch der Zeitpunkt der KD-Messung für das Outcome entscheidend ist und dass größere Längsschnittstudien gebraucht werden, um den Zusammenhang zwischen NS und GC-Therapie einerseits und der KD andererseits zu erschließen.
Zudem sind die Ergebnisse vieler Studien aufgrund unpassender Vergleichsgruppen limitiert. Die Erstellung nationaler Referenzdaten wäre nicht nur wünschenswert, sondern unbedingt erforderlich, um die Studien über die KD von Kindern mit chronischen Erkrankungen wie dem NS vergleichbar zu machen.

4.1.2. pQCT-Messung

Bislang wurden nur wenige Studien durchgeführt, die die KD von Kindern und Jugendlichen mit der aufwendigeren peripheren QCT-Messung untersucht haben.
Lettgen et al. untersuchten 26 Kinder und Jugendliche mit SSNS, von denen 19 eine biopsiebestätigte MCNS hatten. Neben der GC-Therapie erhielten 16 Patienten Cyclophosphamid und zwei Patienten Cyclosporin. Im Vergleich zu den 26 alters- und geschlechtsübereinstimmenden Kontrollen zeigte sich, dass die Patienten in den selektiven KD-Messungen von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen niedrigere Werte hatten als die gesunden Kinder, wobei der Unterschied für die Kortikalis und den Gesamtknochen signifikant war. Zudem korrelierte die KD der Kortikalis und des Gesamtknochens negativ mit der kumulierten GC-Dosis (Lettgen, Jeken, & Reiners, 1994). Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie, obwohl die Messungen mit dem gleichen Gerät durchgeführt wurden und als Messort ebenfalls der distale Radius gewählt wurde. Möglicherweise hat der große Anteil von Patienten, die zusätzlich mit Cyclophosphamid und hochdosierten GCn behandelt wurden (N = 16) zu dem abweichenden Ergebnis geführt. In den hier durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass die Einnahme von Cyclophosphamid bei Jungen zu einer signifikanten Reduktion der Gesamt-KD führte. Da der Anteil von männlichen Patienten in der Studie von Lettgen (75 %) im Vergleich zu dieser Studie (44 %) sehr hoch lag, könnte dies zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben.
Zudem war die Stichprobe von Lettgen et al. mit 24 Kindern deutlich kleiner als diese Studie, in der bei 72 Kindern und Jugendlichen die KD bestimmt wurde.
Wetzsteon et al. untersuchten die KD mittels pQCT von 55 Kindern und Jugendlichen mit SSNS. Die Messungen wurden am Tibiaschaft durchgeführt und beinhalteten die Untersuchung der KD von Spongiosa und Kortikalis sowie der kortikalen Dimensionen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lettgen et al. waren sowohl die Fläche als auch die Dichte der Kortikalis im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.
Die Spongiosa-z-Scores waren wie auch in der Untersuchung von Lettgen et al. erniedrigt. Neben der signifikant höheren Kortikalis- und der signifikant niedrigeren Spongiosadichte zeigten Wetzsteon et al., dass sowohl die Knochenformationsmarker als auch die Knochenresorptionsmarker im Sinne eines verlangsamten Knochenstoffwechsels erniedrigt waren und negativ mit der kortikalen KD korrelierten. Sie vermuteten daher, dass der veränderte Knochenstoffwechsel zu einer stärkeren sekundären Mineralisation der Kortikalis geführt habe, die sich in den erhöhten kortikalen KD-Werten ausdrückt habe.
Ob die erhöhte kortikale KD in einer erhöhten Knochenstärke resultiert, oder ob sie dagegen Zeichen eines qualitativ minderwertigen Knochen ist, ließen Wetzsteon et al. offen (Wetzsteon et al., 2009).
In dieser Studie konnte nur für die Mädchen ein leicht erhöhter Kortikalis-z-Score (0.36 ± 1.51) nachgewiesen werden. Allerdings lag der Kortikalis-z-Score bei den weiblichen Patienten mit SANS und FRNS deutlich höher (0.92 ± 1.74). Dies unterstützt die These von Wetzsteon et al., die einen Zusammenhang zwischen der kortikalen KD und der kumulierten GC-Dosis zeigten, insofern als dass Patienten mit SANS oder FRNS mit höheren GC-Dosen behandelt werden. Warum dieser Zusammenhang in dieser Studie nur für die Mädchen bestand, erfordert weitere Untersuchungen.
Hegarty et al. untersuchten die KD von 34 jungen Erwachsenen, die im Kindes- oder Jugendalter an einem rezidivierendem MCNS erkrankt waren und wiederholt hochdosierte Zyklen von GCn erhielten. Sie bestimmten die KD des distalen Radius mittels pQCT und konnten feststellen, dass die spongiöse KD signifikant reduziert war, während die Gesamt-KD normal war. Sie vermuteten, dass die Reduktion der spongiösen KD durch eine dickere Kortikalisschicht ausgeglichen würde, so dass die Knochenstärke erhalten bliebe (Hegarty et al., 2005).
Wie auch die DXA-Untersuchungen liefern die hier besprochenen pQCT-Messungen keine richtungsweisenden Ergebnisse bezüglich der KD beim NS, was unter anderem dadurch zu erklären ist, dass die KD von einer Vielzahl äußerer und innerer Faktoren beeinflusst wird. Im folgenden Kapitel sollen einige dieser Faktoren herausgegriffen und besprochen werden.

4.1.3. Einfluss von Geschlecht, Alter, Diagnose, Komplikationen, Erkrankungsdauer und immunsuppressiver Therapie auf die KD

In dieser Studie zeigte sich, dass die durchschnittlichen z-Scores der kortikalen und der Gesamt-KD bei den Jungen etwas unter dem Mittelwert der Norm lagen, während die mittleren z-Scores der Mädchen in diesen Bereichen überdurchschnittlich waren.
Die Spongiosawerte waren wiederum bei den Jungen überdurchschnittlich während sie sich bei den Mädchen kaum vom Mittelwert der Norm unterschieden.
Die hier beschriebenen geschlechtsbezogenen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.
Die Angaben über geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der KD beim NS sind spärlich. Da die Mehrzahl der Studien über die KD beim NS nur kleine Stichproben untersuchte, wurde auf die Darstellung einer geschlechtergetrennten Analyse meist verzichtet.
Wetzsteon et al. berichteten, dass in ihrer Stichprobe (n = 55) keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auftraten (Wetzsteon et al., 2009). Ihre Untersuchung umfasste die pQCT-Messung von spongiöser und kortikaler KD der Tibia inklusive der kortikalen Dimensionen. Allerdings fanden sie heraus, dass die z-Scores der spongiösen KD bei den Jungen niedriger lagen als bei den Mädchen (-0.84 ± 1.53 versus -0.18 ± 1.07; p = 0.09). Diese Beobachtung konnte in dieser Studie nicht gemacht werden, wobei die gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede beider Studien höchstwahrscheinlich auch auf die geringen Patientenzahlen beider Untersuchungen zurückzuführen sind.
Auch altersabhängige Unterschiede bezüglich der KD beim NS finden in der Literatur kaum Erwähnung. Wetzsteon et al. beschrieben für den Kortikalis-z-Scores eine inverse Korrelation mit dem Alter ihrer Patienten. Für die spongiöse KD war ein solcher Zusammenhang nicht nachweisbar (Wetzsteon et al., 2009). In der hiesigen Untersuchung zeigte sich, dass die Patienten vor der Pubertät unterdurchschnittliche KD-z-Scores hatten, aber dass es während der Pubertät zu einer Verbesserung der z-Scores bei beiden Geschlechtern kam. Bei den Mädchen waren die Veränderungen früher zu beobachten als bei den Jungen. Hier lagen die z-Scores der spongiösen, kortikalen und Gesamt-KD ab dem 12. LJ über den Werten der Kontrollen. Bei den Jungen dagegen kam es erst ab dem 15. LJ zu einer Zunahme der KD-z-Scores, die dann in allen Messbereichen überdurchschnittlich waren. Bei den Mädchen war der KD-Zuwachs mit einem Anstieg des BMI assoziiert. Von Altersgruppe III (9 - < 12 J.) zu AG IV (12 - < 15 J.) verdoppelte sich der BMI-z-Score von 0.71 ± 0.69 auf 1.48 ± 0.75.
Es ist anzunehmen, dass die Erhöhung der KD auf die Zunahme des BMI zurückzuführen ist.

Dieser positive Zusammenhang zwischen KD und BMI wurde bereits von Leonard et al. beschrieben (Leonard, 2007). Allerdings ließ sich die Zunahme der KD bei den Jungen dieser Studie nicht auf den BMI zurückführen. Hier kam es trotz einer Abnahme des BMI-z-Scores von Altersgruppe IV (12 - < 15 J.) zu V (≥ 15 J.) zu einem Anstieg der KD-z-Scores in allen Bereichen. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie wichtig es bei der Untersuchung der KD ist, geschlechterspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Offensichtlich greifen bei Jungen andere Mechanismen der KD-Regulation als bei Mädchen.

Bezüglich der zugrundeliegenden Diagnose des NS wurden bei den Patienten dieser Studie die Diagnosen MCNS und FSGS unterschieden. Es zeigte sich, dass sich in der gesamten Stichprobe die Diagnosegruppen bezüglich der KD nicht signifikant unterschieden. Dennoch fielen bei diesem Vergleich geschlechterspezifische Unterschiede auf, auf die im Folgenden hingewiesen werden soll.

Während bezüglich der Diagnose FSGS keine geschlechterspezifischen Abweichungen gefunden wurden und alle Patienten mit FSGS unterdurchschnittliche KD-z-Scores hatten, zeigten Mädchen und Jungen mit MCNS unterschiedliche Ergebnisse. Hier lag der Kortikalis-z-Score bei den Mädchen deutlich höher als bei den Jungen (0.64 ± 1.62 versus -0.32 ± 0.98) und der Spongiosa-z-Score war bei den Jungen etwas höher als bei den Mädchen (0.25 ± 1.44 versus -0.11 ± 1.19). Der z-Score der Gesamt-KD lag bei den Jungen bei -0.42 ± 0.77 und war signifikant niedriger als der der Kontrollen. Bei den Mädchen lag er bei 0.45 ± 1.72.

Es ist erstaunlich, dass Jungen und Mädchen, die an der gleichen histologischen Erkrankung leiden, KD-Minderungen in unterschiedlichen Knochenkompartimenten zeigen.

Ob diese Beobachtung reproduzierbar ist und ob es sich dabei um ein Phänomen handelt, dass an das NS gebunden ist, werden zukünftige Studie zeigen müssen.

Faulkner et al. beschrieben für gesunde Kinder, dass Jungen im Vergleich zu Mädchen eine um zwei Jahre verzögerte KD hätten (Faulkner et al., 1996), aber dass sich auch bezüglich der Knochenkompartimente geschlechterspezifische Prozesse abspielen, findet in der Literatur bisher selbst für gesunde Kinder keine Erwähnung .

Neben dem Einfluss der zugrundeliegenden Diagnose auf die KD wurde untersucht, ob komplikationsreiche Formen des NS wie das SANS und das FRNS die KD beeinträchtigen. Dabei galt es jene Patienten herauszugreifen, die wegen ihres komplizierteren Verlaufes eine größere GC-Dosis erhalten hatten.

Insgesamt ergaben sich im Norm- und im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der KD bei komplikationsreicheren Verläufen.

Interessanterweise hatten die Mädchen mit SANS und FRNS erhöhte Kortikalis- und Gesamt-KD-z-Scores (0.92 ± 1.74 und 0.64 ± 1.81), während diese bei den Jungen derselben Gruppe erniedrigt waren (-0.23 ± 1.12 und -0.58 ± 1.00).
In einer kürzlich durchgeführten Studie verglichen Mishra et al. 18 ersterkrankte und 22 rezidivierend erkrankte Patienten mit INS bezüglich ihrer KD. Obwohl die rezidivierend erkrankten Patienten signifikant höhere kumulierte GC-Dosen erhalten hatten, ergab sich bezüglich der lumbalen KD, die mittels DXA bestimmt wurde, kein signifikanter Unterschied. Mishra et al. folgerten aus ihren Untersuchungen, dass die KD beim SSNS sowohl bei Ersterkrankungen als auch bei Rezidiven unbeeinträchtigt von der kumulierten GC-Dosis sei (Mishra et al., 2009). Auch Polito et al, die 24 Patienten mit SANS untersuchten, fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der KD ihrer Patienten und der kumulierten GC-Dosis. Ihre Patienten hatten trotz prolongierter GC-Therapie eine normale KD, wobei die Patienten unterstützend mit 1g Calcium und 25 µg Vitamin-D täglich behandelt wurden (Polito et al., 1995). Dagegen haben die bereits erwähnten Studien von Gulati et al., Wetzsteon et al. und Lettgen et al. einen Zusammenhang zwischen kumulierter GC-Dosis und KD demonstriert (Gulati et al., 2003; Lettgen et al., 1994; Wetzsteon et al., 2009).
Bezüglich der Erkrankungsdauer ergab sich in dieser Studie für die gesamte Stichprobe keine signifikante Korrelation mit der KD. Allerdings waren die Spongiosa-z-Scores der Jungen mit langer Erkrankungsdauer signifikant niedriger als die bei kurzer Erkrankungsdauer. Wetzsteon et al. konnten ebenfalls zeigen, dass eine längere Erkrankungsdauer mit signifikant niedrigeren Songiosa-z-Scores assoziiert war (Wetzsteon et al., 2009). Lettgen et al. und Polito et al konnten dagegen keinen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Knochenmineralgehalt feststellen (Lettgen et al., 1994; Polito et al., 1995).
In einigen Studien erhielten die Patienten neben einer Therapie mit GCn auch Immunsuppressiva. Da bei der Behandlung von Patienten mit NS häufig mehrere Immunsuppressiva zum Einsatz kommen, ist es schwierig, die Wirkung der einzelnen Substanzen getrennt voneinander zu untersuchen.
In dieser Studie lagen die Spongiosa-z-Scores der Patienten, die zusätzlich Immunsuppressiva erhielten signifikant unter den Spongiosa-z-Scores der Patienten, die nur mit GCn behandelt wurden. Da Immunsuppressiva bei schwierigeren Verläufen eingesetzt werden, die häufig auch höhere GC-Dosen erfordern, könnten die niedrigen Spongiosa-z-Scores auch auf die höhere kumulative GC-Dosis zurückzuführen sein. Lettgen et al. verglichen Patienten, die zusätzlich zu einer hohen kumulativen GC-Dosis Cyclophosphamid erhielten, mit Patienten, die nur mit einer niedrigen kumulativen GC-Dosis behandelt wurden.

Im direkten Vergleich hatten die Patienten mit zusätzlicher Cyclophosphamidgabe und hoher kumulativer GC-Dosis ebenfalls signifikant niedrigere Spongiosawerte und zusätzlich auch signifikant niedrigere Gesamt-KD-Werte (Lettgen et al., 1994).
Doch auch in dieser Studie ließ sich nicht klären, ob die signifikante KD-Minderung durch die Hochdosistherapie mit GCn oder durch die Gabe von Cyclophosphamid bedingt war.
Die hier besprochenen äußeren Faktoren zeigen, dass die KD nicht nur durch die Therapie mit GCn beeinflusst werden kann, sondern dass zahlreiche Mechanismen zu Veränderungen der KD beitragen können. Im folgenden Kapitel soll ergänzend besprochen werden, inwiefern das NS selbst als sogenannter innerer Faktor Einfluß auf die KD nimmt.

4.1.4. Effekt der Grunderkrankung auf die KD

Neben den bereits besprochenen äußeren Faktoren muss auch an eine Wirkung des NS selbst auf die KD gedacht werden.
Bei einigen chronischen Erkrankungen des Kindesalter wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, der Colitis ulcerosa und dem systemischen Lupus erythematodes kommt es trotz der Therapie mit GCn zu einem anhaltenden Entzündungsprozess, der sich in einer Erhöhung von inflammatorischen Cytokinen und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF alpha) ausdrückt.
Ebenso wie GC führen Cytokine und TNF alpha zu einer Verminderung der Knochenformation sowie zu einer Steigerung der Knochenresorption.
Dagegen wurde das NS als Modell für eine Erkrankung vorgeschlagen, die keine oder zumindest vernachlässigbare systemische Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel habe solange eine hochdosierte GC-Therapie durchgeführt würde (Leonard, 2007).
Allerdings kommt es beim NS häufig zu Rezidiven mit Proteinurie und kurzzeitigen Zytokinerhöhungen. In diesem Sinne weisen einige Arbeiten darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit NS nicht nur durch die GC-induzierte Osteoporose bedroht sind, sondern dass gerade bei häufigen Rezidiven Proteinurie und Zytokinerhöhungen zu Beeinträchtigungen der KD führen können. Mittal et al. führten bei 30 Erwachsenen mit NS und normaler GFR eine Knochenbiopsie durch und stellten fest, dass bei 56.7 % der Patienten eine Osteomalazie vorlag. Der Schweregrad der Osteomalazie korrelierte mit der Dauer und dem Ausmaß der Proteinurie (Mittal et al., 1999). Freundlich et al. untersuchten die Knochenbiopsate von acht Kindern mit NS und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden bei den meisten Kinder Zeichen einer fokalen Osteomalazie sowie eine inverse Korrelation zwischen der Knochenbildungsrate und der kumulierten GC-Dosis.

Die Osteomalazie deuteten sie als Ausdruck des Erkrankungsprozesses, während die umgekehrte Korrelation zwischen der kumulierten GC-Dosis und der Knochenbildungsrate den Auswirkungen der GC-Therapie zugeschrieben wurde (Freundlich, Jofe, Goodman, & Salusky, 2004).

In den Studien von Takeda et al. und Chesny et al. wurde die KD von mit GC behandelten und nicht behandelten Kindern und Jugendlichen mit NS verglichen (Chesney, Mazess, Rose, & Jax, 1978; Takeda, 1993).

In beiden Studien zeigten die Patienten, die GC erhielten, eine signifikante KD-Minderung während die Patienten ohne Behandlung ihre KD aufrechterhielten.

Allerdings konnten Takeda et al. nachweisen, dass die nicht behandelten Patienten Zeichen eines gestörten Knochenstoffwechsels hatten. Dabei waren die Serumcalcium- sowie Calcidiol- und Calcitriolspiegel erniedrigt und die Parathormonkonzentrationen leicht erhöht.

Die Diskussion über den Einfluss des NS per se auf die KD zeigt erneut, wie wichtig es ist multimodale Studien durchzuführen, die sich nicht auf die reine KD-Messung beschränken, sondern auch Parameter des Knochenstoffwechsels und histomorphometrische Untersuchungen miteinbeziehen.

In den vorangehenden Kapiteln wurden die Zusammenhänge zwischen NS und KD unter Einbeziehung von inneren und äußeren Faktoren ausführlich dargelegt.

Dabei wurde deutlich, dass die aktuelle Datenlage nicht ausreicht, um die komplexen Vorgänge der KD-Veränderungen beim NS hinreichend zu beschreiben.

Letztendlich werden kontrollierte Langzeitstudien mit großen Stichproben gebraucht, um verlässliche Aussagen über die KD und den Knochenstoffwechsel beim NS treffen zu können.

4.2. Parameter des Knochenstoffwechsels

4.2.1. Serumcalcium

Bei 19,6 % der untersuchten Patienten lag das Serumcalcium unterhalb des Normbereichs. Dieses Ergebnis ist insofern nicht verwunderlich, als dass das NS als Ursache für eine Hypocalcämie bekannt ist: Durch die beim akuten NS vorzufindende Proteinurie kommt es zum Verlust von Vitamin-D bindendem Protein (DBP), was zu einem Absinken der Plasmakonzentration von 25-(OH)-Vitamin-D führt (Thomas, 2005). Lange Zeit hielt sich die Annahme, dass dieser Prozess zwar zu einem Absinken des Gesamtcalciums führe, aber dass die Konzentration des ionisierten Calciums für gewöhnlich unverändert bliebe (Auwerx, De Keyser, Bouillon, & De Moor, 1986; Lambert et al., 1982). Dagegen wurde in mehreren Studien auch ein Absinken des ionisierten Calciums beobachtet (Freundlich et al., 1985; Goldstein, Haldimann, Sherman, Norman, & Massry, 1981; Goldstein, Oda, Kurokawa, & Massry, 1977; Lim, Jacob, Chio, & Pwee, 1976).
Das ionisierte Calcium wurde wegen des aufwendigeren Messverfahrens in dieser Studie nicht untersucht. Allerdings ist es ein besserer Indikator des biologisch aktiven Calciums, da seine Plasmakonzentration der direkten Regulation von Parathormon und 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3 unterliegt (Thomas, 2005). Bei Verlaufskontrollen und auch bei der Durchführung weiterführender Studien sollte daher erwogen werden, bei Kindern und Jugendlichen mit NS ebenfalls das ionisierte Calcium zu bestimmen.
Mehrere Studien konnten zeigen, dass sich die Konzentration des ionisierten Calciums mit Therapiebeginn und Sistieren der Proteinurie wieder normalisierte (Goldstein et al., 1977; Lim et al., 1976). Unter diesem Aspekt erscheint der Anteil an hypocalcämischen Werten bei den untersuchten Kindern und Jugendlich recht hoch. Die hohe Prävalenz von hypocalzämischen Werten könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Blutentnahmen nicht nur in Remission stattfanden, sondern wenn auch in geringem Maße während akuten Krankheitsphasen.

4.2.2. Serumphosphat

Bezüglich der Phosphatkonzentration zeigte sich eine sehr große Streuung der Werte, was ebenfalls darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Messungen zu unterschiedlichen Aktivitätsgraden der Erkrankung durchgeführt wurden.

Insgesamt lagen 28,6 % der Patientenwerte unterhalb des Normbereichs und 14,3 % oberhalb des Normbereichs.
Freundlich et al. untersuchten 58 Kinder mit NS und normaler glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und zeigten, dass die Phosphatkonzentration in Remission niedriger lag als während eines Rezidivs. Sie vermuteten einen Zusammenhang zwischen Phosphatkonzentration und hochdosierter GC-Therapie, die sowohl zur Behandlung einer Erstmanifestation als auch eines Rezidivs initiiert wird (Freundlich et al., 1986).
Biyikli et al. untersuchten zum einen die Effekte einer hochdosierten GC-Therapie und zum anderen den Einfluss der Erkrankung selbst auf verschiedene Knochenstoffwechselparameter. Dazu betrachteten sie 20 Patienten mit SSNS, die sich in einer aktiven Krankheitsphase des NS befanden und stellten ebenfalls fest, dass die Phosphatkonzentration nach erfolgter GC-Therapie höher lag als vor der Therapie (Biyikli, Emre, Sirin, & Bilge, 2004). Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant und die Phosphatkonzentration lag sowohl vor als auch nach der Therapie innerhalb des Normbereichs. Fujita et al. konnten dagegen zeigen, dass die Phosphatkonzentration bei 32 Patienten mit akutem NS vor Therapiebeginn am höchsten lag und unter Applikation einer hochdosierten GC-Therapie um zehn Prozent abfiel. Nach einer Langzeittherapie mit niedrigdosierten GCn war ein weiterer Abfall der Phosphatkonzentration zu beobachten (Fujita et al., 2000).
Insgesamt divergieren die Angaben über die Phosphatkonzentration beim NS stark.
Wie auch aus dieser Studie, in der die einzelnen Werte einer deutlichen Streuung unterworfen waren, ließ sich aus der aktuellen Literatur keine Tendenz für die Regulation des Phosphathaushalts beim NS ableiten.

4.2.3. Calcidiol (25-(OH)-Vitamin- D_3), Calcitriol (1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3)

Während der aktiven Phase des NS kommt es wie zuvor beschrieben durch den konstanten Verlust von an DBP gebundenes Calcidiol über den Urin zu einem Abfall der Calcidiolserumkonzentration.
In dieser Studie lagen 43,8 % der bestimmten Calcidiolwerte im unterdurchschnittlichen Bereich. Dieser Prozentsatz erscheint sehr hoch, wenn man berücksichtigt, dass in der Mehrzahl der Studien, die eine erniedrigte Calcidiolkonzentration bei Kindern mit NS nachwiesen, Patienten untersucht wurden, die akut erkrankt waren und unter einer Proteinurie litten (Biyikli et al., 2004; Freundlich et al., 1985, 1986; Grymonprez et al., 1995; Huang, Bai, & Wang, 1992).

Bei den hier untersuchten Patienten wurde zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht erfasst, ob sie sich in Remission befanden oder ein Rezidiv aufgetreten war.
Da sich die meisten Patienten jedoch zu Routineuntersuchungen in der nephrologischen Ambulanz für Kinder und Jugendliche vorstellten, ist davon auszugehen, dass sich der überwiegende Anteil der Patienten in Remission befand.
Unter Berücksichtigung der Annahme, dass der Verlust von Calcidiol mit dem Sistieren der Proteinurie zum Stillstand kommt und dass sich die Calcidiolwerte in Remission wieder normalisieren (Alon & Chan, 1984; Freundlich et al., 1986; Goldstein et al., 1981; Huang et al., 1992), scheint der hier gefundene große Anteil von Patienten mit erniedrigten Calcidiolwerten umso erstaunlicher.
Eine vergleichbare Beobachtung machten Biyikli et al.: Sie konnten zeigen, dass bei ihren Patienten nach erfolgter GC-Gabe die Calcidiolkonzentration zwar wieder auf normale Werte anstieg, aber dass die gemessene Calcidiolkonzentration im Vergleich zu der der gesunden Kinder immer noch signifikant niedriger lag (Biyikli et al., 2004).
Sie vermuteten einen möglichen Einfluss der GC-Therapie sowie kleine Schwankungen des Basiscalcidiols als Ursache der persistierend niedrigen Calcidiolkonzentration.
Bezüglich der Calcitriolkonzentration lagen 86,7 % der Werte im Normbereich. Jeweils nur ein Patient hatte einen unter- bzw. überdurchschnittlichen Calcitriolwert.
Die Studien über die Calcitriolkonzentration beim NS zeigen unterschiedliche Aspekte auf. In einigen Studien wurde die Calcitriolkonzentration von Kindern und Jugendlichen mit aktivem NS im Vergleich zu Gesunden als unverändert beschrieben (Freundlich et al., 1985, 1986; Huang et al., 1992), während dagegen Studien bei Erwachsenen mit NS zeigten, dass die Calcitriolkonzentration erniedrigt war (Auwerx et al., 1986; Goldstein et al., 1981; Lambert et al., 1982). Die 1995 veröffentlichte Studie von Grymonprez et al. zeigte, dass auch bei Kindern mit NS die Calcitriolkonzentration vermindert war (Grymonprez et al., 1995). Sie vermuteten, dass die Ergebnisse der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien durch zusätzliche Faktoren wie dem Grad der Proteinurie, der Erkrankungsdauer, der Nierenfunktion, der Albuminserumkonzentration und der GC-Therapie beeinflusst wurden und daher divergieren. Da in der vorliegenden Studie eine sehr heterogene Patientengruppe untersucht wurde, würde dies erklären, warum bei den in dieser Studie untersuchten Patienten keine erniedrigte Cacitriolkonzentration, wohl aber eine reduzierte Calcidiolkonzentration gemessen wurde.

Da Steroide in gebundener Form nicht in Körperzellen eindringen können und daher nur die freie Fraktion des Calcitriols der biologisch aktiven Form entspricht, bestimmten Grymonprez et al. zusätzlich die freie Konzentration von Cacitriol, die unverändert war (Grymonprez et al., 1995).
Sie schlossen daraus, dass Kinder mit NS trotz des erheblichen Verlusts von gebundenem Calcitriol und Calcidiol eine adäquate Konzentration an freiem Calcitriol aufrecht erhalten können. Sie schlugen ein Stufenmodell vor, nach welchem zu Beginn des aktiven NS zuerst das DPB über den Urin verloren geht. In Folge sinkt die Cacidiolkonzentration und im Verlauf auch die totale Calcitriolkonzentration. Wenn das NS persistiert, kommt es schließlich zu einer unvermeidlichen Erniedrigung des freien Calcitriols.

4.2.4. Intaktes Parathormon

Bezüglich des intakten Parathormons lagen 86,7 % der bestimmten Werte im Normbereich. Bei 10 % der Patienten wurden Konzentrationen oberhalb des Normbereichs bestimmt.
Auch die Angaben über die Konzentration des Parathormons bei Patienten mit NS divergieren stark. In einigen Studien konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der Parathormonkonzentration und der des ionisierten Calciums gezeigt werden. Dabei ging eine Erniedrigung des ionisierten Calciums mit einer Erhöhung des Parathormons einher (Freundlich et al., 1985, 1986; Goldstein et al., 1981; Huang et al., 1992). Lag die Konzentration des ionisierten Calciums dagegen im Normbereich, konnte keine Erhöhung des Parathormons festgestellt werden (Auwerx et al., 1986; Biyikli et al., 2004; Korkor et al., 1983; Lambert et al., 1982). Auwerx et al. konnten zudem bei Erwachsenen mit NS feststellen, dass nur Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöhte Parathormonwerte hatten.
Die hier untersuchten Patienten hatten keine eingeschränkte Nierenfunktion und es wird angenommen, dass sich der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission befand. Auch wenn das ionisierte Calcium nicht bestimmt wurde, ist eine niedrige Konzentration eher unwahrscheinlich, da eine Remission zur Normalisierung des ionisierten Calciums führt (Alon & Chan, 1984; Goldstein et al., 1977; Lim et al., 1976). Insofern ist es nicht überraschend, dass sich bei der Mehrzahl der Patienten keine Erhöhung des intakten Parathormons feststellen ließ.

Einen weiteren interessanten Beitrag über die Rolle des Parathormons leisten die Untersuchungen von Grymonprez et al.: Die von ihnen untersuchten Patienten hatten zwar sowohl eine erniedrigte Konzentration des Gesamtcalciums als auch des ionisierten Calciums, aber dennoch fanden sich bei ihnen keine erhöhten Spiegel des intakten Parathormons (Grymonprez et al., 1995).
Sie führten dies auf eine normale Konzentration des freien Cacitriols zurück.
Auch an dieser Stelle sind die kontroversen Ergebnisse bezüglich der Parathormonkonzentration am ehesten dadurch zu erklären, dass die bereits erwähnten äußeren Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben (Korkor et al., 1983; Lambert et al., 1982). Dabei wurde von Alon und Chan vor allem die Bedeutung der Erkrankungsdauer hervorgehoben, denn durch anhaltende Krankheitsphasen kommt es zu immensen Reduktionen des Serumalbumins und des Calcidiols, die zu immer teifgreifenderen Veränderungen des Calciumhaushalts führen können (Alon & Chan, 1984).
Um die Bedeutung der erwähnten äußeren Faktoren für den Calciumhaushalt genauer zu untersuchen, sind allerdings aufwendigere Längsschnittstudien notwendig.

4.2.5. Pyridinolin, Desoxypyridinolin

Pyridinolin und Desoxypyridinolin sind wichtige Marker der Knochenresorption. Sie sind beim Aufbau der Kollagenmatrix des Knochens beteiligt, indem sie die Kollagenfibrillen untereinander verknüpfen. Da sie nur im gereiften Kollagen vorkommen, kann ihre Ausscheidung im Urin als ein spezifischer Parameter für die quantitative Beurteilung der Knochenresorption dienen. Dabei korreliert die Ausscheidung signifikant mit der histologisch gemessenen Knochenresorption (Thomas, 2005).
Bei den untersuchten Patienten lagen 63,6 % der Pyridinolinwerte und 58,3 % der Desoxypyridinolinwerte oberhalb des Normbereichs. Dies spricht für eine erhöhte Knochenresorption bei mehr als der Hälfte der Patienten.
Fujita et al. bestimmten bei Erwachsenen mit NS das Desoxypyridinolin vor und drei Monate nach Beginn einer GC-Therapie im Urin und konnten ebenfalls feststellen, dass das Desoxypyridinolin nach dreimonatiger Therapie signifikant angestiegen war (Fujita et al. 2000). Dagegen hatten die von Wetzsteon et al. untersuchten Patienten mit SSNS, die zum Studienzeitpunkt mit GCn therapiert wurden, signifikant niedrigere Desoxypyridinolinwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten dadurch zu erklären sein, dass GC nicht nur die Osteoklastogenese fördern und die Apoptose der Osteoklasten hemmen, sondern auch die Anheftung der Osteoklasten an den Knochen hindern und damit den Knochenabbau lähmen. Dadurch kommt es neben der erhöhten Knochenresorption auch zu einem Stadium geringer Knochenstoffwechselaktivität, was wiederum die niedrigen Desoxypyridinolinkonzentrationen erklären könnte.

4.2.6. Osteocalcin, alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase

Osteocalcin ist ein wichtiger Marker der Knochenbildung. Es wird von aktiven Osteoblasten des Knochens gebildet und größtenteils in die organische Knochenmatrix eingebaut. Bei diesem Vorgang gelangt auch ein kleiner Anteil in den Kreislauf, der enzymatisch bestimmt werden kann. Allerdings gelangen Osteocalcinfragmente auch während des Knochenabbaus in die Zirkulation, so dass eine erhöhte Osteocalcinkonzentration im Serum nicht im Sinne einer gesteigerten Knochenbildung, sondern eher als Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus interpretiert werden muss. Sowohl eine erhöhte als auch eine verminderte Osteocalcinkonzentration ist daher pathologisch (Thomas, 2005). Während eine Erhöhung auf vermehrter Knochenresorption beruht, spricht eine Erniedrigung für verminderten Knochenaufbau.
17,4 % der hier untersuchten Patienten hatten Osteocalcinwerte, die unterhalb des Normbereichs lagen. Dies weist auf eine verminderte Knochenformation der Patienten hin. Biyikli et al. bestimmten bei Kindern mit NS das Osteocalcin vor und nach Therapie mit GCn und fanden ebenfalls eine signifikante Reduktion (Biyikli et al., 2004). Auch Fujita et al. beschrieben für Erwachsene nach dreimonatger GC-Therapie einen Abfall der Osteocalcinkonzentration unter den Referenzbereich (Fujita et al., 2000). Beide deuteten ihre Ergebnisse als Zeichen einer verminderten Osteogenese.
Auch die alkalische Phosphatase ist ein Sekretionsprodukt der Osteoblasten. Sie kommt in hoher Konzentration im aktiven Osteoblasten vor und wird während der Knochenbildung in die Zirkulation abgegeben. Die im Serum vorkommende alkalische Phosphatase setzt sich etwa zu gleichen Anteilen aus der osteoblastären und aus der in der Leber gebildeten alkalische Phosphatase zusammen. Daher weist die Gesamtkonzentration der alkalischen Phosphatase keine hohe Spezifität und Sensitivität für die Knochenbildung auf. Um Spezifität und Sensitivität zu erhöhen, kann die knochenspezifische alkalische Phosphatase bestimmt werden.

Allerdings reagiert die knochenspezifische alkalische Phosphatase als Marker der Knochenformation relativ träge. So führen GC erst nach Wochen zu niedrigen Konzentrationen der knochenspezifische alkalische Phosphatase, wogegen Osteocalcin bereits nach 24 Stunden reagiert (Thomas, 2005).
Überraschenderweise lagen 16,1 % der Werte für die alkalische Phosphatase und 17,9 % der Werte für die knochenspezifische alkalische Phosphatase überhalb des Normbereichs.
Dies spricht gegen die Theorie einer verminderten Knochenformation und steht im Widerspruch zu den erniedrigten Osteocalcinkonzentrationen.
Fujita et al. konnten dagegen eine signifikante Abnahme der alkalische Phosphatase und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase nach dreimonatiger GC-Therapie bei ihren erwachsenen Patienten mit NS feststellen. (Fujita et al., 2000). Die von Biyikli et al. untersuchten Kinder mit NS zeigten ebenfalls eine signifikante Minderung der Werte für die alkalische Phosphatase nach erfolgter GC-Therapie (Biyikli et al., 2004).
Dagegen konnten Huang et al zeigen, dass Kinder mit aktivem NS eine erhöhte Konzentration der alkalische Phosphatase hatten, die sich unter Remission wieder normalisierte. Eventuell sind die erhöhten Werte für die alkalische Phosphatase und die knochenspezifische alkalische Phosphatase auch bei den untersuchten Patienten als Ausdruck einer aktiven Krankheitsphase zu verstehen und nicht als Hinweis für eine gesteigerte Osteogenese.
Interessanterweise fanden sich in dieser Studie sowohl Anzeichen einer vermehrten Knochenresorption, die sich in den erhöhten Konzentrationen von Pyridinolin und Desoxypyridinolin widerspiegelten, als auch Hinweise für eine verminderte Knochenbildung. Die gesteigerte Knochenresorption, die durch eine verminderte Knochenformation aggraviert wird, spiegelt den gestörten Knochenstoffwechsel der Patienten wieder und macht deutlich, dass die Patienten von einem erheblichen Knochensubstanzverlust bedroht sind.

4.3. Köpergröße, Körpergewicht und BMI

Nach der Entdeckung von Prednison in den frühen 1950er Jahren durch Arthur Nobile und der Markteinführung im Jahre 1955 wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um den Einfluss einer externen GC-Gabe auf das Wachstum und den Körperbau von Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Einige Studien konnten zeigen, dass eine hochdosierte Langzeittherapie mit GCn zu einer Wachstumshemmung führt (Emma, Sesto, & Rizzoni, 2003; Friedman & Strang, 1966; Hung & Yang, 2006; Motoyama & Iitaka, 2007). Weitere Studien ergaben allerdings, dass das Wachstum in GC-freien Intervallen oder Behandlungszeiträumen mit reduzierter Dosis aufgeholt werden kann (Lam & Arneil, 1968; Simmonds, Grundy, Trompeter, & Tullus, 2010) und dass der Einsatz von steroidsparenden Immunsuppressiva die durch GC verursachte Wachstumshemmung signifikant reduzieren kann (Hung & Yang, 2006).

Für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten ließ sich keine Wachstumsretardierung feststellen und der Körpergröße-z-Score der Patienten betrug -0.16 ± 1.12 im Vergleich zu nationalen Referenzdaten.

Diese Ergebnisse sind konform mit der 2004 von Foster et al. veröffentlichten Querschnittsstudie über das Wachstum und den Körperbau von Kindern, die über lange Zeit mit hochdosierten GCn behandelt wurden (Foster et al., 2004). Foster et al. berechneten für ihre Patienten einen mittleren Körpergröße-z-Score von -0.08 im Vergleich zu nationalen Referenzdaten. Auch Donatti et al. zeigten mit einer Längsschnittstudie an 85 Kindern, die unter einem SSNS litten, dass nach drei jähriger Erkrankung in der gesamten Stichprobe keine signifikante Veränderung des Körpergröße-z-Scores auftrat (Donatti, Koch, Fujimura, & Okay, 2003). Zusätzlich unterteilten sie Ihre Patienten in zwei Gruppen, wobei die erste Untergruppe, die Patienten umfasste, die eine Wachstumsverbesserung zeigten und die zweite Untergruppe die Patienten, bei denen eine Wachstumsretadierung aufgetreten war. Dadurch konnten sie zeigen, dass die insgesamt verordnete Prednisonmenge sowie die Dauer der Prednisontherapie entscheidende Faktoren für die aufgetretene Wachstumsbeeinträchtigung waren.

In einer kürzlich durchgeführten Studie zeigten auch Simmonds et al., dass Kinder, die wegen eines SANS einer Langzeittherapie mit Prednisolon unterzogen werden mussten und mit einer täglichen Dosis von 0.5-0.75 mg/kg/d behandelt wurden, keinen verminderten Körpergröße-z-Score hatten.

Eine Therapie mit höheren Dosen (über 0.75 mg/kg/d) führte zwar zu einer leichten Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit, aber der dadurch entstandene Wachstumsrückstand konnte in Therapiephasen mit geringerer GC-Dosis wieder aufgeholt werden (Simmonds et al., 2010). Auch die Schwere der Erkrankung spielt bei der Entwicklung einer Wachstumsretardierung eine Rolle. Emma et al. untersuchten gezielt Kinder, die an schweren Formen des NS erkrankt waren, und fanden heraus, dass Kinder mit SANS und FRNS permanent von einer Wachstumsverzögerung bedroht waren:
Während der präpubertären Phase hatten die Patienten 0.49 ± 0.6 ihres ursprünglichen Körpergröße-z-Scores eingebüßt und nachdem die Patienten ihre endgültige Körpergröße erreicht hatten, zeigten sie sogar einen mittleren Verlust von 0.92 ± 0.8 ihres zu Beginn der Erkrankung erhobenen Körpergröße-z-Scores (Emma et al., 2003).
Im Folgenden soll anhand der Ergebnisse für das Körpergewicht und den BMI der Patienten die Körperkonstitution der Patienten besprochen werden. Diese wird oft als cushingoider Habitus in Bezug auf die körperlichen Veränderungen, die unter einem Morbus Cushing beobachtet werden können, beschrieben. Dabei kommt es klassischerweise zu Fettleibigkeit und zu einer Körperfettumverteilung von den Extremitäten zum Stamm (Foster et al., 2004). Auch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten hatten einen mittleren BMI-z-Score, der signifikant größer war als der der Kontrollgruppe. Der BMI-z-Score für die gesamte Stichprobe lag bei 0.38 ± 1.23 im Vergleich zu nationalen Referenzdaten ($p = .024$), wobei der BMI-z-Score der weiblichen Patienten (0.50 ± 1.26) höher lag als der für die männlichen Patienten (0.24 ± 1.26). Diese Beobachtungen sind mit den Ergebnissen von Foster et al. konform, die ebenfalls zeigen konnten, dass die GC-induzierte Fettleibigkeit vor allem weibliche Patienten betraf. Unter den von ihnen untersuchten fettleibigen Patienten fanden sich 56 % Mädchen und 34 % Jungen (Foster, Shults, Zemel, & Leonard, 2006).
Foster et al. brachten einen weiteren wichtigen Aspekt bei der Betrachtung von Wachstum und Körperkomposition unter GC-Therapie auf. Mit dem Wissen, dass Fettleibigkeit bei gesunden Kindern mit einem beschleunigtem Wachstum und einer vorzeitigen Skelettreife assoziiert ist (De Simone et al., 1995; Vignolo, Naselli, Di Battista, Mostert, & Aicardi, 1988), verglichen sie ihre Patienten mit gesunden fettleibigen Kindern und fanden heraus, dass der Körpergröße-z-Score unter Beachtung des Grades der Fettleibigkeit der Patienten signifikant vermindert war (Foster et al., 2004).
Sollten sich diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, würde dies eine neue Betrachtungsweise der GC-Therapie im Kindesalter erfordern.

Man müsste davon ausgehen, dass das Wachstum von Kindern in einem viel ernsteren Maß von einer GC-Therapie bedroht wäre, da die Prävalenz von Fettleibigkeit bei Kindern unter GC-Therapie bewiesenermaßen sehr hoch ist (Elzouki & Jaiswal, 1988; Merritt, Hack, Kalsch, & Olson, 1986).

4.4. Knochenalter

Für die Bestimmung des Knochenalters im Kindes- und Jungendalter stehen zwei etablierte Methoden zur Verfügung: Die Atlasmethode nach Greulich und Pyle (Greulich et al., 1971) und die Reifescoremethode nach Tanner und Whitehouse (Tanner, Whitehouse, Marshall, Healey, & Goldstein, 1975). Bei der in dieser Studie verwendeten Methode nach Greulich und Pyle wird das Röntgenbild der nicht dominanten Hand mit Referenzaufnahmen aus einem Atlas verglichen, wobei sich das Knochenalter aus dem Referenzbild ableitet, das die größte Übereinstimmung zu der zu untersuchenden Aufnahme zeigt. Dagegen beruht die Methode von Tanner und Whitehouse auf der Erstellung eines Reifescores, für dessen Bestimmung die verschiedenen Knochen der linken Hand einzeln betrachtet und bewertet werden.
Für die hier untersuchten 31 Patienten zeigte sich, dass das mit der Methode von Greulich und Pyle bestimmte Knochenalter nicht signifikant vom chronologischen Alter der Patienten abwich. Für die gesamte Stichprobe ergab sich eine Knochenalterverzögerung von -0.22 Jahren, wobei diese Verzögerung vor allem die Jungen betraf (-0.50 J.) während die Mädchen davon verschont blieben (-0.01 J.). Die bis dato veröffentlichten Studien zu diesem Thema liefern kontroverse Ergebnisse. In ihrer Studie über die Auswirkungen einer Langzeit-prednisontherapie in niedriger Dosierung bestimmten Elzouki et al. das Knochenalter von 16 Kindern mit FRNS mit der Methode von Tanner und Whitehouse (Elzouki & Jaiswal, 1988). Bei allen Patienten wich das Knochenalter nicht mehr als sechs Monate vom chronologischen Alter ab und sie schlossen daraus, dass Wachstum und Entwicklung unter dem vorgestellten Therapieregime kaum beeinträchtigt seien. Die Ergebnisse von Elzouki et al. bestätigen die hier gemachte Beobachtung, dass das Knochenalter bei Kindern mit NS wenn dann nur in geringem Maße verzögert ist.
Polito et al. untersuchten das Knochenalter von 26 Jungen mit SANS, die jeden zweiten Tag mit Prednison behandelt wurden (Polito, Greco, Opallo, Cimmaruta, & La Manna, 1994). Sie bestimmten das Knochenalter von Radius, Ulna und Handwurzelknochen (RUS) sowie der Mittelhandknochen (CARP).

Während das CARP-Knochenalter im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert war, zeigte sich für das RUS-Knochenalter kein signifikanter Unterschied. Ein Erklärungsansatz für die gefundene Verzögerung des CARP-Knochenalters könnte sein, dass Polito et al. nur Jungen untersuchten. In der hier untersuchten Stichprobe zeigten nur die Jungen eine Verzögerung des Knochenalters, während bei den Mädchen Knochenalter und chronologisches Alter nahezu übereinstimmten.
Allerdings sieht die Methode von Greulich und Pyle keine Differenzierung in CARP- und RUS-Knochenalter vor, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, welche Knochenanteile bei den hier untersuchten Jungen ein verzögertes Knochenalter aufwiesen. Bircan et al. fanden bei den 19 von ihnen untersuchten Kindern, die ebenfalls an einem SANS erkrankt waren, dass nicht nur das CARP-Knochenalter signifikant verzögert war, sondern dass die Verzögerung auch für das RUS-Knochenalter zutraf (Bircan et al., 1997). Sie nannten ein anderes Rezidivprotokoll, eine höhere Prednisondosierung sowie die fehlende Gabe von Vitamin-D und Calcium als Ursache für die im Vergleich zu der Studie von Polito et al. gefundenen Unterschiede.
Da die hier untersuchten Kinder an verschiedenen Formen des NS erkrankt waren und die kumulierte Prednisondosis nicht erhoben wurde, ist es schwierig, die Ergebnisse dieser Studie in den Kontext der aktuellen Literatur zu setzen. Außerdem wurde in der Mehrzahl der verfügbaren Studien zur Knochenalterbestimmung nicht die hier verwendete Methode nach Greulich und Pyle gewählt, sondern die Methode nach Tanner und Whithouse (TW2). Vergleichende Studien haben gezeigt, dass mit der Methode von Greulich und Pyle das Knochenalter geringer geschätzt wird als mit der TW2-Methode (Bull, Edwards, Kemp, Fry, & Hughes, 1999; Milner, Levick, & Kay, 1986). Für die hier untersuchten Patienten macht diese Erkenntnis eine Verzögerung des Knochenalters noch unwahrscheinlicher. Zwar wurde für die Jungen dieser Studie mit der Methode von Greulich und Pyle eine durchschnittliche Knochenalterverzögerung von 0.50 Jahren berechnet, aber berücksichtigt man, dass bei Schätzungen des Knochenalters mit der Greulich und Pyle Methode die Werte bei den Jungen um 0.94 Jahre niedriger lagen als mit der TW2-Methode (Bull et al., 1999), erscheint diese Knochenalterverzögerung nahezu irrelevant.

Beim Nephrotischen Syndrom (NS) könnte eine Knochendichteminderung durch zweierlei Mechanismen hervorgerufen werden. Zum einen stellt die chronische Erkrankung selbst einen Risikofaktor für einen gestörten Knochenstoffwechsel dar, zum anderen sind Glukokortikoide (GC), die beim NS als Therapie der Wahl in hohen Dosen verabreicht werden, bekannt für Ihre Osteoporose induzierende Wirkung. Obwohl bei einem weiten Spektrum chronischer Erkrankungen des Kindes- und Jugendalter, die eine GC-Therapie erfordern, KD-Verluste beschrieben wurden, wird die Wirkung von Erkrankung und Therapie auf die KD beim NS bisher kontrovers diskutiert. In dieser Studie wurde die KD von 72 Kindern und Jugendlichen mit NS durch periphere Quantitative Computertomographie des distalen Radius untersucht sowie der Knochenstoffwechsel und das Knochenalter der Patienten bestimmt.
Von den 72 untersuchten Kindern (33 Jungen und 39 Mädchen) litten 48 Kinder an einer Minimal Change Glomerulonephritis, 14 an einer Fokal Segmentalen Glomerulosklerose und 7 an einer Glomerulonephritis. Das Durchschnittsalter lag bei 10.8 Jahren (3.0 bis 18.4 Jahre). Die z-cores für die spongiöse KD (0.06 ± 1.31), die kortikale KD (0.11 ± 1.33) und die Gesamt-KD (-0.01 ± 1.31) lagen in der Altersnorm. Allein Jungen mit MCGN hatten im Vergleich zu gesunden Kindern eine reduzierte Gesamt-KD (z-score = -0.42 ± 0.77; p = .020). Bezüglich der KD bei komplikationsreichen Verläufen des NS (steroidresistentes, steroidabhängiges und häufig rezidivierendes NS) ergaben sich sowohl im Vergleich mit der Kontrollgruppe als auch im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings hatten alle Patienten, die zusätzliche Immunsuppressiva (IS) erhielten, eine signifikant niedrigere spongiöse KD (p = .022). Zudem war bei den Jungen eine längere Erkrankungs-dauer (≥ 5,1 J.) mit einer signifikant niedrigeren spongiösen KD assoziiert (p = .029).
Als Zeichen eines gestörten Calcium- und Vitamin-D-Haushalts litten 19.6 % der Patienten unter einer Hypocalzämie und bei 43.8 % der Patienten war die Konzentration des Calcidiols erniedrigt. Die Knochenresorptionsparameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin waren bei 63.6 % und 58.3 % der Patienten erhöht, während die Osteocalcinwerte bei 17,4 % der Patienten als Hinweis auf eine verminderte Osteogenese erniedrigt waren. Bezüglich des Knochenalters ergab sich keine Abweichung zum chronologischen Alter der Patienten.
Zusammenfassend zeigte sich, dass Kinder mit NS eine normale volumetrische KD und ein unauffälliges Knochenalter haben, obwohl ihr Knochenstoffwechsel durch eine vermehrte Knochenresorption und verminderte Knochenformation gekennzeichnet ist. Als Risiko-faktoren für eine reduzierte KD zeigten sich eine zusätzliche immunsupressive Therapie sowie ein männliches Geschlecht.

1. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Kontrollgruppe

	KD Spongiosa (mg/cm^3)		KD Kortikalis (mg/cm^3)		KD Gesamt (mg/cm^3)	
Alter	M	SD	M	SD	M	SD
6-6.99	140	66.25	257.14	150	202.5	100
7-7.99	141.25	66.25	264.29	150	210	100
8-8.99	142.5	66.25	278.57	150	217.5	100
9-9.99	143.75	66.25	292.86	150	225	100
10-10.99	145	66.25	300	150	232.5	100
11-11.99	146.25	66.25	314.29	150	237.5	100
12-12.99	147.5	66.25	328.57	150	245	100
13-13.99	148.75	66.25	339.29	150	250	100
14-14.99	150	66.25	350	150	257.5	100
15-15.99	152.5	66.25	364.29	150	265	100
16-16.99	153.75	66.25	371.43	150	272.5	100
17-17.99	155	66.25	385.71	150	280	100
18-18.99	156.25	66.25	396.43	150	287.5	100
19-19.99	157.5	66.25	407.14	150	297.5	100

2. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Jungen der Kontrollgruppe

	KD Spongiosa (mg/cm^3)		KD Kortikalis (mg/cm^3)		KD Gesamt (mg/cm^3)	
Alter	M	SD	M	SD	M	SD
6-6.99	131.6	32.9	350	64.3	252.6	42.1
7-7.99	139.5	32.9	350	64.3	276.3	42.1
8-8.99	150	32.9	350	64.3	276.3	42.1
9-9.99	150	32.9	350	64.3	273.7	42.1
10-10.99	150	32.9	350	64.3	273.7	42.1
11-11.99	157.9	32.9	350	64.3	268.4	42.1
12-12.99	171.1	32.9	314.3	64.3	252.6	42.1
13-13.99	171.1	32.9	314.3	64.3	252.6	42.1
14-14.99	157.9	32.9	314.3	64.3	242.1	42.1
15-15.99	157.9	32.9	328.6	64.3	263.2	42.1
16-16.99	157.9	32.9	328.6	64.3	263.2	42.1
17-17.99	157.9	32.9	360.7	64.3	271.1	42.1
18-18.99	181.6	32.9	415.8	64.3	315.8	42.1
19-19.99	192.1	32.9	478.6	64.3	352.6	42.1

3. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Mädchen der Kontrollgruppe

	KD Spongiosa (mg/cm^3)		KD Kortikalis (mg/cm^3)		KD Gesamt (mg/cm^3)	
Alter	M	SD	M	SD	M	SD
6-6.99	150.0	32.9	314.3	64.3	242.1	42.1
7-7.99	150.0	32.9	314.3	64.3	242.1	42.1
8-8.99	150.0	32.9	314.3	64.3	242.1	42.1
9-9.99	160.5	32.9	314.3	64.3	247.4	42.1
10-10.99	160.5	32.9	314.3	64.3	252.6	42.1
11-11.99	150.0	32.9	300.0	64.3	231.6	42.1
12-12.99	128.9	32.9	292.9	64.3	226.3	42.1
13-13.99	128.9	32.9	292.9	64.3	231.6	42.1
14-14.99	150.0	32.9	328.6	64.3	263.2	42.1
15-15.99	150.0	32.9	350.0	64.3	263.2	42.1
16-16.99	150.0	32.9	421.4	64.3	289.5	42.1
17-17.99	150.0	32.9	421.4	64.3	289.5	42.1
18-18.99	157.9	32.9	421.4	64.3	289.5	42.1
19-19.99	161.8	32.9	421.4	64.3	289.5	42.1

4. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Diagnosegruppen MCGN, FSGS und GN für die gesamte Stichprobe

Diagnose		KD Spongiosa (mg/cm^3)	KD Kortikalis (mg/cm^3)	KD Gesamt (mg/cm^3)
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
MCGN	48	154.39 ± 43.16	339.13 ± 101.95	256.18 ± 63.09
FSGS	14	149.80 ± 42.26	317.46 ± 73.33	242.34 ± 37.49
GN	7	179.10 ± 54.26	396.49 ± 70.42	298.77 ± 53.69

5. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Diagnosegruppen MCGN, FSGS und GN für die männlichen Patienten

Diagnose		KD Spongiosa (mg/cm^3)	KD Kortikalis (mg/cm^3)	KD Gesamt (mg/cm^3)
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
MCGN	26	159.25 ±47.08	310.45 ± 67.92	242.51 ± 39.42
FSGS	3	150.57 ± 31.50	289.40 ± 26.01	226.97 ± 14.70
GN	3	203.17 ± 68.43	411.50 ± 32.28	317.87 ± 20.14

6. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der Diagnosegruppen MCGN, FSGS und GN für die weiblichen Patienten

Diagnose		KD Spongiosa (mg/cm^3)	KD Kortikalis (mg/cm^3)	KD Gesamt (mg/cm^3)
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
MCGN	22	148.65 ± 38.29	373.02 ± 124.70	272.32 ± 80.96
FSGS	11	149.59 ± 46.08	325.11 ± 80.96	246.53 ± 41.14
GN	4	161.05 ± 41.86	385.23 ± 93.96	284.45 ± 69.69

7. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesmtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR für die gesamte Stichprobe

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
SS	31	159.33 ± 45.58	331.46 ± 99.81	254.15 ± 61.46
SR	22	157.93 ± 47.86	331.01 ± 74.40	253.35 ± 47.02
SA/FR	19	146.96 ± 33.95	365.91 ± 107.58	267.64 ± 67.87

8. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesmtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR für die männlichen Patienten

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
SS	18	170.52 ± 51.88	308.19 ± 66.25	246.32 ± 42.89
SR	7	157.43 ± 52.49	344.20 ± 76.69	260.21 ± 46.72
SA/FR	8	148.24 ± 32.17	320.65 ± 68.98	243.21 ± 40.31

9. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesmtknochen für die Gruppen SS, SR und SA/FR für die weiblichen Patienten

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
SS	13	143.83 ± 30.55	363.68 ± 129.42	265.00 ± 81.35
SR	15	158.16 ± 47.48	324.86 ± 75.19	250.14 ± 48.44
SA/FR	11	146.04 ± 36.71	398.83 ± 121.13	285.40 ± 79.55

10. Einfaktorielle Varianzanalyse der KD-Z-Scores von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen bezogen auf die Gruppen SS, SR und SA/FR dargestellt für die gesamte Stichprobe sowie für Jungen und Mädchen

Diagnose		Z-Score KD Spongiosa	Z-Score KD Kortikalis	Z-Score KD Gesamt
Gesamt	N	p	p	p
SS	25	.521	.387	.804
SR	20			
SA/FR	18			
m	N	p	p	p
SS	14	.340	.554	.630
SR	7			
SA/FR	7			
w	N	p	p	p
SS	11	.450	.234	.577
SR	13			
SA/FR	11			

Tab. 11. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Medikamentengruppen Cyclosporin, Cyclophosphamid, Ergamisol und MMF für die gesamte Stichprobe

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
CSA	35	151.89 ± 43.42	355.52 ± 97.30	264.11 ± 57.51
CPO	21	140.22 ± 29.15	336.68 ± 78.03	248.46 ± 47.32
LEV	15	140.15 ± 30.62	326.13 ± 78.58	242.61 ± 50.53
MMF	11	160.52 ± 37.56	318.18 ± 84.66	247.63 ± 44.25

Tab. 12. KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Medikamentengruppen Cyclosporin, Cyclophosphamid, Ergamisol und MMF für die männlichen Patienten

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
CSA	15	155.26 ± 44.47	337.92 ± 70.91	255.77 ± 34.24
CPO	9	143.31 ± 26.11	304.11 ± 70.76	231.82 ± 39.88
LEV	8	143.64 ± 28.93	288.93 ± 41.27	223.64 ± 31.87
MMF	4	147.73 ± 30.75	286.95 ± 17.51	224.35 ± 4.38

Tab. 13 KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen für die Medikamentengruppen Cyclosporin, Cyclophosphamid, Ergamisol und MMF für die weiblichen Patienten

		KD Spongiosa (mg/ccm$^{3)}$	KD Kortikalis (mg/ccm$^{3)}$	KD Gesamt (mg/ccm$^{3)}$
	N	M ± SD	M ± SD	M ± SD
CSA	20	149.37 ± 43.60	368.73 ± 113.18	270.37 ± 70.42
CPO	12	137.91 ± 32.18	361.11 ± 76.88	260.93 ± 50.20
LEV	7	136.16 ± 34.31	368.64 ± 92.02	264.30 ± 61.19
MMF	7	167.83 ± 41.32	336.03 ± 103.78	260.93 ± 51.83

Tab. 14. Häufigkeit der zusätzlichen Immunsupressiva pro Patient

Immunsuppressiva pro Patient	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
0	17	28,8
1	17	28,8
2	13	22,0
3	6	10,2
4	2	3,4
5	4	6,8
Gesamt	59	100

Tab. 15. Lange (≥ 5.09 J.) und kurze (<5.09 J.) Erkrankungsdauer bezüglich der KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der gesamten Stichprobe

	N	M ± SD	p
KD Spongiosa			
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	66	148.13 ± 38.09	.187
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre		161.93 ± 45.55	
KD Kortikalis			
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	66	358.77 ± 105.21	.394
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre		338.89 ± 81.28	
KD Gesamt			
Erkrankungsdauer ≥ 5.1 Jahre	66	264.15 ± 64.42	.746
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre		259.42 ± 53.18	

Tab. 16. Lange (≥ 5.09 J.) und kurze (< 5.09 J.) Erkrankungsdauer und KD von Spongiosa, Kortikalis und Gesamtknochen der männlichen (N = 30) weiblichen Patienten (N = 36)

	m		w	
	M ± SD	P	M ± SD	p
KD Spongiosa				
Erkrankungsdauer ≥ 5.09 Jahre	150.22 ± 42.29	.079	145.62 ± 33.64	.703
Erkrankungsdauer < 5.09 Jahre	182.55 ± 54.72		150.15 ± 35.66	
KD Kortikalis				
Erkrankungsdauer ≥ 5.09 Jahre	320.78 ± 60.02	.162	404.35 ± 129.79	.179
Erkrankungsdauer < 5.1 Jahre	332.83 ± 75.19		342.35 ± 86.18	
KD Gesamt				
Erkrankungsdauer ≥ 5.09 Jahre	244.11 ± 34.20	.630	288.20 ± 83.24	.094
Erkrankungsdauer < 5.09 Jahre	265.31 ± 46.72		256.06 ± 57.38	

Abeyagunawardena, A., & Trompeter, R. (2006). Efficacy of Levamisole as a Single Agent in Maintaining Remission in Steroid Dependant Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, *21*(10), 1503. doi:10.1007/s00467-006-0236-x

Abrass, C. K., Hall, C. L., Border, W. A., Brown, C. A., Glassock, R. J., & Coggins, C. H. (1980). Circulating immune complexes in adults with idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Kidney international*, *17*(4), 545–53.

Adinoff, A. D., & Hollister, J. R. (1983). Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *The New England journal of medicine*, *309*(5), 265–8. doi:10.1056/NEJM198308043090502

Alon, U., & Chan, J. C. (1984). Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron*, *36*(1), 1–4.

Appel, G. B., Blum, C. B., Chien, S., Kunis, C. L., & Appel, A. S. (1985). The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *The New England journal of medicine*, *312*(24), 1544–8. doi:10.1056/NEJM198506133122404

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. (1982). Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *The New England journal of medicine*, *306*(8), 451–4. doi:10.1056/NEJM198202253060803

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. (1987). Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Archives of disease in childhood*, *62*(11), 1102–6.

Auwerx, J., De Keyser, L., Bouillon, R., & De Moor, P. (1986). Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*, *42*(3), 231–5.

Bachrach, L. (2004). editorial Bare-Bones Fact — Children Are Not Small Adults. *Journal of Bone and Mineral Research*, 924–926.

Bak, M., Serdaroglu, E., & Guclu, R. (2006). Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *21*(3), 350–4. doi:10.1007/s00467-005-2118-z

Bircan, Z., Soran, M., Yildirim, I., Doğan, M., Sahin, a, Bilici, a, & Danaci, M. (1997). The effect of alternate-day low dose prednisolone on bone age in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *International urology and nephrology*, *29*(3), 357–61.

Biyikli, N. K., Emre, S., Sirin, A., & Bilge, I. (2004). Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *19*(8), 869–73. doi:10.1007/s00467-004-1537-6

Boyce, B. F., & Xing, L. (2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of biochemistry and biophysics*, *473*(2), 139–46. doi:10.1016/j.abb.2008.03.018

Brodehl, J., & Brandis, M. (1997). Nephrotisches Syndrom. In D. Reinhardt (Ed.), *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jungendalter* (7. Auflage., pp. 824–830). Heidelberg: Springer.

Brown, E. A., Markandu, N. D., Sagnella, G. A., Squires, M., Jones, B. E., & MacGregor, G. A. (1982). Evidence that some mechanism other than the renin system causes sodium retention in nephrotic syndrome. *Lancet*, *2*(8310), 1237–40.

Bull, R. K., Edwards, P. D., Kemp, P. M., Fry, S., & Hughes, I. A. (1999). Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Archives of disease in childhood*, *81*(2), 172–3.

Büscher, A. K., Kranz, B., Büscher, R., Hildebrandt, F., Dworniczak, B., Pennekamp, P., … Konrad, M. (2010). Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric

steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *5*(11), 2075–84. doi:10.2215/CJN.01190210

Cameron, J. S. (1985). Five hundred years of the nephrotic syndrome: 1484-1984. *The Ulster medical journal*, *54 Suppl*, S5–19.

Cattran, D. C., Appel, G. B., Hebert, L. A., Hunsicker, L. G., Pohl, M. A., Hoy, W. E., … Kunis, C. L. (1999). A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney international*, *56*(6), 2220–6. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x

Chesney, R. W., Mazess, R. B., Rose, P., & Jax, D. K. (1978). Effect of prednisone on growth and bone mineral content in childhood glomerular disease. *American journal of diseases of children (1960)*, *132*(8), 768–72.

Cunnane, G., & Lane, N. E. (2000). Steroid-induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*, *26*(2), 311–29, vi–vii.

Dalle Carbonare, L., Arlot, M. E., Chavassieux, P. M., Roux, J. P., Portero, N. R., & Meunier, P. J. (2001). Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *16*(1), 97–103. doi:10.1359/jbmr.2001.16.1.97

De Simone, M., Farello, G., Palumbo, M., Gentile, T., Ciuffreda, M., Olioso, P., … De Matteis, F. (1995). Growth charts, growth velocity and bone development in childhood obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *19*(12), 851–7.

Donatti, T. L., Koch, V. H., Fujimura, M. D., & Okay, Y. (2003). Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *18*(8), 789–95. doi:10.1007/s00467-003-1142-0

Dorhout Mees, E. J., Geers, A. B., & Koomans, H. A. (1984). Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron*, *36*(4), 201–11.

Dötsch, J., Müller-Wiefel, D. E., & Kemper, M. J. (2009). Biologika in der Therapie des nephrotischen Syndroms. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *157*(3), 247–253. doi:10.1007/s00112-008-1869-6

Dötsch, Jörg, Müller-Wiefel, D. E., & Kemper, M. J. (2008). Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *23*(1), 3–7. doi:10.1007/s00467-007-0596-x

Eddy, A. A., & Symons, J. M. (2003). Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, *362*(9384), 629–39. doi:10.1016/S0140-6736(03)14184-0

Ehrich, J. H., & Brodehl, J. (1993). Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *European journal of pediatrics*, *152*(4), 357–61.

Ehrich, J. H., Geerlings, C., Zivicnjak, M., Franke, D., Geerlings, H., & Gellermann, J. (2007). Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *22*(8), 2183–93. doi:10.1093/ndt/gfm092

Ehrich, J. H., Schiffer, M., & Pape, L. (2009). Therapie der steroidresistenten nephrotischen Syndrome. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *157*(3), 235–246. doi:10.1007/s00112-008-1868-7

Elzouki, a. Y., & Jaiswal, O. P. (1988). Long-term, Small Dose Prednisone Therapy in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome of Childhood: Effect on Remission, Statural

Growth, Obesity, and Infection Rate. *Clinical Pediatrics*, *27*(8), 387–392. doi:10.1177/000992288802700807

Emma, F., Sesto, A., & Rizzoni, G. (2003). Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *18*(8), 783–8. doi:10.1007/s00467-003-1176-3

Esbjörner, E., Arvidsson, B., Jones, I. L., & Palmér, M. (2001). Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *90*(10), 1127–30.

Faulkner, R. A., Bailey, D. A., Drinkwater, D. T., McKay, H. A., Arnold, C., & Wilkinson, A. A. (1996). Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of Age. *Calcified tissue international*, *59*(5), 344–51.

Foster, B. J., Shults, J., Zemel, B. S., & Leonard, M. B. (2004). Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *The American journal of clinical nutrition*, *80*(5), 1334–41.

Foster, B. J., Shults, J., Zemel, B. S., & Leonard, M. B. (2006). Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *21*(7), 973–80. doi:10.1007/s00467-006-0100-z

Franke, I. (2009). Therapie des steroidsensiblen nephrotischen Syndroms. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *157*(3), 226–234. doi:10.1007/s00112-008-1867-8

Freundlich, M., Bourgoignie, J. J., Zilleruelo, G., Abitbol, C., Canterbury, J. M., & Strauss, J. (1986). Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*, *108*(3), 383–7.

Freundlich, M., Bourgoignie, J. J., Zilleruelo, G., Jacob, A. I., Canterbury, J. M., & Strauss, J. (1985). Bone modulating factors in nephrotic children with normal glomerular filtration rate. *Pediatrics*, *76*(2), 280–5.

Freundlich, M., Jofe, M., Goodman, W. G., & Salusky, I. B. (2004). Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *19*(4), 400–7. doi:10.1007/s00467-003-1378-8

Friedman, M., & Strang, L. B. (1966). Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet*, *2*(7463), 569–72.

Fuchshuber, A., Gribouval, O., Ronner, V., Kroiss, S., Karle, S., Brandis, M., & Hildebrandt, F. (2001). Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *12*(2), 374–8.

Fujita, T., Satomura, a, Hidaka, M., Ohsawa, I., Endo, M., & Ohi, H. (2000). Acute alteration in bone mineral density and biochemical markers for bone metabolism in nephrotic patients receiving high-dose glucocorticoid and one-cycle etidronate therapy. *Calcified tissue international*, *66*(3), 195–9.

Fuke, Y., Endo, M., Ohsawa, I., Satomura, A., Hidaka, M., Fujita, T., & Ohi, H. (2002). Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*, *91*(4), 769–70.

Goldstein, D. A., Haldimann, B., Sherman, D., Norman, A. W., & Massry, S. G. (1981). Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *52*(1), 116–21.

Goldstein, D. A., Oda, Y., Kurokawa, K., & Massry, S. G. (1977). Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. Studies in 26 patients. *Annals of internal medicine*, *87*(6), 664–7.

Greulich, W., Pyle, S., & Waterhouse, A. (1971). *A radiographic standard of reference for the growing hand and wrist.* Stanford: Case Western Reserve University.

Grymonprez, A., Proesmans, W., Van Dyck, M., Jans, I., Goos, G., & Bouillon, R. (1995). Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *9*(3), 278–81. doi:10.1097/MOP.0b013e3283440fc1

Gulati, S., Godbole, M., Singh, U., Gulati, K., & Srivastava, A. (2003). Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, *41*(6), 1163–9.

Heeringa, S. F., & Hildebrandt, F. (2009). Monogene Ursachen des nephrotischen Syndroms. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *157*(3), 218–225. doi:10.1007/s00112-008-1866-9

Heeringa, S. F., Vlangos, C. N., Chernin, G., Hinkes, B., Gbadegesin, R., Liu, J., … Hildebrandt, F. (2008). Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *23*(11), 3527–33. doi:10.1093/ndt/gfn271

Hegarty, J., Mughal, M. Z., Adams, J., & Webb, N. J. A. (2005). Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney international*, *68*(5), 2304–9. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00690.x

Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, *87*(4), 1080S–6S.

Huang, J. P., Bai, K. M., & Wang, B. L. (1992). Vitamin D and calcium metabolism in children with nephrotic syndrome of normal renal function. *Chinese medical journal*, *105*(10), 828–32.

Hulton, S. A., Neuhaus, T. J., Dillon, M. J., & Barratt, T. M. (1994). Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *8*(4), 401–3.

Hung, Y.-T., & Yang, L.-Y. (2006). Follow-up of linear growth of body height in children with nephrotic syndrome. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, *39*(5), 422–5.

Iijima, K., Hamahira, K., Tanaka, R., Kobayashi, A., Nozu, K., Nakamura, H., & Yoshikawa, N. (2002). Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney international*, *61*(5), 1801–5. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x

International Study of Kidney Disease in Children. (1981a). Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney international*, *20*(6), 765–71.

International Study of Kidney Disease in Children. (1981b). The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *The Journal of pediatrics*, *98*(4), 561–4.

Kano, K., Hoshi, M., Nishikura, K., Yamada, Y., & Arisaka, O. (2001). Skeletal effects of short-term prednisolone therapy in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, *5*, 40–43.

Kemper, M. J., Altrogge, H., Amon, O., Müller-Wiefel, D. E., & Timmermann, K. (1998). Die Behandlung des häufig rezidivierenden steroidsensiblen idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter mit Levamisol. *Dt Med Wschr*, *123*(9), 239–243.

Kemper, M. J., Altrogge, H., Ludwig, K., Timmermann, K., & Müller-Wiefel, D. E. (2000). Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *14*(8-9), 772–5.

Kemper, M. J., Gellermann, J., Habbig, S., Krmar, R. T., Dittrich, K., Jungraithmayr, T., … Dötsch, J. (2012). Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic

nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *27*(5), 1910–5. doi:10.1093/ndt/gfr548

Kemper, M. J., Kuwertz-Broeking, E., Bulla, M., Mueller-Wiefel, D. E., & Neuhaus, T. J. (2004). Recurrence of severe steroid dependency in cyclosporin A-treated childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, *19*(5), 1136–41. doi:10.1093/ndt/gfh066

Kemper, M. J., Lehnhardt, A., Zawischa, A., & Oh, J. (2013). Is rituximab effective in childhood nephrotic syndrome? Yes and no. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-013-2529-1

Kemper, M. J., Meyer-Jark, T., Lilova, M., & Müller-Wiefel, D. E. (2003). Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clinical nephrology*, *60*(4), 242–7.

Kemper, M. J., Zepf, K., Klaassen, I., Link, A., & Müller-Wiefel, D. E. (2005). Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse. *American journal of nephrology*, *25*(2), 132–7. doi:10.1159/000085357

Kher, K. K. (1992). Nephrotic Syndrome. In K. Kher & S. Makker (Eds.), *Clinical Pediatric Nephrology* (pp. 137–174). New York: McGraw-Hil.

Korkor, A., Schwartz, J., Bergfeld, M., Teitelbaum, S., Avioli, L., Klahr, S., & Slatopolsky, E. (1983). Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *56*(3), 496–500.

Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., … Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *149*(8), 807–818. doi:10.1007/s001120170107

Lam, C. N., & Arneil, G. C. (1968). Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. *Archives of disease in childhood*, *43*(231), 589–94.

Lambert, P. W., De Oreo, P. B., Fu, I. Y., Kaetzel, D. M., von Ahn, K., Hollis, B. W., & Roos, B. a. (1982). Urinary and plasma vitamin D3 metabolites in the nephrotic syndrome. *Metabolic bone disease & related research*, *4*(1), 7–15.

Leonard, M. B. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*, *119 Suppl* , S166–74. doi:10.1542/peds.2006-2023J

Leonard, M. B., Feldman, H. I., Shults, J., Zemel, B. S., Foster, B. J., & Stallings, V. A. (2004). Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*, *351*(9), 868–75. doi:10.1056/NEJMoa040367

Lettgen, B. (1996). Peripheral quantitative computed tomography: reference data and clinical experiences in chronic diseases. In E. Schönau (Ed.), *Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy* (Vol. 12, pp. 123–33).

Lettgen, B., Jeken, C., & Reiners, C. (1994). Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *8*(6), 667–70.

Levinsky, R. J., Malleson, P. N., Barratt, T. M., & Soothill, J. F. (1978). Circulating immune complexes in steroid-responsive nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*, *298*(3), 126–9. doi:10.1056/NEJM197801192980303

Lieberman, K. V, & Tejani, A. (1996). A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *7*(1), 56–63.

Lim, P., Jacob, E., Chio, L. F., & Pwee, H. S. (1976). Serum ionized calcium in nephrotic syndrome. *The Quarterly journal of medicine*, *45*(179), 421–6.

Merritt, R. J., Hack, S. L., Kalsch, M., & Olson, D. (1986). Corticosteroid Therapy-induced Obesity in Children. *Clinical Pediatrics*, *25*(3), 149–152. doi:10.1177/000992288602500304

Milner, G. R., Levick, R. K., & Kay, R. (1986). Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clinical radiology*, *37*(2), 119–21.

Mishra, O. P., Meena, S. K., Singh, S. K., Prasad, R., & Mishra, R. N. (2009). Bone mineral density in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of pediatrics*, *76*(12), 1237–9. doi:10.1007/s12098-009-0256-1

Mittal, S. K., Dash, S. C., Tiwari, S. C., Agarwal, S. K., Saxena, S., & Fishbane, S. (1999). Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney international*, *55*(5), 1912–9. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00413.x

Moorthy, A. V, Zimmerman, S. W., & Burkholder, P. M. (1976). Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition. *The American journal of medicine*, *61*(4), 471–7.

Morin, D., Kotzky, P., Valette, H., Dumas, M., Rossi, M., & Dumas, R. (1990). Measurement of bone mineral content by dual photon absorptiometry in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroid therapy over a long period. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *70*, 1330–33.

Motoyama, O., & Iitaka, K. (2007). Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, *49*(5), 623–5. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02429.x

Nash, M., Edelmann, C. J., Berstein, J., & Barnett, H. (1992). The nephrotic syndrome. In C. J. Edelmann (Ed.), *Pediatric kidney disease* (2nd ed., pp. 1247–1266). Boston: Little, Brown and Co.

National Institutes of Health. (2000). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH consensus statement*, *17*(1), 1–45.

Niaudet, P., & Habib, R. (1994). Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *5*(4), 1049–56.

Oh, J., & Kemper, M. J. (2010). Second-line options for refractory steroid-sensitive and -resistant nephrotic syndrome. *Expert review of clinical pharmacology*, *3*(4), 527–37. doi:10.1586/ecp.10.31

Oh, J., Reiser, J., & Mundel, P. (2004). Dynamic (re)organization of the podocyte actin cytoskeleton in the nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *19*(2), 130–7. doi:10.1007/s00467-003-1367-y

Olsen, J., & Schwartz, M. (1998). The nephrotic syndrome: minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis and miscellaneous causes. In J. Jennette, J. Olson, M. Schwartz, & F. Silva (Eds.), *Heptinstall's pathology of the kidney* (5 th edn., pp. 187–257). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Palmer, B. F., & Alpern, R. J. (1997). Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney international. Supplement*, *59*, S21–7.

Pitt, P., Li, F., Todd, P., Webber, D., Pack, S., & Moniz, C. (1998). A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax*, *53*(5), 351–6.

Plank, C., Kalb, V., Hinkes, B., Hildebrandt, F., Gefeller, O., & Rascher, W. (2008). Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *23*(9), 1483–93. doi:10.1007/s00467-008-0794-1

Polito, C., Greco, N., Opallo, A., Cimmaruta, E., & La Manna, A. (1994). Alternate-day steroids affect carpal maturation more than radius, ulna and short bones. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *8*(4), 480–2.

Polito, C., La Manna, a., Todisco, N., Cimmaruta, E., Sessa, G., & Pirozzi, M. (1995). Bone Mineral Content in Nephrotic Children on Long-Term, Alternate-Day Prednisone Therapy. *Clinical Pediatrics*, *34*(5), 234–236. doi:10.1177/000992289503400501

Priemel, M., von Domarus, C., Klatte, T. O., Kessler, S., Schlie, J., Meier, S., … Amling, M. (2010). Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *25*(2), 305–12. doi:10.1359/jbmr.090728

Rauch, A., Seitz, S., Baschant, U., Schilling, A. F., Illing, A., Stride, B., … Tuckermann, J. P. (2010). Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor. *Cell metabolism*, *11*(6), 517–31. doi:10.1016/j.cmet.2010.05.005

Ruf, R. G., Lichtenberger, A., Karle, S. M., Haas, J. P., Anacleto, F. E., Schultheiss, M., … Hildebrandt, F. (2004). Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *15*(3), 722–32.

Rüth, E.-M., Kemper, M. J., Leumann, E. P., Laube, G. F., & Neuhaus, T. J. (2005). Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *The Journal of pediatrics*, *147*(2), 202–7. doi:10.1016/j.jpeds.2005.03.050

Sambrook, P. N. (2000). Inhaled corticosteroids, bone density, and risk of fracture. *Lancet*, *355*(9213), 1385. doi:10.1016/S0140-6736(00)02134-6

Simmonds, J., Grundy, N., Trompeter, R., & Tullus, K. (2010). Long-term steroid treatment and growth: a study in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Archives of disease in childhood*, *95*(2), 146–9. doi:10.1136/adc.2007.129957

Smoyer, W. E., Mundel, P., Gupta, A., & Welsh, M. J. (1997). Podocyte alpha-actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome. *The American journal of physiology*, *273*(1 Pt 2), F150–7.

Somlo, S., & Mundel, P. (2000). Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nature genetics*, *24*(4), 333–5. doi:10.1038/74139

Takeda, Y. (1993). [Evaluation of bone mineral turnover in children with nephrotic syndrome--the implications of original disease and the effects of corticosteroids on bone metabolism]. *Nihon Jinzo Gakkai shi*, *35*(6), 705–13.

Tanner, J. M., Whitehouse, R. H., Marshall, W. A., Healey, M. J. R., & Goldstein, H. (1975). Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW 2 method). In *Academic Press*. Academic Press.

Tarshish, P., Tobin, J. N., Bernstein, J., & Edelmann, C. M. (1996). Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *10*(5), 590–3.

Thomas, L. (2005). *Labor und Diagnose* (6. Auflage.). Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.

Ueda, N., Chihara, M., Kawaguchi, S., Niinomi, Y., Nonoda, T., Matsumoto, J., … Yasaki, T. (1988). Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics*, *112*(1), 122–6.

Usberti, M., Gazzotti, R. M., Poiesi, C., D'Avanzo, L., & Ghielmi, S. (1995). Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *American journal of nephrology*, *15*(1), 38–47.

Valentini, R. P., & Smoyer, W. E. (2006). Nephrotic Syndrome. In Kanval K Kher, H. W. Schaper, & S. P. Makker (Eds.), *Clinical Pediatric Nephrology* (pp. 155–194).

Van Husen, M., & Kemper, M. J. (2011). New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, *26*(6), 881–92. doi:10.1007/s00467-010-1717-5

Van Staa, T. P., Cooper, C., Leufkens, H. G. M., & Bishop, N. (2003). Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *18*(5), 913–8. doi:10.1359/jbmr.2003.18.5.913

Vande Walle, J., Donckerwolcke, R., Boer, P., van Isselt, H. W., Koomans, H. A., & Joles, J. A. (1996). Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney international*, *49*(5), 1471–7.

Vignolo, M., Naselli, A., Di Battista, E., Mostert, M., & Aicardi, G. (1988). Growth and development in simple obesity. *European journal of pediatrics*, *147*(3), 242–4.

Von Domarus, C., Brown, J., Barvencik, F., Amling, M., & Pogoda, P. (2011). How much vitamin D do we need for skeletal health? *Clinical orthopaedics and related research*, *469*(11), 3127–33. doi:10.1007/s11999-011-1880-4

Wardle, E. N. (1996). Minimal change nephrosis and allergy. *Nephron*, *74*(2), 422–3.

Wetzsteon, R. J., Shults, J., Zemel, B. S., Gupta, P. U., Burnham, J. M., Herskovitz, R. M., … Leonard, M. B. (2009). Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, *24*(3), 503–13. doi:10.1359/jbmr.081101

Wren, T. A. L., Liu, X., Pitukcheewanont, P., & Gilsanz, V. (2005). Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *The Journal of pediatrics*, *146*(6), 776–9. doi:10.1016/j.jpeds.2005.01.028

Abb.	Abblildung
ANOVA	Analysis of variance
AG	Altersgruppe
AP	Alkalische Phosphatase
APN	Arbeitsgemeinschaft für päditrische Nephrologie
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
CPO	Cyclophosphamid
CSA	Cyclosporin
DBP	Vitamin-D bindendes Protein
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
LEV	Levamisol
EW	Einzelwert
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
FR	Freuquent relapser
FRNS	Frequent relapsing NS
GC	Glukokortikoid(e)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
INS	Idiopathisches NS
PO4	Phosphat
iPTH	Inaktes Parathormon
PYD	Pyridinolin
IRMA	Immunoradiometric assay
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
J.	Jahr
k-AP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
KD	Knochendichte
KMG	Knochenmineralgehalt
MCGN	Minimal Change Glomerulonephritis
MCNS	Minimal Change NS
MMF	Mycophenolatmofetil
NS	Nephrotisches Syndrom
OC	Osteocalcin

p-QCT	Periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
RAS	Renin Angiotensin System
RIA	Radoimmunoassay
SA	Steroidabhängig(keit)
SANS	Steroidabhängiges NS
SR	Sterodresistent, Steroidresistenz
SRNS	Steroidresistentes NS
SS	Steroidsensibel, Steroidsensibilität
SSNS	Steroidsensibles NS
Tab.	Tabelle
25 VitD	25-(OH)-Vitamin-D
1,25 VitD	1,25-(OH)-Vitamin-D_3

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 15.07.2014 _____