

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Stefanie Weber
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Longitudinale Betrachtung der Nierenfunktion von Kindern mit
Bartter-Syndrom unter Indometacin-Therapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Stefanie Weil

aus Frankfurt am Main

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

11.06.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. M. Kömhoff

Korreferent: Herr Prof. Dr. F. Strutz

Für

Papa,

Mama,

Felix

und Stephan

Inhaltsverzeichnis

<i>I.</i>	Abkürzungsverzeichnis	·	·	·	·	·	·	·	7
<i>II.</i>	Abbildungsverzeichnis	·	·	·	·	·	·	·	10
<i>III.</i>	Tabellenverzeichnis	·	·	·	·	·	·	·	12
1.	Einleitung	·	·	·	·	·	·	·	13
1.1.	Tubulopathien: Allgemeines und Pathophysiologie	·	·	·	·	·	·	·	13
1.2.	Ätiologie und Formen des Bartter-Syndroms	·	·	·	·	·	·	·	14
1.3.	Klinik des Bartter-Syndroms	·	·	·	·	·	·	·	18
1.4.	Diagnostik des Bartter-Syndroms	·	·	·	·	·	·	·	19
1.5.	Therapie des Bartter-Syndroms	·	·	·	·	·	·	·	20
1.6.	Ziel der Arbeit	·	·	·	·	·	·	·	22
2.	Material und Methoden	·	·	·	·	·	·	·	23
2.1.	Studiendesign	·	·	·	·	·	·	·	23
2.2.	Methoden der Datenerhebung	·	·	·	·	·	·	·	23
2.3.	Untersuchtes Kollektiv	·	·	·	·	·	·	·	24
2.3.1.	Profil der Patientinnen und Patienten	·	·	·	·	·	·	·	24
2.3.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	·	·	·	·	·	·	·	24
2.4.	Zielgrößen	·	·	·	·	·	·	·	25
2.4.1.	Hauptzielgröße	·	·	·	·	·	·	·	25
2.4.2.	Nebenzielgrößen	·	·	·	·	·	·	·	25
2.5.	Einflussgröße: Indometacin	·	·	·	·	·	·	·	25
2.6.	Verwendete Formeln	·	·	·	·	·	·	·	26
2.7.	Verwendete Normwerte	·	·	·	·	·	·	·	27
2.8.	Statistik	·	·	·	·	·	·	·	30
2.9.	Ethik	·	·	·	·	·	·	·	32
3.	Ergebnisse	·	·	·	·	·	·	·	33
3.1.	Charakteristika der Patientinnen und Patienten	·	·	·	·	·	·	·	33
3.1.1.	Gestationsalter bei Geburt	·	·	·	·	·	·	·	33
3.1.2.	Geburtsgewicht	·	·	·	·	·	·	·	33
3.1.3.	Alter bei Diagnosestellung	·	·	·	·	·	·	·	35
3.2.	Longitudinale Betrachtungen im Follow-Up	·	·	·	·	·	·	·	36
3.2.1.	Medikamente	·	·	·	·	·	·	·	36
3.2.1.1.	Indometacin: Dosis	·	·	·	·	·	·	·	36
3.2.1.2.	Indometacin: Serumspiegel	·	·	·	·	·	·	·	38

3.2.1.3.	Weitere Medikamente	·	·	·	·	·	·	·	39
3.2.2.	Parameter der körperlichen Untersuchung	·	·	·	·	·	·	·	39
3.2.2.1.	Körpergröße und BMI	·	·	·	·	·	·	·	39
3.2.2.2.	Blutdruck	·	·	·	·	·	·	·	41
3.2.3.	Parameter der Nierenfunktion	·	·	·	·	·	·	·	43
3.2.3.1.	Serum - Kreatinin	·	·	·	·	·	·	·	44
3.2.3.2.	Glomeruläre Filtrationsrate	·	·	·	·	·	·	·	46
3.2.3.3.	Albumin/Kreatinin-Quotient	·	·	·	·	·	·	·	49
3.2.3.4.	Proteinurie	·	·	·	·	·	·	·	50
3.2.4.	Serumwerte	·	·	·	·	·	·	·	51
3.2.4.1.	Natrium	·	·	·	·	·	·	·	51
3.2.4.2.	Kalium	·	·	·	·	·	·	·	52
3.2.4.3.	Calcium	·	·	·	·	·	·	·	54
3.2.4.4.	Chlorid	·	·	·	·	·	·	·	55
3.2.4.5.	Magnesium	·	·	·	·	·	·	·	56
3.2.4.6.	Phosphat	·	·	·	·	·	·	·	57
3.2.4.7.	Alkalische Phosphatase	·	·	·	·	·	·	·	58
3.2.4.8.	Aldosteron	·	·	·	·	·	·	·	60
3.2.4.9.	Renin	·	·	·	·	·	·	·	61
3.2.4.10.	Parathormon	·	·	·	·	·	·	·	63
3.2.4.11.	Standardbikarbonat	·	·	·	·	·	·	·	64
3.2.5.	Werte des Sammelurins	·	·	·	·	·	·	·	65
3.2.5.1.	Volumen	·	·	·	·	·	·	·	65
3.2.5.2.	Diurese	·	·	·	·	·	·	·	67
3.2.5.3.	Osmolalität	·	·	·	·	·	·	·	68
3.2.5.4.	Tagesausscheidung Kreatinin	·	·	·	·	·	·	·	68
3.2.5.5.	Prostaglandin E ₂ - Ausscheidung	·	·	·	·	·	·	·	69
3.2.5.6.	Tagesausscheidung Natrium	·	·	·	·	·	·	·	70
3.2.5.7.	Tagesausscheidung Kalium	·	·	·	·	·	·	·	71
3.2.5.8.	Tagesausscheidung Calcium	·	·	·	·	·	·	·	72
3.2.5.9.	Tagesausscheidung Albumin	·	·	·	·	·	·	·	73
3.3.	Korrelationen und Lagetests	·	·	·	·	·	·	·	75
3.3.1.	Korrelationen	·	·	·	·	·	·	·	75
3.3.2.	Lagetests	·	·	·	·	·	·	·	78
4.	Diskussion	·	·	·	·	·	·	·	79
4.1.	Studiendesign und Methodik	·	·	·	·	·	·	·	79
4.2.	Charakteristika der Patientinnen und Patienten	·	·	·	·	·	·	·	80

4.3. Medikamente	·	·	·	·	·	·	·	·	81
4.4. Körpergröße, BMI und Blutdruck	·	·	·	·	·	·	·	·	83
4.5. Longitudinale Betrachtung im Follow-Up	·	·	·	·	·	·	·	·	84
4.5.1. Hauptzielgröße: Parameter der Nierenfunktion	·	·	·	·	·	·	·	·	84
4.5.2. Nebenzielgröße: Serumwerte	·	·	·	·	·	·	·	·	87
4.5.3. Nebenzielgröße: Sammelurin	·	·	·	·	·	·	·	·	91
4.6. Korrelationen und Lagetests	·	·	·	·	·	·	·	·	93
4.7. Schlussfolgerung	·	·	·	·	·	·	·	·	96
5. Zusammenfassung	·	·	·	·	·	·	·	·	97
6. English Summary	·	·	·	·	·	·	·	·	99
7. Literaturverzeichnis	·	·	·	·	·	·	·	·	101
8. Anhang	·	·	·	·	·	·	·	·	109
8.1. Tabellen	·	·	·	·	·	·	·	·	109
8.1.1. Longitudinaler Verlauf der Parameter der Nierenfunktion (Tabellarische Auswertung)	·	·	·	·	·	·	·	·	109
8.1.2. Longitudinaler Verlauf der Serumwerte (Tabellarische Auswertung)	·	·	·	·	·	·	·	·	112
8.1.3. Longitudinaler Verlauf der Werte aus dem Sammelurin (Tabellarische Auswertung)	·	·	·	·	·	·	·	·	123
8.2. Erklärung der Ethikkommission	·	·	·	·	·	·	·	·	132
8.3. Verzeichnis akademischer Lehrer	·	·	·	·	·	·	·	·	134
8.4. Danksagung	·	·	·	·	·	·	·	·	135

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb	-	Abbildung
aBS	-	antenatales Bartter-Syndrom
ACE	-	Angiotensin-Converting-Enzyme
AFP	-	Alpha-Fetoprotein
AP	-	Alkalische Phosphatase
AT	-	Angiotensin
BMI	-	Body Mass Index
BS	-	Bartter-Syndrom
BSND	-	Barttin CLCNK Type Accessory Subunit Beta
bzw	-	beziehungsweise
cBS	-	klassisches Bartter-Syndrom
Ca ²⁺	-	Calcium-Ionen
Cl ⁻	-	Chlorid-Ionen
CLCNKB	-	Chloride Voltage-Gated Channel Kb
CKD	-	Chronic Kidney Disease
cm	-	Zentimeter
COX	-	Cyclooxygenase
d	-	Tag
dl	-	Deziliter
eGFR	-	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
ENaC	-	Epithelial Na ⁺ Channel
FSGS	-	Fokal-Segmentale Glomerulosklerose
g	-	Gramm
GFR	-	glomeruläre Filtrationsrate
h	-	Stunde

H ₂ O	-	Wasser
K ⁺	-	Kalium-Ionen
KCNJ1	-	Potassium Inwardly Rectifying Channel Subfamily J Member 1
KDIGO	-	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	-	Kilogramm
kgKG	-	Kilogramm Körpergewicht
l	-	Liter
m	-	Meter
m ²	-	Quadratmeter
MAGED2	-	Melanoma-Associated Antigen D2
mg	-	Milligramm
min	-	Minute
ml	-	Milliliter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	-	Millimol
mosmol	-	Milliosmol
mRNA	-	Messenger Ribonucleic Acid
n	-	Anzahl
Na ⁺	-	Natrium-Ionen
NA	-	Not Available
NaCl	-	Natriumchlorid
ng	-	Nanogramm
NKCC2	-	Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kotransporter
NSAID	-	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
p	-	p-Wert
pg	-	Pikogramm

PGE ₂	-	Prostaglandin E ₂
PPI	-	Protonenpumpeninhibitor
PTH	-	Parathormon
r	-	Korrelationskoeffizient
RAAS	-	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROMK	-	Renal Outer Medullary Potassium channel
S	-	Seite
SLC12A	-	Solute Carrier Family 12 Sodium/Potassium/Chloride Transporters Member 1
SSW	-	Schwangerschaftswochen
tBS	-	transientes Bartter-Syndrom
U	-	Unit
vgl	-	vergleiche
z.B.	-	zum Beispiel

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkung von Schleifendiuretika im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (S.15)

Abbildung 2: Wirkung von Thiaziddiuretika im distalen Konvolut (S.15)

Abbildung 3: Verteilung der Geburtsalter in Wochen (S.33)

Abbildung 4: Verteilung Geburtsgewicht in Gramm (S.34)

Abbildung 5: Dot Plot der Perzentilen des Geburtsgewichtes (S.34)

Abbildung 6: Box Plot der Perzentilen des Geburtsgewichtes (S.35)

Abbildung 7: Verteilung Jahre nach Geburt bei Diagnosestellung (S.35)

Abbildung 8: Anzahl Erkrankte unter Therapie mittels verschiedener COX-Inhibitoren (S.37)

Abbildung 9: Verlauf der Mittelwerte der Tagesdosis Indometacin (S.38)

Abbildung 10: Verlauf der Mittelwerte des Serumspiegels von Indometacin (S.38)

Abbildung 11: Körpergröße nach Abschluss des Längenwachstums (S.40)

Abbildung 12: Body Mass Index nach Abschluss des Längenwachstums (S.41)

Abbildung 13: Longitudinale Betrachtung der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (S.42)

Abbildung 14: Longitudinale Betrachtung der Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks (S.42)

Abbildung 15: Vergleich Mittelwerte des Blutdruckes mit mittleren Normwerten (männlich) (S.43)

Abbildung 16: Vergleich Mittelwerte des Blutdruckes mit mittleren Normwerten (weiblich) (S.43)

Abbildung 17: Verlauf der Mittelwerte des Kreatinins im Serum (S.44)

Abbildung 18: Vergleich Mittelwerte des Serumkreatinins mit mittleren Normwerten (männlich) (S.45)

Abbildung 19: Vergleich Mittelwerte des Serumkreatinins mit mittleren Normwerten (weiblich) (S.45)

Abbildung 20: Verlauf der Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate (S.46)

Abbildung 21: Verteilung aller gemessenen Werte der glomerulären Filtrationsrate (S.47)

Abbildung 22: Verlauf der Mittelwerte des Albumin/Kreatinin-Quotienten (S.49)

Abbildung 23: Verlauf der Mittelwerte der Proteinurie (S.51)

Abbildung 24: Verlauf der Mittelwerte des Natriums im Serum (S.52)

Abbildung 25 Verlauf der Mittelwerte des Kaliums im Serum (S.53)

Abbildung 26: Verlauf der Mittelwerte des Calciums im Serum (S.54)

Abbildung 27: Verlauf der Mittelwerte des Chlorids im Serum (S.55)

Abbildung 28: Verlauf der Mittelwerte des Magnesiums im Serum (S.56)

Abbildung 29 Verlauf der Mittelwerte des Phosphats im Serum (S.57)

Abbildung 30: Vergleich Mittelwerte des Phosphats im Serum mit mittleren Normwerten (S.58)

Abbildung 31: Verlauf der Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase im Serum (S.58)

Abbildung 32: Vergleich Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase im Serum mit mittleren Normwerten (S.59)

Abbildung 33: Verlauf der Mittelwerte des Aldosterons im Serum (S.60)

Abbildung 34: Vergleich Mittelwerte des Aldosterons im Serum mit mittleren Normwerten (S.61)

Abbildung 35: Verlauf der Mittelwerte des Renins im Serum (S.62)

Abbildung 36: Vergleich Mittelwerte des Renins im Serum mit mittleren Normwerten (S.63)

Abbildung 37: Verlauf der Mittelwerte des Parathormons im Serum (S.64)

Abbildung 38: Verlauf der Mittelwerte des Standardbikarbonats in der Blutgasanalyse (S.65)

Abbildung 39: Verlauf der Mittelwerte des Harnvolumens im 24 Stunden Sammelurin (S.66)

Abbildung 40: Vergleich Mittelwerte des Harnvolumens mit altersentsprechenden mittleren Normwerten (S.66)

Abbildung 41: Verlauf der Mittelwerte der Diurese (S.67)

Abbildung 42: Verlauf der Mittelwerte der Osmolalität des 24 Stunden Sammelurins (S.68)

Abbildung 43: Verlauf der Mittelwerte des Kreatinins im Sammelurin (S.69)

Abbildung 44: Verlauf der Mittelwerte des Prostaglandin E₂ im Sammelurin (S.70)

Abbildung 45: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Natrium (S.71)

Abbildung 46: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Kalium (S.72)

Abbildung 47: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Calcium (S.73)

Abbildung 48: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Albumin (S.74)

Abbildung 49: Streudiagramm Tagesdosis Indometacin/ Glomeruläre Filtrationsrate (S.75)

Abbildung 50: Streudiagramm Tagesdosis Indometacin/ Proteinurie (S.76)

Abbildung 51: Streudiagramm glomeruläre Filtrationsrate/ Proteinurie (S.76)

Abbildung 52: Streudiagramm Kumulative Indometacindosis/ GFR (S.77)

Abbildung 53: Streudiagramm Kumulative Indometacindosis/ Proteinurie (S.78)

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung Formen des Bartter-Syndroms nach pharmakologischem Typ (S.16)

Tabelle 2: Zusammenfassung Formen des Bartter-Syndroms nach betroffenem Gen (S.18)

Tabelle 3: Normwerte für Parameter der Nierenfunktion (S.27)

Tabelle 4: Grad der Nierenschädigung nach KDIGO anhand der GFR (S.27)

Tabelle 5: Grad der Nierenschädigung nach KDIGO anhand des Albumin/ Kreatinin-Quotienten (S.27)

Tabelle 6: Normwerte klinische Chemie im Serum (S.28)

Tabelle 7: Normwerte Serum für Kinder und Jugendliche (S.28)

Tabelle 8: Normwert für Parameter der Blutgasanalyse (S.29)

Tabelle 9: Normwert für Parameter der Urinanalyse (S.29)

Tabelle 10: Normwerte der Urinanalyse für Kinder und Jugendliche (S.30)

Tabelle 11: Anzahl Erkrankter pro Alterskohorte unter Indometacintherapie (S.36)

Tabelle 12: Longitudinale Betrachtung der glomerulären Filtrationsrate (S.48)

1. Einleitung

1.1. Tubulopathien: Allgemeines und Pathophysiologie

Die Niere ist ein komplexes Organ, welches vielfältige Aufgaben im menschlichen Körper erfüllt. Neben der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, gehört die Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Wasser- und Elektrolythaushaltes zu ihren Aufgaben. Im Zuge dessen dient sie auch der Aufrechterhaltung eines stabilen Säure-Basen-Gleichgewichts, um hier nur die, im Rahmen des Bartter-Syndroms relevanten, Aufgaben zu nennen^(Behrends et al. 2012, 290 ff.).

Um die Pathophysiologie von Tubulopathien zu verstehen, muss man sich zunächst die Funktionsweise der Niere verdeutlichen.

Die kleinste Funktionseinheit einer Niere nennt man ein Nephron, welches sich aus dem Nierenkörperchen, bestehend aus Glomerulus und Bowman-Kapsel sowie dem Tubulussystem zusammensetzt. Jede Niere besitzt 1-1,5 Millionen Glomeruli, in welchen aus dem Blutplasma der Primärharn gefiltert wird. Dieser wird anschließend zwischen dem viszeralem und parietalem Blatt der Bowman-Kapsel gesammelt und dem Tubulussystem zugeführt. Da der Primärharn viele, für den Körper notwendige, Moleküle sowie Wasser enthält, ist es Aufgabe des Tubulussystems, diese Stoffe aus dem Primärharn herauszufiltern, damit sie dem Körper weiterhin zur Verfügung stehen. Dazu werden im proximalen Tubulus die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlorid und Bikarbonat resorbiert, sowie Urat, Harnstoff, Glucose, Aminosäure, Oligopeptide und letztlich Wasser. Dafür erfolgt über Transporter die Sekretion von Harnsäure, Protonen und Ammoniak. Auch der sich anschließende dünne absteigende Teil der Henle-Schleife, dient der Wasserresorption. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist wasserdicht, im dünnen aufsteigenden Teil werden Natrium und Kalium resorbiert. Der dünne aufsteigende Teil der Henle-Schleife setzt sich in den dicken aufsteigenden Teil fort, welcher ebenfalls Natrium und Kalium, aber auch Calcium, Magnesium und Chlorid aus dem Primärharn filtert. Die Resorption von Kalium ist an dieser Stelle abgeschlossen und im folgenden distalen Konvolut, werden die Elektrolyte Natrium, Calcium, Magnesium und Chlorid resorbiert. Im späten distalen Konvolut (late distal convoluted tubule) erfolgt erneut die Wasserresorption. Den letzten Teil stellen der Verbindungstubulus und das Sammelrohr dar. Dort wird noch einmal ein geringer Teil Natrium, sowie Harnstoff und Wasser resorbiert und dafür Kalium sezerniert. Des Weiteren besteht ein Austausch von Protonen und Bikarbonat^(Behrends et al. 2012, 290 - 328).

Beschrieben sind hier nur die groben Transportmechanismen des Tubulussystems, da ein grundlegendes Verständnis der renalen Resorptions- und Sekretionsvorgänge für die Erklärung der Pathophysiologie von Tubulopathien unabdingbar ist.

Als Tubulopathien bezeichnet man Störungen dieser komplexen tubulären Funktionseinheiten. Neben den primären (hereditären), gibt es einige sekundäre (erworbene) Unterformen, welche z.B. im Rahmen von akuten Schädigungen auftreten können (Dötsch und Weber 2017, S. 132–149). Das Bartter-Syndrom gehört in erstere Kategorie der hereditären Tubulopathien, da es durch genetische Defekte hervorgerufen wird, auf welche im folgenden Abschnitt eingegangen wird.

1.2. Ätiologie und Formen des Bartter-Syndroms

Auch wenn bereits zuvor einige Fälle mit gleicher Symptomkonstellation beschrieben wurden, ließ Frederic Bartter im Jahr 1962 mit der eigenen Beschreibung von 2 Erkrankten, dem Syndrom seinen Namen (Bartter et al. 1962). Seitdem zeigt die Forschung große Fortschritte in der Beschreibung und Differenzierung der genetischen Grundlagen, was es ermöglichte, dem Symptomkomplex aus ätiologischer Sicht auf die Spur zu kommen.

Das Bartter-Syndrom folgt zumeist einer autosomal rezessiven Vererbung (SEYBERTH et al. 1994; Bartter 1977). Als Ausnahme ist hier das BS Typ V zu nennen, welches einem X-chromosomalen Erbgang folgt (Kömhoff und Laghmani 2018). Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz der genetischen Varianten von circa 1 zu 1.000.000 (Ji et al. 2008) bzw. einer von Seyberth et al. beschriebenen Inzidenz von 1:50.000 pro Jahr (SEYBERTH et al. 1994). Es lassen sich 5 Formen der Erkrankung differenzieren, wobei die Typen auf jeweils unterschiedlichen genetischen Defekten basieren. Die Formen des Bartter-Syndroms können einerseits anhand der zugrundeliegenden Genetik, andererseits durch das betroffene Nephron-Segment beschrieben werden. Die Unterscheidung anhand der Lokalisation der Schädigung, erlaubt die Einteilung in drei pharmakologische Typen: Schleifen-, Konvolut- oder kombinierter Typ (Seyberth 2016; Reinalter et al. 2004).

Der Schleifen-Typ ähnelt in seiner klinischen Ausprägung der Wirkung von Schleifen-Diuretika, deren Leitsubstanz Furosemid ist. Dazu zählen das Bartter-Syndrom I und II. Der Wirkort ist vor allem in dem dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife lokalisiert. Furosemid hemmt die dort befindlichen NKCC2 Transporter, was in einer Minderresorption von Natrium und Kalium in die Tubuluszelle führt (vgl. Abb. 1). Daraus folgend verbleiben mehr osmotisch wirksame Elektrolyte im Lumen, woraus eine verminderte Wasserresorption in die Zelle und somit eine erhöhte Urinausscheidung resultiert. Gleiches geschieht, wenn der Natrium-Kalium-2Chlorid-Transporter nicht durch Furosemid gehemmt, sondern durch eine genetische Mutation inaktiviert wird. ROMK wird nicht direkt durch Furosemid gehemmt, sondern sekundär durch die Verringerung der intrazellulären Kalium-Konzentration, von dessen Gradient die Funktion von ROMK abhängig ist. Daraus ergeben sich die Parallelen zwischen der Wirkung von Furosemid und den Bartter-Syndromen Typ I und II (Seyberth et al. 2017; Seyberth 2016; Reinalter et al. 2004).

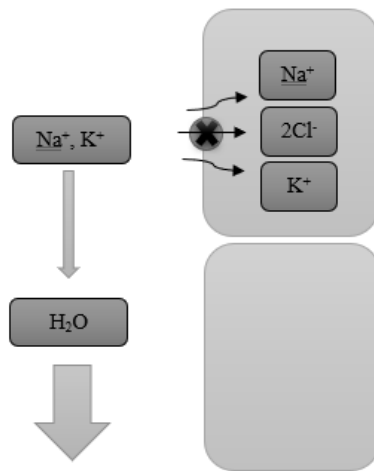


Abbildung 1: Wirkung von Schleifendiuretika im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife

Typ III des Barter-Syndroms gehört zu dem pharmakologischen Typ der Thiazid-Diuretika. Die Lokalisation der verminderten Resorption ist, in Anlehnung an den Wirkort der Thiazide, vorrangig im distalen Konvolut angesiedelt. Thiaziddiuretika hemmen den Natrium-Chlorid-Kotransporter, woraufhin vermehrt Natrium und Chlorid im Lumen verbleiben. Aus diesem Grund erhöht sich der Natrium-Gradient, wodurch die Kaliumausscheidung durch den Natrium-Kalium-Kotransporter verstärkt wird (Seyberth et al. 2017; Reinalter et al. 2004).

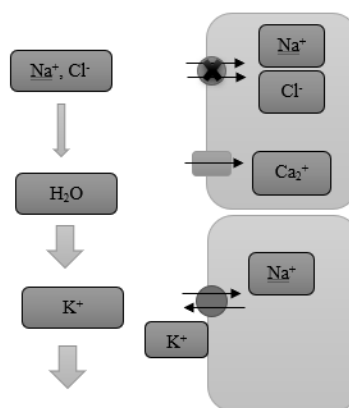


Abbildung 2: Wirkung von Thiaziddiuretika im distalen Konvolut

Typ	Pharmakologischer Typ	Segmenteinteilung	Mutiertes Protein	Name
Schleifen-Typ	Furosemid-Typ	Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife	NKCC2	BS I
		Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife (+ Sammelrohr)	ROMK	BS II
Konvolut-Typ	Thiazid (+Furosemid)	Distales Konvolut (+ dicker aufsteigender Teil der Henle- Schleife)	CIC-Kb	BS III
Kombinierter Typ	Furosemid + Thiazid	Dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife + distales Konvolut	CIC-Ka+ b	BS IVb
			Barttin	BS IVa
			MAGED2	BS V

Tabelle 1: Zusammenfassung Formen des Bartter-Syndroms nach pharmakologischem Typ

Die Unterscheidung nach, durch Mutation geschädigtem Gen, definiert die Unterteilung in die Typen I-V.

Typ I geht auf einen Defekt des sich im dicken aufsteigenden Teil der Henle Schleife befindlichen Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kotransporter (NKCC2), infolge einer Mutation des Gens SLC12A1 (Solute carrier family 12 sodium/potassium/chloride transporters, member 1) zurück ^(Simon et al. 1996a). Dieser Kanal hat die Funktion Natrium und Chlorid aus dem Primärharn zu resorbieren, um im Austausch Kalium zu sezernieren. Die herabgesetzte Reabsorption von Natrium und Chlorid führt zu dem, bereits erwähnten, Salzverlust und dem osmotischen Gradienten folgend zur Hypovolämie. Die Hypovolämie wiederum führt zur Aktivierung des RAAS, indem die Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates den erniedrigten Blutdruck detektieren und infolgedessen das Hormon Renin ausschütten. Renin wirkt als Protease und spaltet das Angiotensinogen im Serum zum Angiotensin I, welches wiederum durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zum aktiven Angiotensin II gekürzt wird. Angiotensin II bewirkt die Synthese von Aldosteron in der Nebennierenrinde, wobei sowohl Aldosteron als auch Angiotensin II als Hormon wirken und zur Steigerung der Natriumresorption, der Sekretion des Antidiuretischen Hormons führen sowie eine Vasokonstriktion auslösen. Zudem führt es zu einem starken Durstgefühl und Salzhunger ^(Behrends et al. 2012, S. 319–329). Da in diesem Fall das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System übermäßig aktiviert wird (vgl. Kapitel 1.5.), kommt es zu einer hypokaliämischen Alkalose, da mit der gesteigerten Natriumresorption gleichzeitig eine erhöhte Kaliumsekretion einhergeht. Des Weiteren ist die Kalziumreabsorption aus dem Primärharn abhängig von der Funktion des NKCC2, sodass als ein weiteres Symptom der mangelnden

Aktivität, eine Hyperkalziurie besteht, welche mitunter bereits in wenigen Wochen bis Monaten zu einer Nephrokalzinose führen kann^(Simon et al. 1996a).

Typ II des Bartter-Syndroms ähnelt in der Manifestation Typ I, jedoch gehen die Symptome auf einen Defekten apikalen ATP-abhängigen Kaliumkanal (ROMK) zurück. Dieser wird von dem Gen KCNJ1 (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 1) auf Chromosom 11q24-q25 codiert^(Vollmer et al. 1998; Simon et al. 1996b). Dieser Typ, wie auch Typ I, zeichnet sich durch die frühe Manifestation bereits im Säuglingsalter, mitunter sogar pränatal, aus. Vorgeburtlich präsentiert sich bei den Müttern betroffener Feten ein Polyhydramnion mit den beschriebenen Komplikationen, wie dem erhöhten Risiko der Frühgeburtlichkeit. In den ersten Lebensmonaten fallen die Säuglinge durch schwere Elektrolytstörungen und Dehydratationen auf^(Jeck et al. 2005; Karoly et al. 1997).

Typ III wird auch als „klassisches Bartter-Syndrom“ (cBS) bezeichnet und unterscheidet sich klinisch von den beiden zuvor beschriebenen Formen dadurch, dass keine Nephrocalcinose zum Symptomkomplex zählt. Zudem zeigt sich die Symptomausprägung milder und meist später im Leben. Dem Defekt in der basolateralen Tubuluszellmembran gelegenen Chloridkanal CIC-Kb, liegt eine Mutation im Gen CLCNKB (chloride voltage-gated channel Kb zugrunde^(Simon et al. 1997; Konrad et al. 2000).

Typ IVa geht auf eine Mutation im Gen BSND (barttin CLCNK type accessory subunit beta), auf Chromosom 1p31-32, mit dem Protein Barttin als Genprodukt zurück. Barttin ist ein wichtiger Bestandteil der beiden Chloridkanäle CIC-Ka, sowie CIC-Kb. Klinisch präsentiert er sich neben den klassischen Symptomen des BS, mit einer Niereninsuffizienz, sowie einer Schwerhörigkeit^(Brennan et al. 1998; Birkenhäger et al. 2001; Schlingmann et al. 2004).

Typ IVb resultiert aus einer Kombination von Pathologien im Kanal CIC-Ka (codiert durch CLCNKA) und CIC-Kb (codiert durch CLCKNB)^(Schlingmann et al. 2004).

Typ V ist verursacht durch eine X-chromosomale loss-of-function-Mutation im MAGED2 Gen (melanoma-associated antigen D2) am Genort Xp11.21. Dieser Gendefekt geht mit einer besonders schweren, aber transienten Form des antenatalen Bartter-Syndroms einher^(Legrand et al. 2018; Laghmani et al. 2016; Kömhoff und Laghmani 2017).

Typ	Betroffenes Gen	Betroffener Kanal	Form des BS
I	SLC12A1	NKCC2	aBS
II	KCNJ1	ROMK	aBS
III	CLCNKB	ClC-Kb	cBS
IVa	BSND	ClC-Kb/ ClC-Ka	aBS
IVb	CLCNKA/ CLCNKB	ClC-Kb/ClC-Ka	aBS
V	MAGED2	MAGE-D2	Transientes antenatales BS

Tabelle 2: Zusammenfassung Formen des Bartter-Syndroms nach betroffenem Gen

1.3. Klinik des Bartter-Syndroms

Die Klinik unterscheidet sich abhängig von der zugrundeliegenden genetischen Mutation und dem daraus resultierenden Kanaldefekt. Allen Formen gemeinsam, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung und Schwere, ist die Polyurie und Polydipsie (Laghmani et al. 2016; Reinalter et al. 2004; Peters et al. 2002; Kömhoff und Laghmani 2017). Aufgrund der eingeschränkten Elektrolytrückresorption werden diese in gesteigertem Maße mit dem Urin ausgeschieden. Da Wasser dem osmotischen Gradienten folgt, ergibt sich zudem eine Polyurie. Bei Erkrankten äußert sich dies in einer Polydipsie, sowie in einem vermehrten Salz hunger (Bettinelli et al. 1992; Stein 1985; Peters et al. 2002). Die größte Gefahr für den Erkrankten ergibt sich demnach aus der Möglichkeit der Dehydratation sowie der metabolischen Alkalose und einer möglichen Hypokaliämie (Peters et al. 2002; Seyberth et al. 1985; Walsh et al. 2018; Konrad et al. 1999; Vaisbich et al. 2004; Kömhoff und Laghmani 2017) mit der Gefahr insbesondere von Herzrhythmusstörungen.

Die besondere Schwere des antenatalen Bartter-Syndroms ergibt sich primär aus der bereits im Mutterleib bestehenden Polyurie, welche sich in einem Polyhydramnion, mit dem gesteigerten Risiko der Frühgeburtlichkeit, äußert (Fanconi et al. 1971; Seyberth et al. 1985; Deschenes et al. 1993; Konrad et al. 1999).

Neben der Hypokaliämie, metabolischen Alkalose, Polyurie und Polydipsie, zeigen viele Erkrankte einen normalen oder leicht erniedrigten Serumspiegel für Magnesium, in besonderer Schwere bei den kombinierten Formen und denen des Thiazid-Typs, und gegebenenfalls auch für Phosphat (Bettinelli et al. 1992; Bettinelli et al. 2014; Seyberth et al. 2017).

Insbesondere die Typen I und II gehen mit einer schweren Hyperkalziurie einher, was sich zum Teil in einer, bereits in den ersten Lebenswochen ausbildenden, Nephrokalzinose manifestiert (Simon et al. 1996a).

1.4. Diagnostik des Bartter-Syndroms

Die definitive Diagnose eines Bartter-Syndroms erfolgt molekulargenetisch durch eine Genanalyse. Es gibt jedoch gewisse Laborkonstellationen, welche hinweisend für den zu wählenden diagnostischen Weg sind. Dazu zählen insbesondere die Kombination aus metabolischer Alkalose ^(Bartter et al. 1962), Hypokaliämie ^(Bartter et al. 1962), Hypochloridämie und Hyperreninämie, sowie ein einhergehender normaler bis erniedrigter Blutdruck ^(Jeck et al. 2005; Simon et al. 1997; Simon et al. 1996a; Simon et al. 1996b). Sofern andere Ursachen (z.B. häufiges Erbrechen, Diuretika- oder Laxantienabusus) für diese Laborkonstellationen, insbesondere in Kombination mit normalen bis niedrigen Werten für den Blutdruck, ausgeschlossen werden konnten, sollte eine weitere diagnostische Abklärung hinsichtlich einer hereditären Tubulopathie erfolgen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Erkrankten gleichzeitig unter Polyurie und Polydipsie leiden. Eine gute Methode diejenigen herauszufinden, bei denen metabolische Alkalose, Hypokaliämie, Hypochloridämie in Kombination mit normotensiver Hyperreninämie auf verschleiertes häufiges Erbrechen zurückzuführen ist, ist die Betrachtung der Chlorid-Konzentration im Urin. Diese ist bei, von einem BS Betroffenen, sehr viel höher, als bei Menschen mit induziertem Erbrechen ^(Veldhuis et al. 1979).

In dem hier betrachteten Kollektiv von am Bartter-Syndrom Erkrankten, ist diese Überlegung jedoch zumeist obsolet, da die Diagnose eines antenatalen Bartter-Syndroms, wenn nicht pränatal, dann zumeist im ersten Lebensjahr gestellt wurde. Diese Überlegungen betreffen eher Tubulopathien, welche sich im späteren Lebensalter manifestieren, wobei neben dem klassischen Bartter-Syndrom insbesondere das Gitelman-Syndrom zu nennen ist.

Bei Vorliegen einer familiären Vorbelastung, bzw. beim Verdacht, ein bestehender Polyhydramnion ist auf ein antenatales Bartter-Syndrom zurückzuführen, besteht die Möglichkeit die Chlorid-Konzentration der Amnionsflüssigkeit zu überprüfen. Diese ist bei Vorliegen eines aBS erhöht ^(Proesmans et al. 1987). Des Weiteren können die Menge des Proteins, sowie das AFP herangezogen werden, um in der Zusammenschau eine mögliche Tubulopathie bereits im Mutterleib diagnostizieren und eventuell symptomatisch therapieren zu können, da beides bei Vorliegen eines aBS erniedrigt ist ^(Garnier et al. 2010; Tourne et al. 2003). Garnier et al. beschreiben in ihrer Studie eine höhere Wertigkeit des AFP und Proteins gegenüber den Elektrolyten.

Bei erfolgter Diagnosestellung sollten die Erkrankten auf das Vorliegen einer Nephrokalzinose untersucht werden, da mit dem Defekt im dicken aufsteigenden Teil der Henle Schleife eine Hyperkalziurie einhergeht, welche in wenigen Wochen (bis Monaten) zu einer Nephrokalzinose und Nierensteinen führen kann ^(Simon et al. 1996a).

Ein weiterer Wert, der insbesondere bei den antenatalen Formen des Bartter-Syndroms von großer Bedeutung ist, ist das Prostaglandin-E₂. Der Serumspiegel ist meist erhöht und führte zu der

Bezeichnung des „Hyper-Prostaglandin-E-Syndroms“ (Seiberth et al. 1985; SEYBERTH et al. 1987; Nüsing und SEYBERTH 2004). Da auch die Kanäle der Makula densa von dem Defekt betroffen sind, wird weniger NaCl in diese Zellen aufgenommen, was eine erhöhte Expression der Cyclooxygenase 2 bedingt (Kömhoff et al. 2004). Da diese wiederum das Schlüsselenzym der Prostaglandin-Synthese darstellt, wird unter anderem vermehrt Prostaglandin E₂ produziert. PGE₂ bewirkt eine vermehrte Renin-Ausschüttung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates und somit eine Aktivierung des RAAS, was zu einer Aggravation der Symptomatik führt (Kömhoff et al. 2004; Friis et al. 2005; Jensen et al. 1996). Dieser Prozess ist mithilfe von Cyclooxygenase-Hemmern Angriffspunkt in der symptomatischen Therapie des BS, auf welche im folgenden Kapitel eingegangen wird.

1.5. Therapie des Bartter-Syndroms

Da es sich um eine genetische Erkrankung handelt und damit ein kausaler Ansatz, abgesehen von einer Nierentransplantation, bisher nicht möglich ist, steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Insbesondere der Elektrolyt- und Wasserverlust über den Urin muss ausgeglichen werden, um die gefährlichen Folgen von Dehydratation, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose abzuwenden.

Zum Ausgleich der Hypokaliämie, sowie gegebenenfalls der Hypomagnesiämie, können Kalium-beziehungsweise Magnesiumsupplemente in Tablettenform verabreicht werden (Vaisbich et al. 2004).

Ein Therapieansatz, welcher an einer früheren Stelle in die Pathophysiologie der Symptome eingreift, beruht auf der Inhibition der Cyclooxygenase 2. Wie in Abschnitt 1.2. beschrieben, bedingen Kanaldefekte, auch in der Macula densa, dass fälschlicherweise ein zu niedriger NaCl-Gehalt detektiert wird, was in einer vermehrten Expression der Cyclooxygenase 2 und damit in erhöhten PGE₂ Werten resultiert. Das Prostaglandin E₂ wiederum bedingt über eine erhöhte Renin Ausschüttung die gesteigerte Aktivierung des RAAS (Kömhoff et al. 2004; Friis et al. 2005; Jensen et al. 1996). Nichtsteroidale Antiphlogistika greifen an dieser Stelle ein, indem sie die Cyclooxygenase 2 hemmen, wodurch die überschießende Aktivierung des RAAS verhindert wird. Da Angiotensin II eine Konstriktion der efferenten Arteriolen bewirkt und damit die Filtrationsrate der Glomeruli erhöht, resultiert die Inhibition einer überschießenden Produktion im Rahmen einer fälschlich-erhöhten Renin-Konzentration in einer verminderten Konstriktion der efferenten Arteriolen und senkt somit die Filtration in den Glomeruli (Vaisbich et al. 2004; Gasongo et al. 2019).

Dies führt letztlich zur Senkung des massiven Salz- und Wasserverlustes über die Niere (Reinalter et al. 2001; Vaisbich et al. 2004; Gasongo et al. 2019). In den meisten Fällen handelt es sich um den unselektiven Cyclooxygenase-Inhibitor Indometacin, allerdings findet auch (insbesondere ab der Pubertät) der COX2-selektive Inhibitor Celecoxib Anwendung. Coxibe haben den Vorteil, dass sie

magenschonender wirken, da sie nicht ungerichtet die Cyclooxygenasen hemmen. COX1 ist an der Bildung von Prostaglandin E₂ aus Arachidonsäure in Zellen der Magenschleimhaut beteiligt, welches wiederum zu einer gesteigerten Produktion von Bicarbonat führt, welches die Magensäure neutralisiert. Neben der Neutralisation der Magensäure, hemmt PGE₂ direkt an den Belegzellen die Magensäuresekretion. Außerdem führt PGE₂ im Magen zur Stimulation der Nebenzellen, welche daraufhin vermehrt protektiven Schleim produzieren (Behrends et al. 2012; Takeuchi und Amagase 2018).

Obwohl Indometacin ein tendenziell eher günstiges Nebenwirkungsprofil in der Gruppe der COX-Hemmer aufweist, sind die unerwünschten Wirkungen, insbesondere die Nephrotoxizität und die erhöhte Gefahr für gastrointestinale Ulzera, insbesondere ab der Pubertät, zu beachten. In einer Studie von Lee et al. zur Langzeitbehandlung bei erwachsenen Schmerzpatientinnen und Schmerzpatienten wurde der Zusammenhang zwischen Dauermedikation mit NSAR und CKD gezeigt (Lee et al. 2001). Außerdem gehören zu den Nebenwirkungen von Indometacin eine prolongierte Frakturheilung sowie die Maskierung und damit verzögerte Diagnose von Infektionen durch die innewohnende antiphlogistische Eigenschaft (SEYBERTH et al. 1994; Lee et al. 2001; Boardman und Hart 1967).

Des Weiteren kann insbesondere bei Erkrankten mit sehr niedrigem Serumkalium die Kombination eines NSAID mit einem Diuretikum, welches eine Blockade der epithelialen ENaC im distalen Tubulus verursacht, probatorisch angewendet werden. Bei einigen hilft diese Kombination das Serumkalium anzuheben, sowie die metabolische Alkalose geringfügig zu bessern. Insbesondere sind hierbei der Einsatz von Spironolacton, Eplerenon und Amilorid zu nennen (Griffing et al. 1982; Vaisbich et al. 2004; Clementsen et al. 1989; Nascimento et al. 2014).

Ein weiterer adjuvanter Therapieansatz besteht in der Gabe von Therapeutika, welche später als die Hemmung der Cyclooxygenase in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen, zum Beispiel mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorblockern (Morales et al. 1988; Nascimento et al. 2014; Hené et al. 1987). Allerdings ist zu erwähnen, dass diese Medikamente durch den vermehrten Salzverlust zu einem prärenalen Nierenversagen führen können.

Die derzeit einzige kurative Therapieoption besteht in einer Nierentransplantation. Diese wird nur bei Erkrankten durchgeführt, welche durch ihren Verlauf an einer hochgradigen Niereninsuffizienz leiden, was nicht auf viele am Bartter-Syndrom erkrankte Personen zutrifft. Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung, ist die Datenlage zu Personen mit Nierentransplantation infolge des Bartter-Syndroms noch nicht sehr umfassend. Bei transplantierten Patientinnen und Patienten ist ein Wiederauftreten der Symptome bisher nicht beschrieben (Takahashi et al. 1996; Kim et al. 2000; Seys et al. 2017; Ueki et al. 2000), wäre jedoch in Form einer

Alloimmunnephropathie mit Antikörpern gegen die jeweiligen Transporter als de novo Antigen denkbar.

Weitere experimentelle Therapien sind derzeit Gegenstand der Forschung.

1.6. Ziel der Arbeit

Die Forschung zum Thema Bartter-Syndrom befindet sich in stetigem Progress, der jedoch durch die niedrige Inzidenz der Erkrankung erschwert wird. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Langzeitverlauf, insbesondere der Nierenfunktion, eines Kollektivs mit am Bartter-Syndrom erkrankter Menschen betrachtet. Jeder dieser Patientinnen und Patienten wurde zumindest zeitweilig mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor behandelt. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um das NSAID Indometacin.

Wie unter Punkt 1.5. „Therapie des Bartter-Syndroms“ beschrieben, greift Indometacin in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ein, indem es durch die Inhibition der Cyclooxygenase II zu einer verminderten Prostaglandin E₂ Produktion führt. Ein erhöhtes PGE₂ würde direkt die Exkretion von Renin erhöhen und damit die Induktion des RAAS bedingen. Menschen mit Bartter-Syndrom leiden insbesondere unter der Polyurie sowie der metabolischen Alkalose. Beides kann durch die Reduktion der Aktivität des RAAS, durch eine verringerte Hyperfiltration, infolge der ausbleibenden Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen, deutlich gebessert werden (Vaisbich et al. 2004; Reinalter et al. 2001; Gasongo et al. 2019). Nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen des Indometacins sind jedoch seine nephrotoxischen Effekte. Es wird in dieser Arbeit insbesondere der Langzeitverlauf im Hinblick auf die Nierenfunktion betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Betrachtung erfolgt longitudinal; die Patientinnen und Patienten wurden über einen Zeitraum bis ins Erwachsenenalter zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Das Studiendesign ist retrospektiv und retroektiv. Insbesondere bei der Betrachtung der Nierenfunktion im Erwachsenenalter handelt es sich um einen Vergleich mit der gesunden Bevölkerung.

Es handelt sich um eine monozentrische Betrachtung; alle betrachteten Patientinnen und Patienten wurden am Universitätsklinikum Marburg untersucht.

Die Werte für das Gestationsalter bei Geburt, das Geburtsgewicht, sowie das Alter bei Diagnosestellung wurden einmalig erhoben und in Kapitel 3.1. ausgewertet.

Alle weiteren Werte wurden pro Lebensjahr im Langzeitverlauf untersucht. Da es sich um die Auswertung bereits bestehender Daten handelt, ergeben sich Lücken im Follow-Up. Der Vermerk „NA“ beschreibt das Fehlen vorliegender Daten in diesem Untersuchungsjahr. Aus den Tabellen im Anhang besteht die Möglichkeit die fehlenden Daten pro Jahr zu entnehmen und damit die Qualität der Daten des jeweiligen Jahres abzuschätzen. Einige Erkrankte wurden erst in späteren Lebensaltern Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums, einige kamen aufgrund von Umzügen nicht mehr zu den jährlichen Untersuchungen und bei einigen gab es nicht jährlich, sondern lediglich in größeren Intervallen, eine Vorstellung. Daraus ergeben sich, wie in jeder Studie mit retroektiven Daten, statistische Schwächen, welche in Kapitel 4. „Diskussion“ besprochen werden.

2.2. Methoden der Datenerhebung

Es handelt sich um die Erfassung von Sekundärdaten. Die Daten wurden aus bestehenden Akten des Universitätsklinikums Marburg entnommen. Des Weiteren wurden die elektronischen Akten der Patientinnen und Patienten aus dem Programm ORBIS betrachtet.

Die Strukturierung geschah mittels des Computer Programms Microsoft Excel. Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm R Studio genutzt.

Die Datenerhebung erfolgte retroektiv.

Als Cut-off der Datenerhebung wurde Juni 2020 angenommen.

2.3. Untersuchtes Kollektiv

2.3.1. Profil der Patientinnen und Patienten

Es wurden die Daten von 23 Patientinnen und Patienten ausgewertet (n=23). Dabei liegt der Anteil an Mädchen bei n=10, entsprechend 43,48% und der Anteil der Jungen bei n=13, entsprechend 56,52%. Zum Zeitpunkt des Cut-off der Datenerhebung variierte das Alter der Erkrankten von 17 Jahre bis 40 Jahre. Dabei ist anzumerken, dass nicht alle Patientinnen und Patienten lückenlos am Universitätsklinikum Marburg betreut wurden, weshalb nicht für jedes Jahr Follow-Up Daten vorliegen. In den betrachteten Altersgruppen bis 20 Jahre liegen im Median die Daten von 13 Follow-Up Untersuchungen vor.

Bei 22 der Erkrankten ist die Art des Kanaldefektes bekannt. 9 der Patientinnen und Patienten haben einen Defekt vom CLCNKB-Typ, 7 vom ROMK-Typ und 6 vom Typ NKCC2. Der Defekttyp eines Patienten ist aus den vorliegenden Akten nicht ersichtlich. Da es sich bei dem Patienten um eine Frühgeburt handelt (Gestationsalter bei Geburt: 30.SSW), die Magnesium- und Chlorid-Werte im Normbereich liegen, sowie eine Tendenz zu erhöhten Calcium-Werten besteht, kann vermutet werden, dass der Säugling unter einer Mutation im Gen des NKCC2 Transporters leidet.

2.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die vorliegende Auswertung wurden alle der Kinder- und Jugendmedizin Marburg bekannten Patientinnen und Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Bartter-Syndrom, die zum Zeitpunkt des Cut-Offs der Datenerhebung (Juni 2020) das 16. Lebensjahr vollendet hatten. Zu erwähnen ist, dass von einem der inkludierten Erkrankten nur ein Follow Up in der Altersgruppe bis 20 Jahren vorlag.

Es ergaben sich keine Ausschlusskriterien für die vorliegende retrospektive Untersuchung.

2.4. Zielgrößen

2.4.1. Hauptzielgröße

Hauptsächliches Ziel dieser Dissertation ist die longitudinale Betrachtung der Nierenfunktion. Unter diesem Gesichtspunkt sind die betrachteten Hauptzielgrößen die Parameter der Nierenfunktion. Der Kreatinin-Wert wird hierbei als Surrogatmerkmal zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herangezogen. In Anlehnung an die Einteilung des Grades der Nierenschädigung nach KDIGO, wird außerdem der Albumin/Kreatinin-Quotient errechnet und ausgewertet (Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.). Des Weiteren ist die Betrachtung einer Proteinurie als Zeichen einer vorhandenen Nierenschädigung von Belang.

2.4.2. Nebenzielgrößen

Neben der Ermittlung der Nierenfunktion gibt es weitere Zielgrößen, die für den klinischen Zustand der Erkrankten von Belang sind. Bedingt durch die in Kapitel 1 erläuterten Defekte, resultiert eine massiv erhöhte Ausscheidung von Elektrolyten sowie von Wasser. In dieser Auswertung werden die Serumwerte der Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Magnesium und Phosphat betrachtet. Als longitudinale Betrachtung eines Kollektivs von am Bartter-Syndrom erkrankter Menschen, sind zudem folgende Serumwerte von Interesse, sodass sie deskriptiv aufbereitet und in statistischem Kontext zu den, in Kapitel 2.7. dargestellten, Normwerten gebracht werden: Alkalische Phosphatase, Aldosteron, Renin sowie Parathormon. Des Weiteren erfolgt die Betrachtung des Standardbikarbonat einer Blutgasanalyse, da eines der Hauptmerkmale des Bartter-Syndroms eine metabolische Alkalose ist (Barter et al. 1962).

In vielen Fällen der jährlichen Follow-Ups wurde zudem eine Analyse eines 24h-Sammelurins durchgeführt. Dabei werden als Nebenzielgrößen analysiert: Volumen, Diurese, Osmolalität des Harns, Prostaglandin-E₂- Ausscheidung sowie die Tagesausscheidung von Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium sowie Albumin.

2.5. Einflussgröße: Indometacin

Alle 23 Patientinnen und Patienten wurden mindestens zeitweilig mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor behandelt. Bei 22 der Erkrankten handelt es sich dabei vorrangig um Indometacin. Nur ein Patient wurde ausschließlich mit dem COX Inhibitor Celecoxib therapiert. Es wurde die Dosis sowie der Serumspiegel des COX Inhibitors bewertet. In Kapitel 3.3.1. findet sich zudem eine Korrelationsanalyse zwischen der GFR als Nierenparameter und der Dosis des Medikamentes.

2.6. Verwendete Formeln

Formel 1: Body Mass Index

$$BMI = \frac{Gewicht}{(Körpergröße)^2}$$

BMI= Body Mass Index; Gewicht= Körpergewicht [kg]; Körpergröße = Körpergröße [m]

Formel 2: Schwartz-Formel für die Berechnung der GFR anhand der Kreatinin-clearance von Kindern und Jugendlichen (Schwartz et al. 2009)

$$GFR = 0,413 \times \left(\frac{Hct}{Scr} \right)$$

GFR= glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m²]; Hct= Größe [cm]; Scr = Plasmakreatinin [mg/dl]

Formel 3: Levey-Formel für die Berechnung der GFR anhand der Kreatinin-clearance im Erwachsenenalter (Levey et al. 1999):

$$GFR = 186 \times \left(\frac{Krea}{0,95} \right)^{-1,154} \times Alter^{-0,203}$$

GFR= glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m²]; Krea= Kreatinin im Serum [mg/dl]; Alter= Alter [Jahre]

Formel 4: Anpassung der Levey-Formel an Frauen (Multiplikation mit dem Faktor 0,742 (Levey et al. 1999):

$$GFR = 186 \times \left(\frac{Krea}{0,95} \right)^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \times 0,742$$

Formel 5 und 6: Zur Errechnung der Normwerte, für die mittlere Serumkreatinin-Konzentration von Kindern, wurde die folgende Formel nach Schwartz et al. verwendet (Schwartz et al. 1976):

$$\text{Mittlere Serumkreatinin – Konzentration (männlich)} = 0,35 + (0,025 \times \text{Jahre})$$

$$\text{Mittlere Serumkreatinin – Konzentration (weiblich)} = 0,37 + (0,018 \times \text{Jahre})$$

2.7. Verwendete Normwerte

Die verwendeten Normwerte entsprechen, sofern nicht anders angegeben, den Normwerten des Zentrallabors an dem Universitätsklinikum Marburg.

Normwerte für Parameter der Nierenfunktion

Parameter [Einheit]	Normwert	Normwerte
	Weiblich	Männlich
Serum-Kreatinin [mg/dl]	0,51 - 0,95	0,67 - 1,17
Proteinurie im 24 h Sammelurin [g/d]	<0,15	
Serum- Harnstoff [mg/dl]	15 - 40	15 - 44

Tabelle 3: Normwerte für Parameter der Nierenfunktion

Für die Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate wird die Definitionen der KDIGO herangezogen ^{(Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.)}.

Stadium	Bezeichnung	GFR [ml/min/1,73m ²]
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥ 90
2	Nierenschädigung mit leicht verminderter GFR	60 - 89
3a	Mittelschwere Verminderung der GFR	45 - 59
3b		30 - 44
4	Schwere Verminderung der GFR	15 - 29
5	Nierenversagen	<15

Tabelle 4: Grad der Nierenschädigung nach KDIGO anhand der GFR

Ein weiterer Parameter für den Grad der Nierenschädigung, welcher von der KDIGO herangezogen werden kann und insbesondere wichtig für die Prognose ist, ist der Albumin/Kreatinin-Quotient ^{(Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.)}

Stadium	Bezeichnung	Albumin/Kreatinin-Quotient [mg/g]
A1	Normal bzw. minimal erhöht	< 30
A2	Mäßig erhöht	30 - 300
A3	Stark erhöht	> 300

Tabelle 5: Grad der Nierenschädigung nach KDIGO anhand des Albumin/ Kreatinin-Quotienten

Normwerte der Klinischen Chemie im Serum

Parameter [Einheit]	Normwert	
	Weiblich	Männlich
Natrium [mmol/l]	135 - 145	
Kalium [mmol/l]	3,5 - 4,6	
Calcium [mmol/l]	2,2 - 2,65	
Chlorid [mmol/l]	96 - 109	
Magnesium [mmol/l]	0,7 - 1,05	
Phosphat [mmol/l]	0,84 - 1,45	
Alkalische Phosphatase [U/l]	55 - 105	40 - 130
Protein [g/l]	66 - 83	
Albumin [g/l]	35 - 53	
Osmolalität [mosmol/kg]	230 - 300	280 - 300
Aldosteron [ng/dl]	5 - 15	4,9 - 7,5
Renin [pg/ml]	3,6 - 20,1	
Parathormon [pg/ml]	11 - 65	1 - 65

Tabelle 6: Normwerte klinische Chemie im Serum

Für einige Parameter gelten andere Referenzwerte für Kinder und Jugendliche.

Parameter [Einheit]	Alter	Normwert ♀	Normwert ♂
Phosphat [mmol/l] <small>(Soldin et al. 2005; Thomas 2017, 2022, Stand Oktober 2021; Labor und Diagnose 2008)</small>	< 12 Monate	1,15 - 2,15	
	1 - 3 Jahre	1,00 - 1,95	
	4 - 6 Jahre	1,05 - 1,80	
	7 - 9 Jahre	0,95 - 1,75	
	10 - 12 Jahre	1,05 - 1,85	
	13 - 15 Jahre	0,95 - 1,65	
	16 - 17 Jahre	0,85 - 1,60	
Alkalische Phosphatase [U/l] <small>(Heiduk et al. 2009; Thomas 2017, 2022, Kapitel 08,09,12; Stand Oktober 2021; Labor und Diagnose 2008)</small>	< 12 Monate	89 - 370	
	1 - 3 Jahre	91 - 334	
	4 - 6 Jahre	97 - 316	
	7 - 11 Jahre	110 - 316	120 - 340
	13 - 17 Jahre	75 - 363	49 - 328
Aldosteron [ng/dl]	< 12 Monate	6,9 - 55,2	
	1 - 2 Jahre	6,1 - 49,5	

(Bergmeyer 1995; Thomas 2017, 2022, Kapitel 08,09,12; Stand Oktober 2021; Labor und Diagnose 2008)	2 - 6 Jahre	4,0 - 27,1
	6 - 14 Jahre	3,1 - 14,8
Renin [pg/ml] (Thomas 2017, 2022, Kapitel 08,09,12; Stand Oktober 2021; Labor und Diagnose 2008)	1 - 6 Jahre	6,3 - 149
	7 - 12 Jahre	5,5 - 110
	13 - 17 Jahre	3,3 - 61

Tabelle 7: Normwerte Serum für Kinder und Jugendliche

Normwerte für Parameter der Blutgasanalyse

Da die Blutgasanalyse nicht vom Zentrallabor durchgeführt werden, werden hierbei die Normwerte aus der Literatur übernommen.

Parameter [Einheit]	Normwert Weiblich	Normwerte Männlich
Standardbikarbonat [mmol/l]	22 - 26	

Tabelle 8: Normwert für Parameter der Blutgasanalyse

Normwerte für Parameter der Urinanalyse

Parameter [Einheit]	Normwert Weiblich	Normwerte Männlich
Volumen [ml]	900 - 1500	
Diurese [ml/kgKG/h] ^(Dötsch und Weber 2017, S. 318)	0,5 - 4	
Osmolalität [mosmol/kg]	50 - 1200	
Kreatinin-Tagesausscheidung [g/d]	0,72 - 1,51	0,98 - 2,2
Prostaglandin E ₂ [ng/h/1,73m ²]	4 - 27	
Natrium-Tagesausscheidung [mmol/ d]	40 - 300	
Kalium-Tagesausscheidung [mmol/d]	30 - 100	
Calcium-Tagesausscheidung [mmol/d]	< 6,2	2,5 - 8
Albumin- Konzentration [mg/l]	<20	
Albumin-Tagesausscheidung [mg/d]	<30	
Protein-Konzentration [g/l]	<0,05	
Protein-Tagesausscheidung [g/d]	<0,15	

Tabelle 9: Normwert für Parameter der Urinanalyse

Für einige Parameter gelten andere Referenzwerte für Kinder und Jugendliche.

Parameter [Einheit]	Alter	Normwert ♀	Normwert ♂
Urin-Sekretion [ml/24 h] <small>(Bartmann et al. 2018, S. 117)</small>	6 - 12 Monate	400 - 500	
	1 - 3 Jahre	500 - 600	
	3 - 5 Jahre	600 - 700	
	7 - 9 Jahre	650 - 1000	
	13 - 14 Jahre	800 - 1400	

Tabelle 10: Normwerte der Urinanalyse für Kinder und Jugendliche

Für die Diurese werden die Normwerte aus dem Lehrbuch „Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ von Dötsch und Weber entnommen ^(Dötsch und Weber 2017, S. 318): Ab dem 2. Lebensmonat gilt demnach der Normwert von 0,5 - 4 ml/kgKG/h, eine Diurese von > 4 ml/kg KG/h wird dort als Polyurie bezeichnet, <0,5 ml/kg KG/h als Oligurie und <0,2 ml/kgKG/h als Anurie.

2.8. Statistik

Die Erfassung und Strukturierung der Daten aus den vorliegenden Akten des Universitätsklinikums Marburg, erfolgte mittels Microsoft Excel. Die anschließende statistische Auswertung wurde mithilfe der Statistiksoftware R Studio durchgeführt.

In Kapitel 3 „Ergebnisse“ wurden die erhobenen Daten statistisch deskriptiv ausgewertet und grafisch aufgearbeitet. Unter den Punkten 3.2.3. „Parameter der Nierenfunktion“, 3.2.4. „Serumwerte“, sowie 3.2.5. „Werte des Sammelurins“ finden sich die Darstellungen der Mittelwerte und der Standardabweichungen im longitudinalen Verlauf, je in Form eines Plot of Means. Zu beachten ist hierbei, dass nicht in jedem Jahr bei jeder Patientin und jedem Patienten eine Follow-Up Untersuchung durchgeführt wurde. Die Anzahl der fehlenden Daten pro Altersgruppe ist den Tabellen unter Spalte „NA“ im Anhang zu entnehmen.

Sowohl bei den Haupt- als auch bei den Nebenzielgrößen handelt es sich um verhältnisskalierte, stetige Merkmale.

Zum einen wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt, welche die Korrelation zwischen der Indometacindosis und der glomerulären Filtrationsrate sowie der Proteinurie betrachteten.

Zum anderen ist eines der Hauptziele dieser Dissertation, die Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion von Kindern mit Bartter-Syndrom, welche zumindest zeitweilig mit einem

Cyclooxygenase-Inhibitor therapiert wurden. Es gilt zu beurteilen, ob sich die Nierenfunktion bis in das Erwachsenenalter signifikant gegenüber der Normalbevölkerung verschlechtert. Zu diesem Zweck wurde ein t-Test durchgeführt. Da die Nullhypothese eindeutig formuliert sein sollte, wird H_0 dahingehend definiert, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Nierenfunktion der Normalbevölkerung und Menschen mit Bartter-Syndrom unter Cyclooxygenase-Inhibitor Therapie gibt. Dementsprechend resultiert daraus die Alternativhypothese, dass es zwischen diesen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied gibt.

H_0 : Menschen mit Bartter-Syndrom, welche langfristig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (meist Indometacin) therapiert wurden, haben keine schlechtere Nierenfunktion als die Normalbevölkerung.

$$H_0: GFR_{BS} = GFR_{Norm}$$

H_1 : Menschen mit Bartter-Syndrom, welche langfristig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (meist Indometacin) therapiert wurden, haben eine schlechtere Nierenfunktion als die Normalbevölkerung.

$$H_1: GFR_{BS} \neq GFR_{Norm}$$

GFR_{BS} = glomeruläre Filtrationsrate der Menschen mit Bartter-Syndrom unter zeitweiliger Therapie mittels Cyclooxygenase-Inhibitors; GFR_{Norm} = Normwerte für glomeruläre Filtrationsrate von Menschen der gleichen Altersgruppe

Die Formulierung „langfristige Gabe“ ist definiert als eine Gabe über mindestens ein Jahr (ein Follow-Up), da eine genauere Analyse der Therapiezeiträume bei der retrospektiven und rektropektiven Datenauswertung nicht möglich war. Es handelt sich bei 22 der Patienten um Indometacin, bei einem Patienten wurde jedoch nach Datenlage ausschließlich ein Coxib verwendet, weshalb die Einschränkung in der Hypothesenformulierung notwendig wurde.

Die Prüfung des Schädigungsgrades der Niere wird durch den Grad der Proteinurie bestimmt. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate berechnet.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Es wurde im Zusammenhang mit dieser Dissertation eine kostenlose statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik der Universität Marburg in Anspruch genommen.

Außerdem erfolgte die statistische Beratung durch Prof. Dr. Birke der Universität Bayreuth.

2.9. Ethik

Es wurde die Projektskizze der Dissertation mit der Fragestellung, ob eine formale Befassung der Ethikkommission im Rahmen diesen Studiendesigns notwendig ist. Wie in Anhang 8.2. nachzulesen, ist bei retrospektiver Betrachtung der retroektiv erhobenen Daten aus bereits bestehenden Akten keine offizielle Betrachtung durch die Ethikkommission notwendig.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Patientinnen und Patienten

3.1.1. Gestationsalter bei Geburt

Von n=17 Patientinnen und Patienten war das Gestationsalter bei Geburt aus den vorliegenden Sekundärdaten ersichtlich. Bei 6 Erkrankten konnte diese Information nicht eruiert werden. Dabei handelt es sich vor allem um Kinder, die sich erst zu einem späteren Zeitpunkt in die Betreuung des Universitätsklinikums Marburg begaben. Die früheste Geburt erfolgte im Gestationsalter von 28 SSW. Nur ein Patient wurde nicht im Bereich der Frühgeburtlichkeit entbunden (41 SSW, vgl. Abb. 3). Im Median ergibt sich ein Gestationsalter bei Geburt von 33 SSW, welches sich nur marginal von dem Mittelwert mit $32,76 \pm 3,33$ Wochen unterscheidet.

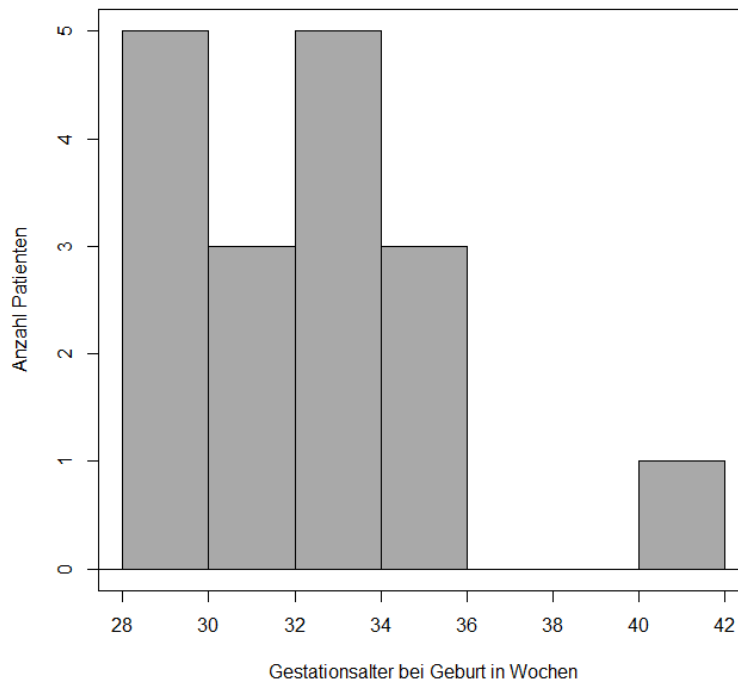


Abbildung 3: Verteilung der Geburtsalter in Wochen

3.1.2. Geburtsgewicht

Von den 23 Patientinnen und Patienten konnte das Geburtsgewicht von n=17 ermittelt werden. Das Minimum beträgt 1030 g, das Maximum 4400g. Im Median, welcher robuster gegen die linksgipflige Verteilung der Werte ist (vgl. Abb. 4), liegt das Geburtsgewicht bei 1815 g. Entsprechend höher ist der Mittelwert von 1967 ± 922 g.

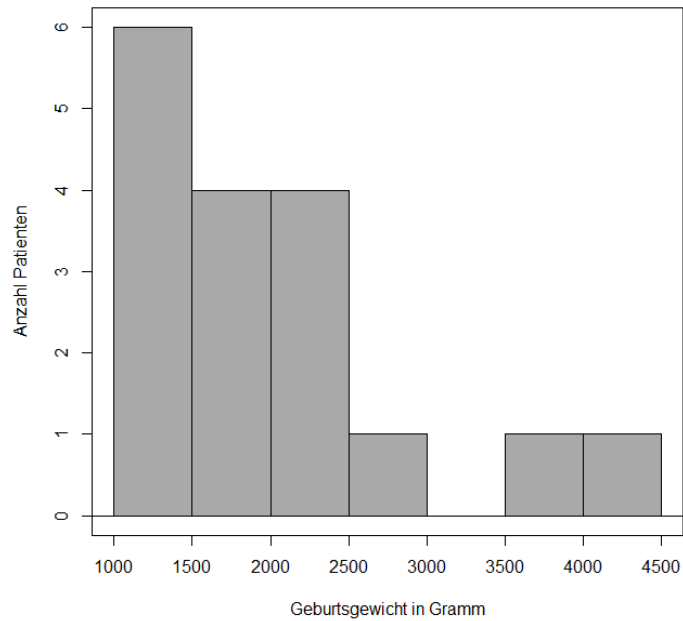


Abbildung 4: Verteilung Geburtsgewicht in Gramm

Da es sich bei dem größten Teil der Erkrankten um Frühgeburten handelt, werden zusätzlich die Perzentilen, angepasst an das Gestationsalter bei Geburt, dargestellt. Die Berechnung der Perzentilen erfolgte mithilfe des Ped(z) Perzentilenrechners, basierend auf dem Review von Fenton et al. (Fenton und Kim 2013). Dabei ergibt sich folgende Verteilung, dargestellt mithilfe eines Dot Plot:

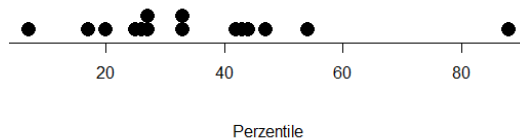


Abbildung 5: Dot Plot der Perzentilen des Geburtsgewichtes

Auch nach Korrektur bezüglich der Frühgeburlichkeit, liegt das Geburtsgewicht der Patientinnen und Patienten zum Großteil unterhalb der 50. Perzentile.

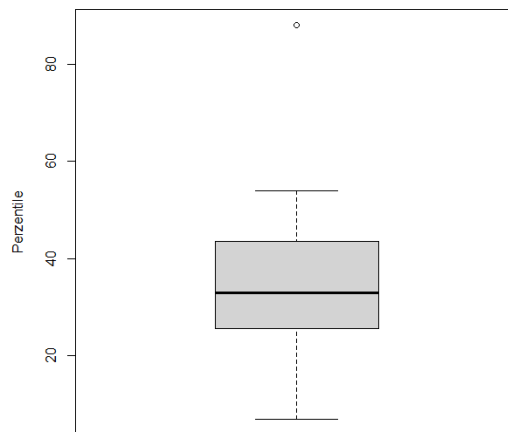


Abbildung 6: Box Plot der Perzentilen des Geburtsgewichtes

3.1.3. Alter bei Diagnosestellung

Bei 9 der Erkrankten wurde die Diagnose innerhalb der ersten zwei Lebensjahre gestellt, entweder direkt nach der Geburt oder im Verlauf aufgrund einer aufgetretenen Elektrolytverschiebung, beziehungsweise einer Polyurie. Der späteste Diagnosezeitpunkt war mit 8 Jahren, sodass sich ein Median von 1 Jahr als Alter bei Diagnosestellung ergibt.

Der Diagnosezeitpunkt von 7 Erkrankten war aus den vorliegenden Akten nicht ersichtlich.

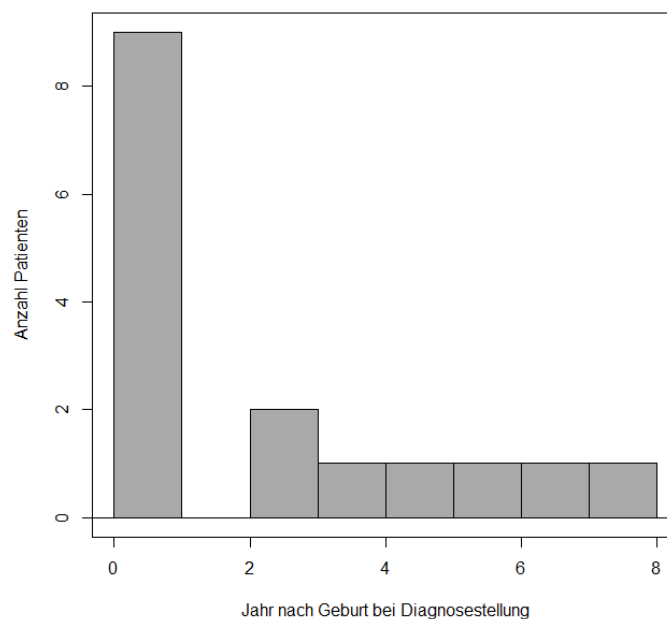


Abbildung 7: Verteilung Jahre nach Geburt bei Diagnosestellung

3.2. Longitudinale Betrachtungen im Follow-Up

Da es sich um eine Longitudinalbetrachtung der jeweiligen Werte handelt, wird auf die Auflistung aller Mittelwerte, inklusive Standardabweichung, bezüglich jeder Altersgruppe im entsprechenden Abschnitt verzichtet. Es wird deshalb darauf zurückgegriffen, die große Menge an Daten im Langzeitverlauf grafisch mittels eines Plot of Means darzustellen. Neben den Mittelwerten der jeweiligen Altersstufe ist die Standardabweichung eingefügt. Für eine detaillierte Auflistung aller Mittelwerte sowie der Standardabweichung, Median und den Minima und Maxima der jeweiligen Altersstufe wird auf die jeweilige Tabelle im Anhang verwiesen.

3.2.1. Medikamente

3.2.1.1. Indometacin: Dosis

Alle Patientinnen und Patienten dieser Studie wurden mindestens zeitweise mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor behandelt. Von den 23 Erkrankten des Patientenkollektivs erhielten 15 eine Therapie ausschließlich mit Indometacin. Bei vier Erkrankten wurde die Medikation im Verlauf auf den COX2 Hemmer Celecoxib umgestellt. Eine dieser Patientinnen wurde nach den erhobenen Sekundärdaten ausschließlich mit Celecoxib als COX2-Inhibitor therapiert. Eine Patientin wurde zwischenzeitlich probeweise mittels Rofecoxib (ebenfalls ein COX2-Inhibitor) therapiert, jedoch wurde nach einem Jahr zur ursprünglichen Therapie mit Indometacin zurückgekehrt. Eine weitere Patientin blieb nach der Umstellung auf Rofecoxib bei diesem Medikament. Bei einer Patientin wurde die ursprünglich initiierte Therapie mit Nimesulid auf Indometacin umgestellt.

In Tabelle 11 sind die verfügbaren Daten der ersten 20 Lebensjahre aufgelistet. Hier zusammenfassend dargestellt, ist die Anzahl der Erkrankten, die pro Lebensjahr mittels Indometacin therapiert wurden. Es ist zu beachten, dass aus den vorliegenden Sekundärdaten nicht ersichtlich war, ob die Personen in den Jahren, in denen kein Follow-Up erfolgte, ebenfalls unter Therapie standen. Es kann daher nicht der Umkehrschluss gezogen werden, dass die nicht genannten der 23 Personen in diesem Alter nicht unter Therapie standen.

Alter [Jahre]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Erkrankte unter Therapie	6	7	8	8	11	12	14	13	12	13
Alter [Jahre]	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Erkrankte unter Therapie	12	12	8	11	8	10	6	7	6	6

Tabelle 11: Anzahl Erkrankter pro Alterskohorte unter Indometacintherapie

In der folgenden Abbildung ist die Anzahl derjenigen Kinder, bei denen eine Therapie mittels Indometacin aus den Akten ersichtlich war (Säule 2), aufgetragen gegen die Anzahl derer pro Alter, welche keine Therapie mittels COX-Inhibitoren bekamen (Säule 1) und denen, welche mittels eines anderen COX-Inhibitors therapiert wurden (Säule 3). Bei den eingesetzten COX-Hemmern abgesehen von Indometacin, handelt es sich, wie oben beschrieben, meist um Rofecoxib, in einigen Fällen auch um Celecoxib oder Nimesulid. Anhand von Abbildung 8 kann man jedoch festmachen, dass es sich in den meisten Fällen um eine Therapie mit Indometacin handelt.

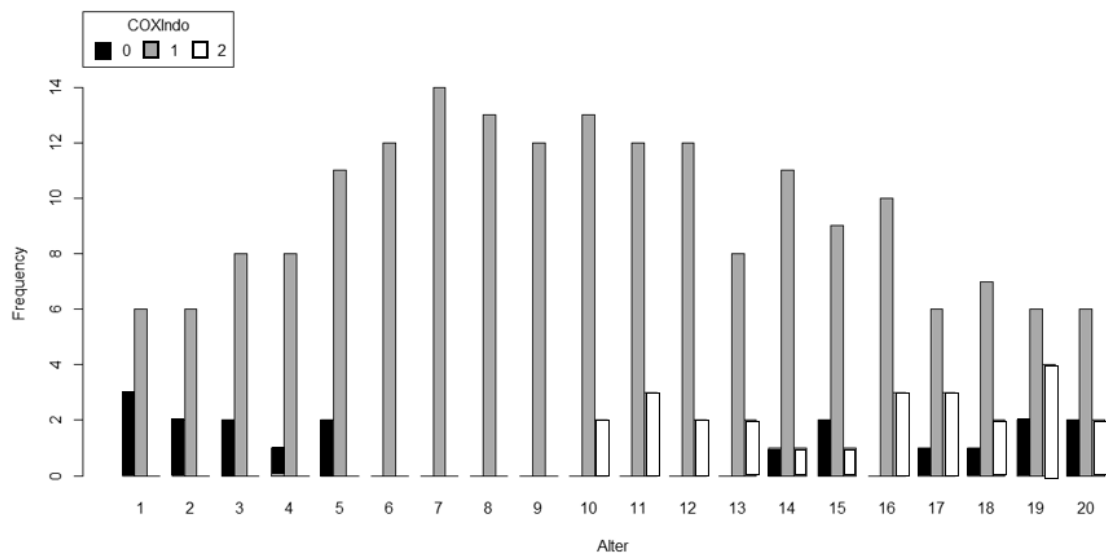


Abbildung 8: Anzahl Erkrankter unter Therapie mittels verschiedener COX-Inhibitoren

Abbildung 9 zeigt im Verlauf, dass die verabreichte Tagesdosis mit steigendem Alter eine Tendenz zu niedrigeren verschriebenen Dosen, bezogen auf das Körpergewicht, aufweist. Insgesamt bewegen sich die Mittelwerte aller Jahrgänge im Bereich zwischen 1,2 mg/ kg Körpergewicht als kleinstem Mittelwert in der Altersgruppe 19 Jahre und dem höchsten Mittelwert von 2,37 mg/kg Körpergewicht bei 7 Jahren.

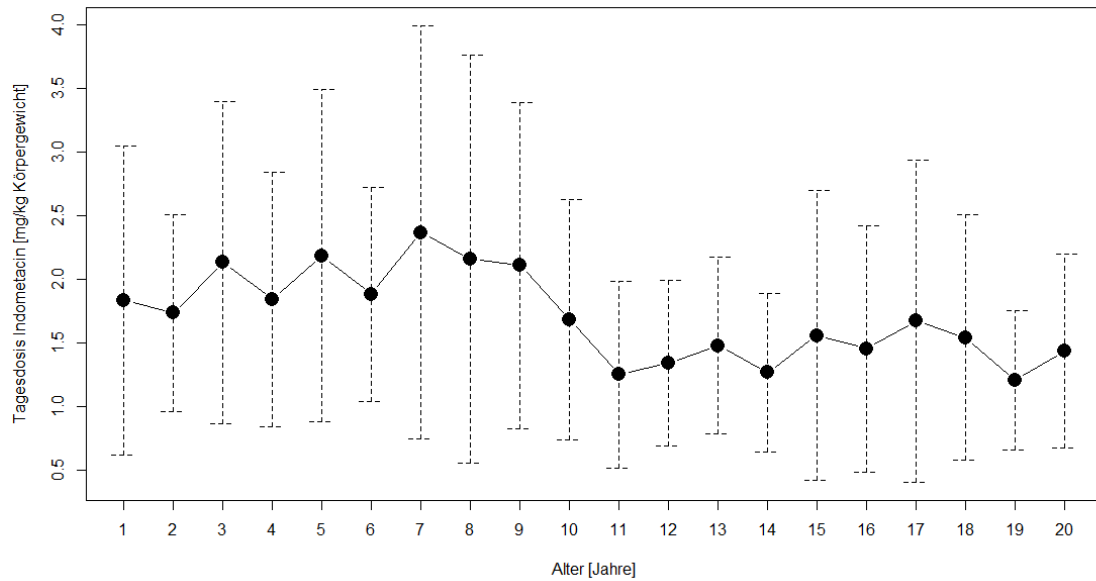


Abbildung 9: Verlauf der Mittelwerte der Tagesdosis Indometacin

3.2.1.2. Indometacin: Serumspiegel

Dargestellt ist der Verlauf der Mittelwerte der Serumspiegel von Indometacin in Nanogramm/Milliliter. Eingezeichnet ist außerdem die Standardabweichung. Der Mittelwert variiert dabei von minimal 606 ng/ml im Alter von 3 Jahren, bis hin zum maximalen Mittelwert von 1453 ng/ml im Alter von 16 Jahren. In einigen Altersgruppen ergibt sich eine sehr große Standardabweichung durch die große Diskrepanz zwischen sehr kleinen Minimal- und sehr großen Maximalwerten.

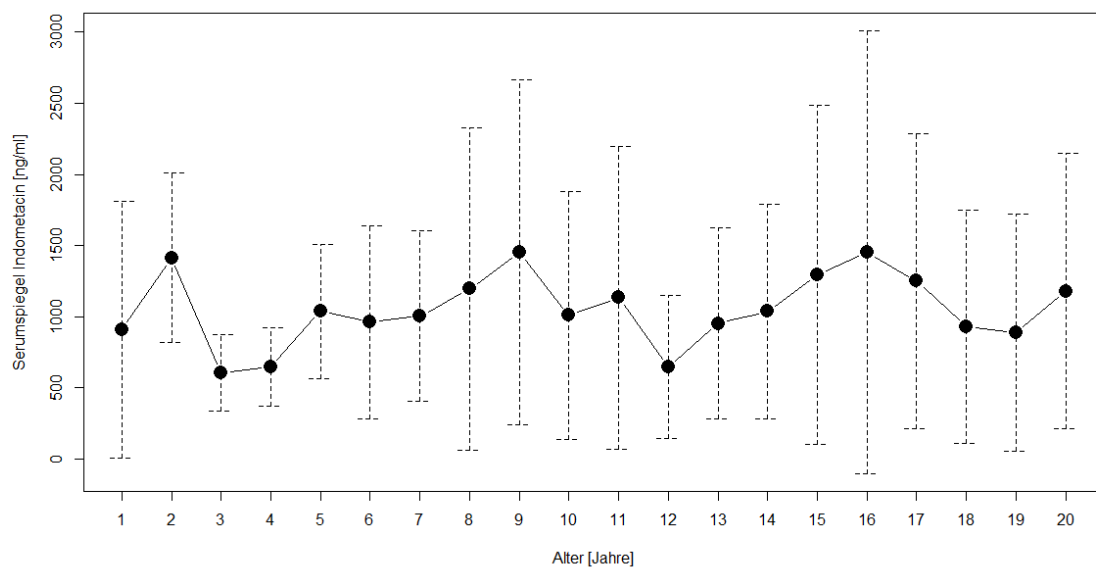


Abbildung 10: Verlauf der Mittelwerte des Serumspiegels von Indometacin

3.2.1.3. Weitere Medikamente

Es werden im Folgenden nur Medikamente beschrieben, welche -zumindest zeitweilig- von mindestens zwei Erkrankten eingenommen wurden. 20 der Patientinnen und Patienten nahmen mindestens zeitweilig eine medikamentöse Kalium-Substitution ein. Acht wurden mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton therapiert, sechs erhielten eine Substitution mit Vitamin D. Jeweils vier erhielten eine Substitution mit Magnesium und NaCl. Eine Eisensubstitution war bei drei Erkrankten notwendig und jeweils zwei erhielten einen Betablocker, Eplerenon, Omeprazol, Ramipril oder eine Therapie mit Wachstumshormonen.

3.2.2. Parameter der körperlichen Untersuchung

3.2.2.1. Körpergröße und BMI

Da es sich bei den erhobenen Werten um Sekundärdaten handelt und bei vielen Untersuchungszeitpunkten keine Erhebung der Körperlänge und des Gewichtes dokumentiert war, kann in diesem Fall keine valide Aussage im Bezug zum longitudinalen Verlauf getroffen werden. Aus diesem Grund wird darauf zurückgegriffen, die Größe zu Abschluss des Längenwachstums darzustellen. Als Cut-Off wird der Abschluss des Längenwachstums mit Vollendung des 19. Lebensjahres angenommen. Unter dieser Voraussetzung ergibt sich folgende Verteilung der Körpergrößen nach Abschluss des Längenwachstums:

Bei weiblichen Patientinnen liegt das Minimum der Körperlänge bei 146,5 cm und einem Maximum von 169 cm. Es ergibt sich ein Median von 154 cm und ein ähnlicher Mittelwert von $156,24 \pm 7,54$ cm. Bei zwei der Mädchen ist die Körpergröße nach Abschluss des Längenwachstums nicht bekannt.

Bei den Jungen liegt der minimale Wert bei 165 cm und der maximale Wert bei 190 cm. Daraus ergibt sich der Median von 175,5 cm und der sehr ähnliche Mittelwert von 175,23 cm mit einer Standardabweichung von 8,22 cm. Auch in dieser Gruppe ist von 2 Patienten die Größe nach abgeschlossenem Wachstum nicht ersichtlich.

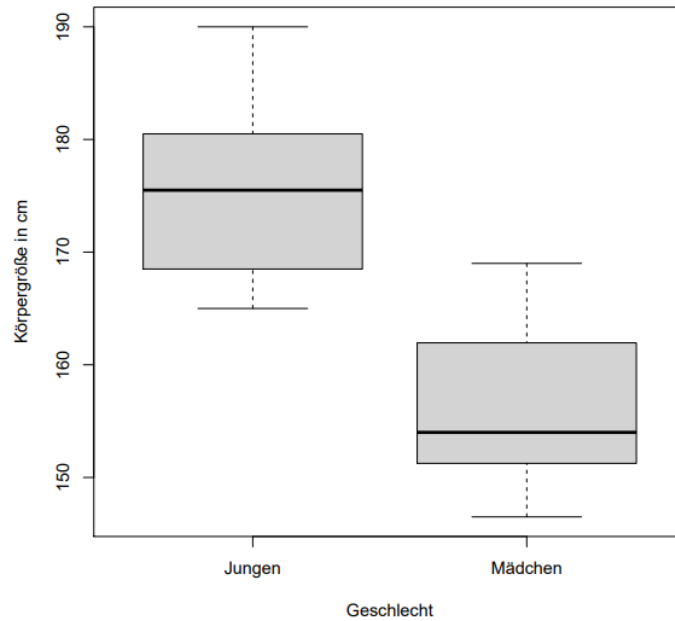


Abbildung 11: Körpergröße nach Abschluss des Längenwachstums

Auch kann der Body Mass Index (BMI) nicht im longitudinalen Verlauf im Sinne einer Zuordnung zu Perzentilen betrachtet werden, da das Körpergewicht pro Altersgruppe zu selten aus den Akten ersichtlich war, um eine valide Aussage zur Perzentilen-Gerechtigkeit zu treffen. Deshalb wird zum Zeitpunkt der Messung, für die Länge nach abgeschlossenem Längenwachstum, dasjenige Gewicht zur Ermittlung des BMI verwendet, welches am nächsten am Zeitpunkt der Längenmessung liegt, sofern die beiden Messungen nicht zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wurden.

Gruppiert nach Geschlechtern ergeben sich folgende Werte:

Bei den Mädchen liegt der minimale BMI bei $18,05 \text{ kg/m}^2$, der maximale Wert bei $35,71 \text{ kg/m}^2$. Daraus ergibt sich ein Median von $22,53 \text{ kg/m}^2$ sowie ein Mittelwert von $23,75 \pm 5,82 \text{ kg/m}^2$.

Bei den Jungen ergibt sich ein Minimum von $18,01 \text{ kg/m}^2$ und ein Maximum von $34,51 \text{ kg/m}^2$. Damit liegt der Median bei $21,85 \text{ kg/m}^2$ und der Mittelwert bei $22,6 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $4,7 \text{ kg/m}^2$.

In beiden Gruppen ist der BMI von jeweils 2 Patienten, nach abgeschlossenem Längenwachstum, aus den vorliegenden Daten nicht ermittelbar.

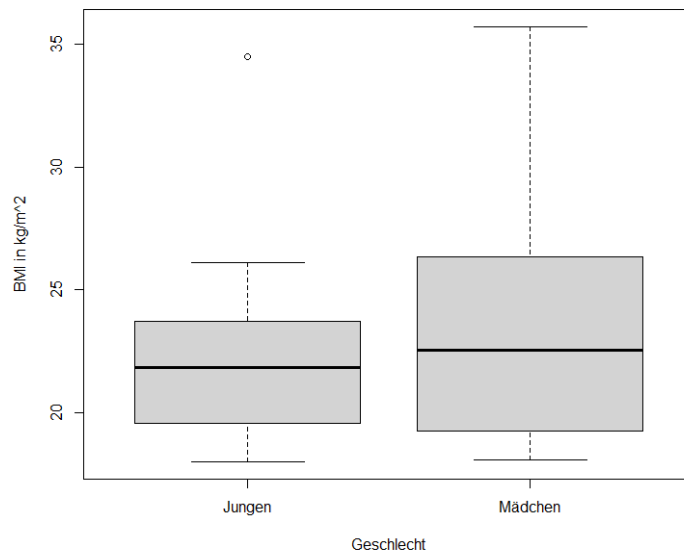


Abbildung 12: Body Mass Index nach Abschluss des Längenwachstums

3.2.2.2. Blutdruck

Als Referenzwerte werden die Ergebnisse der KiGGS-Studie des Robert-Koch-Institutes und deren Aufarbeitung durch Neuhauser et al. verwendet ^(Robert Koch-Institut; Neuhauser et al. 2011).

Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom leiden häufig unter Wachstumsretardierungen, weshalb der Blutdruck in Abhängigkeit der Körpergröße in grafischer Form aufgearbeitet wird (vgl. Abbildung 13 und 14). Für eine bessere Übersicht der grafischen Aufarbeitung wird die Körperlänge in Zentimetern jeweils auf ein Vielfaches von 5 gerundet.

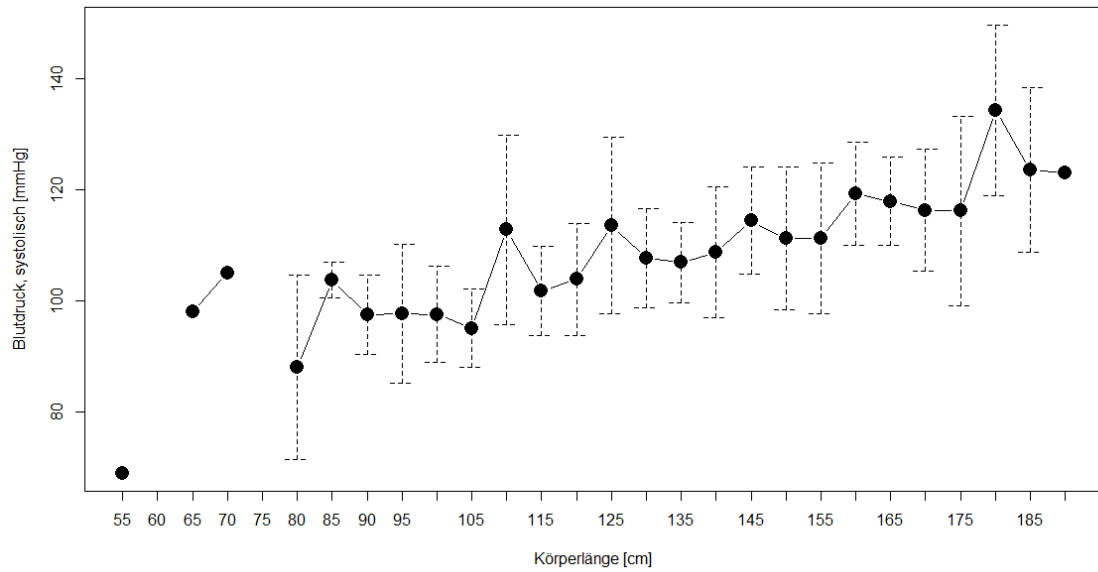


Abbildung 13: Longitudinale Betrachtung der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks

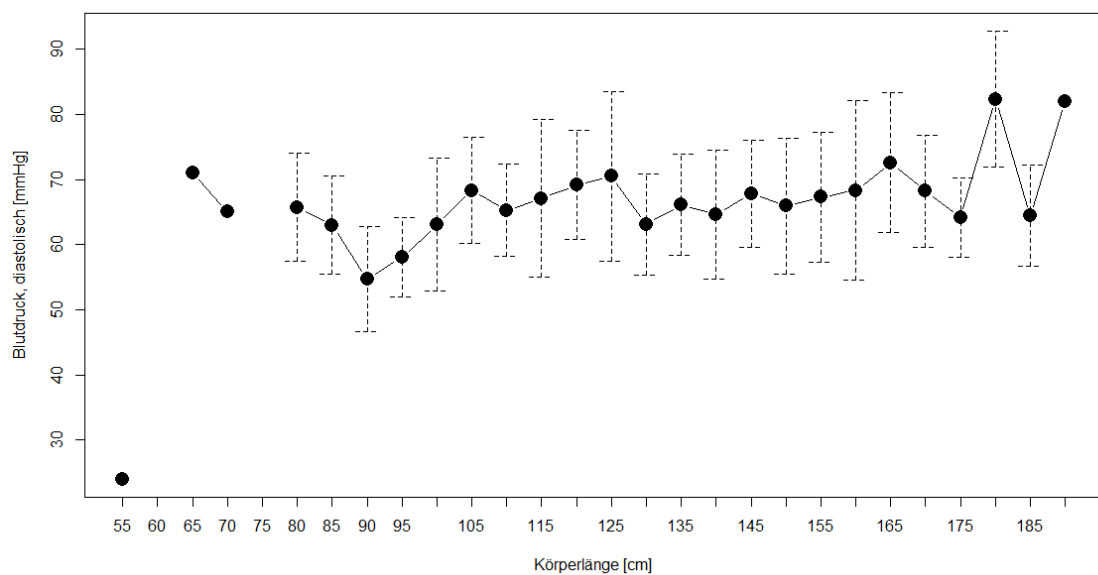


Abbildung 14: Longitudinale Betrachtung der Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks

Erwartungsgemäß steigen sowohl Mittelwerte des systolischen als auch die des diastolischen Blutdruckes mit zunehmendem Alter an. Da der Blutdruck stark von Wachstum, Alter und Geschlecht abhängig ist, werden die Mittelwerte, getrennt nach Geschlechtern, jeweils mit den mittleren Normwerten, entsprechend dem Median, verglichen. Anhand der Abbildungen 15 und 16 erkennt man ebenfalls, dass die Mittelwerte des jeweiligen systolischen sowie diastolischen Blutdruckes den mittleren Normwerten sehr ähnlich sind.

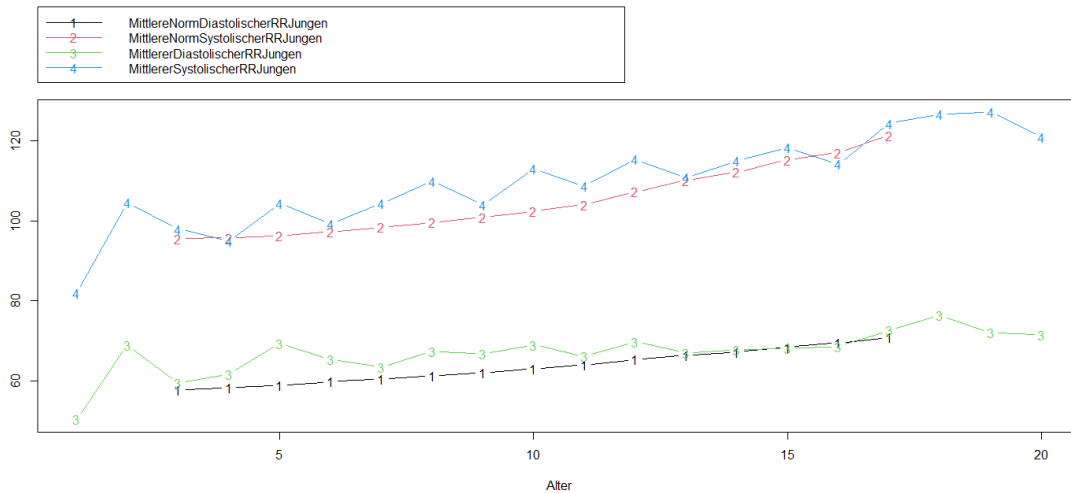


Abbildung 15: Vergleich Mittelwerte des Blutdruckes mit mittleren Normwerten (männlich)

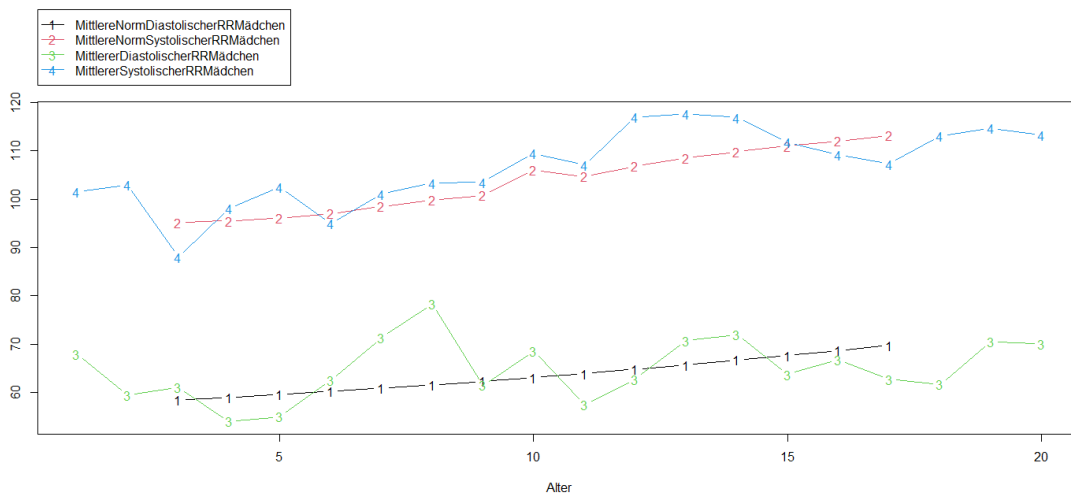


Abbildung 16: Vergleich Mittelwerte des Blutdruckes mit mittleren Normwerten (weiblich)

3.2.3. Parameter der Nierenfunktion

Im Folgenden werden die Parameter der Nierenfunktion im Langzeitverlauf beschrieben. Betrachtet wird das Serumkreatinin als Surrogatmerkmal für die glomeruläre Filtrationsrate sowie eine Proteinurie als Zeichen der Nierenschädigung.

3.2.3.1. Serum - Kreatinin

Kreatinin wird als Surrogatmerkmal zur Errechnung der glomerulären Filtrationsrate herangezogen und ist damit ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Das Zentrallabor am Universitätsklinikum Marburg gibt als Normwerte für weibliche Patientinnen einen Bereich von 0,51 - 0,95 mg/dl sowie von 0,67 - 1,17 mg/dl für männliche Patienten an. Dieser Wertebereich gilt für Erwachsene; für Kinder müssen andere Normgrenzen herangezogen werden (vgl. Kapitel 2.7.).

Wie im Kurvenverlauf von Abbildung 17 deutlich abzulesen ist, steigt der Kreatininwert im Serum mit zunehmendem Alter kontinuierlich an, was auch anhand der Normwerte in Abbildungen 18 und 19 ersichtlich ist. Insgesamt betrachtet, überschreitet der Mittelwert in den Altersgruppen 18 und 20 mit jeweils $0,97 \pm 0,41$ mg/dl den maximalen Normwert des Zentrallabors für Patientinnen; der männliche wird nicht überschritten. Außerdem zeigt die Abbildung mit zunehmendem Alter eine anwachsende Standardabweichung auf. Der kleinste Mittelwert findet sich in der Gruppe der Zweijährigen mit einem Wert von $0,43 \pm 0,07$ mg/dl.

Der Minimalwert mit 0,29 mg/dl ist sowohl in der Altersstufe der Fünf- sowie der Siebenjährigen zu finden, der Maximalwert für das Kreatinin im Serum mit 1,98 mg/dl in der Altersgruppe 18.

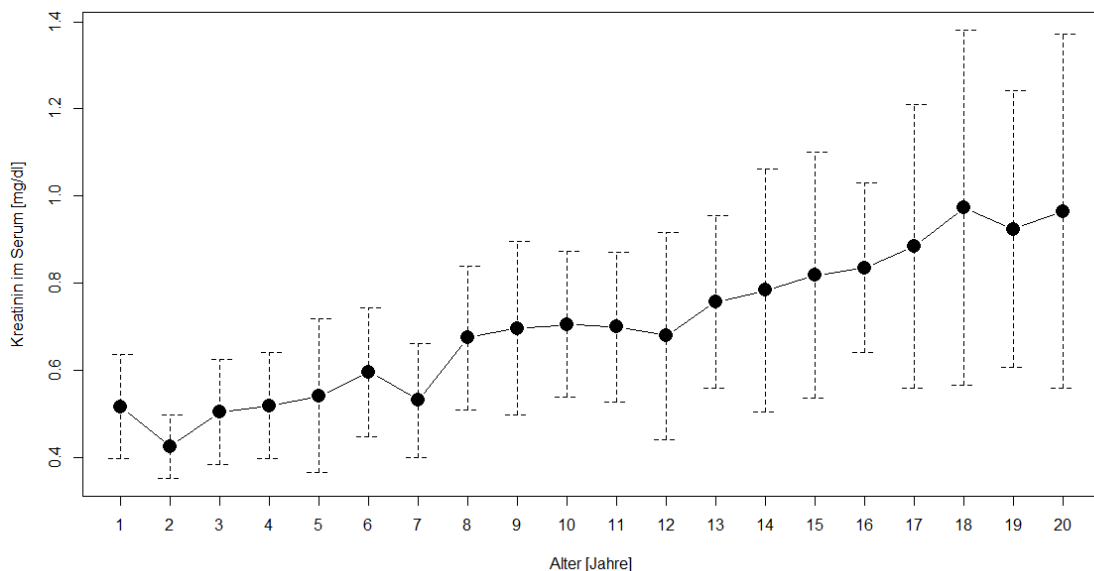


Abbildung 17: Verlauf der Mittelwerte des Kreatinins im Serum

Das Serum-Kreatinin ist unter anderem stark von Alter, Geschlecht, Muskelmasse sowie der Ernährung abhängig (Schwartz et al. 1976). Für einen differenzierten Vergleich des Kreatininwertes mit

altersabhängigen Normwerten, wurden die Mittelwerte der jeweiligen Altersgruppen nach Geschlechtern getrennt, mit errechneten mittleren Normwerten verglichen. Diese wurden bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres nach Schwartz et al. (vgl. Formel 2) berechnet ^(Schwartz et al. 1976), im Erwachsenenalter wurde der mittlere Normwert des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburg herangezogen. Den Abbildungen 18 und 19 ist zu entnehmen, dass in beiden Geschlechtergruppen die Mittelwerte des Serumkreatinins tendenziell leicht oberhalb der mittleren Normwerte zu finden sind.

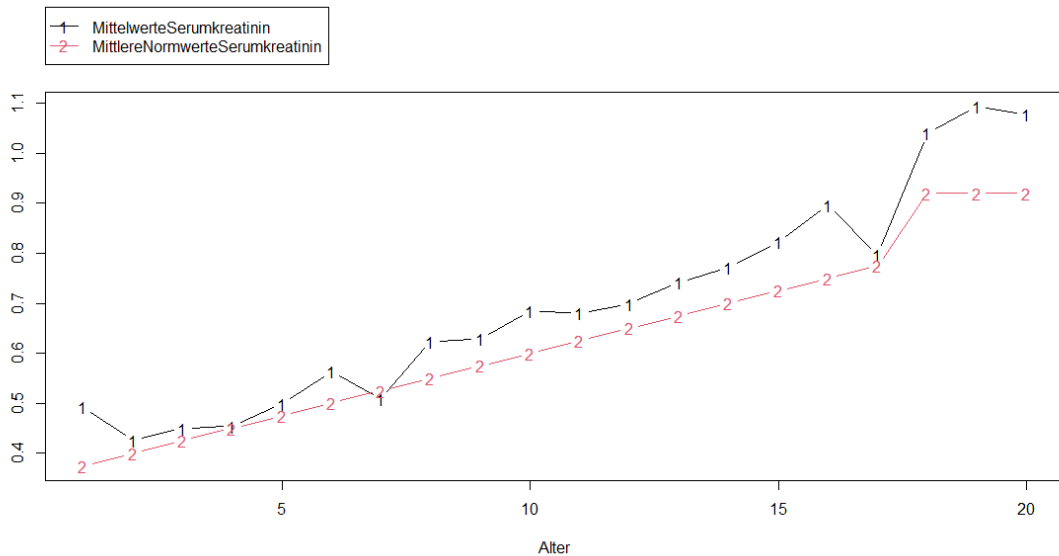


Abbildung 18: Vergleich Mittelwerte des Serumkreatinins mit mittleren Normwerten (männlich)

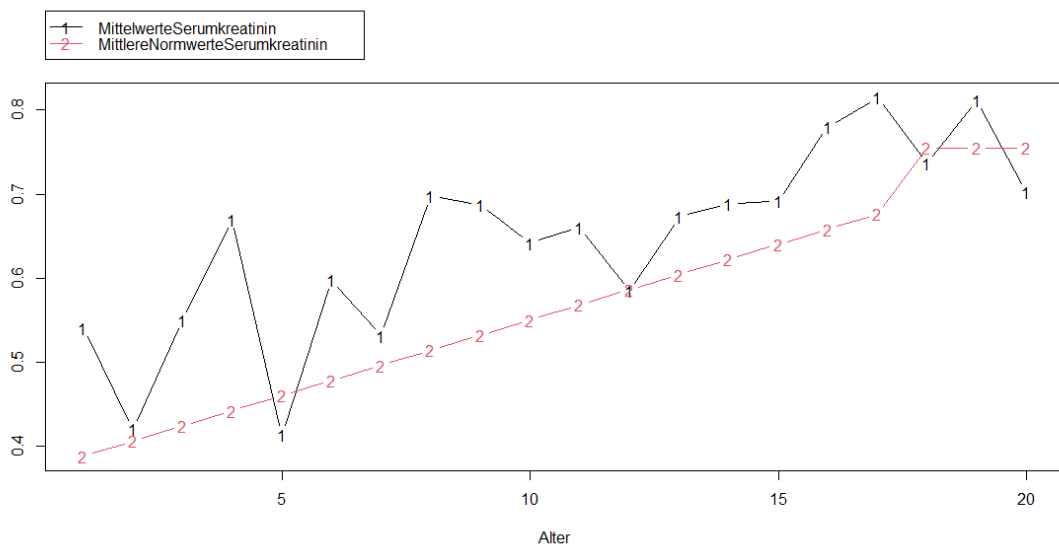


Abbildung 19: Vergleich Mittelwerte des Serumkreatinins mit mittleren Normwerten (weiblich)

3.2.3.2. Glomeruläre Filtrationsrate

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde im Erwachsenenalter nach Levey berechnet (vgl. Formel 3 und 4); im Kindes- und Jugendalter nach der Schwartz-Formel (vgl. Formel 2). Für die Einteilung der Stadien einer chronischen Nierenerkrankung anhand der glomerulären Filtrationsrate wurden die Definitionen der KDIGO herangezogen ^{(Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.)}. Bei Betrachtung aller errechneten Werte über alle Altersstufen hinweg, liegen 36,97% der Werte für die eGFR oberhalb von 90 ml/min/1,73m², 49,76% liegen im Bereich des Stadium 2 nach KDIGO, 11,37% im Stadium 3a und 2,37% im Stadium 3b. Keiner der erhobenen Werte liegt im Stadium 4 oder 5 nach KDIGO.

Auch in der grafischen Ausarbeitung mittels Plot of Means (vgl. Abb. 20), sieht man kein eindeutiges Absinken der Mittelwerte der eGFR über die Zeit.

Im untenstehenden Histogramm (vgl. Abb. 21) ist die Verteilung aller errechneten Werte für die eGFR abzulesen.

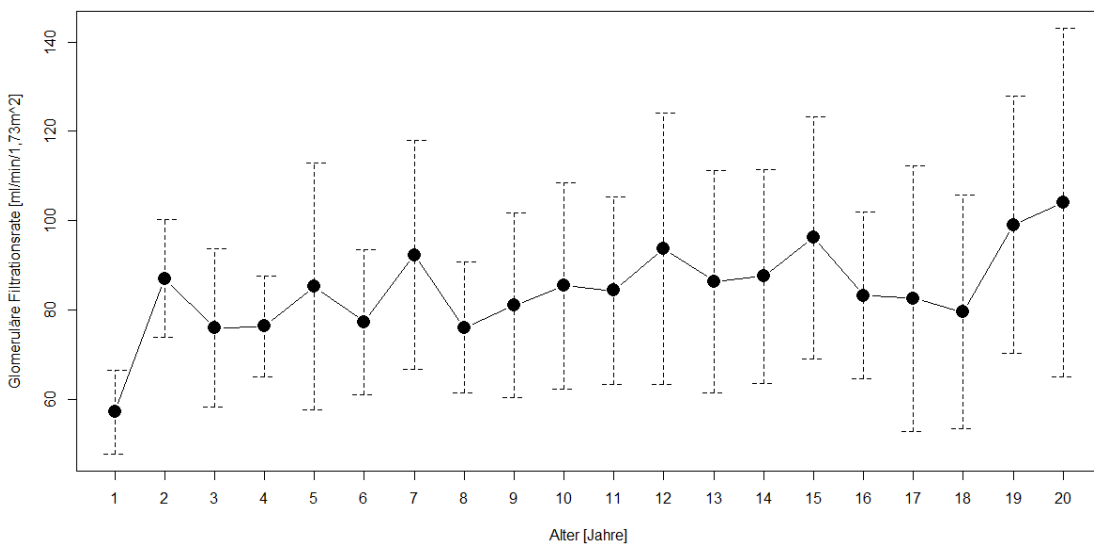


Abbildung 20: Verlauf der Mittelwerte der glomerulären Filtrationsrate

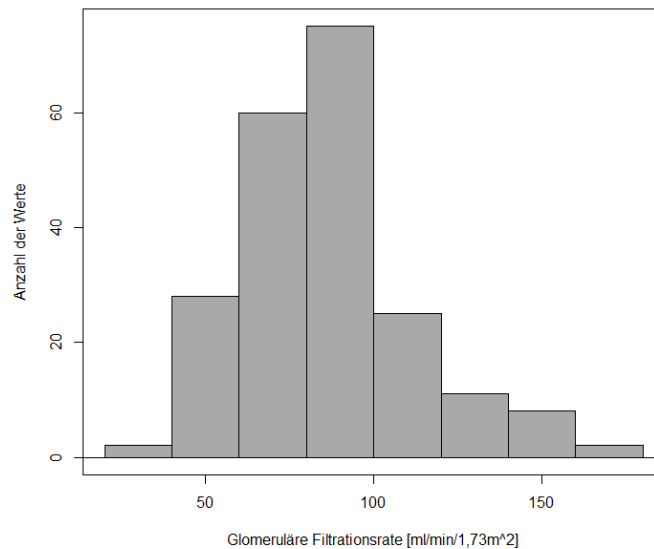


Abbildung 21: Verteilung aller gemessenen Werte der glomerulären Filtrationsrate

Aufgrund der Relevanz der GFR für die Beurteilung der Nierenfunktion, wurde zusätzlich die tabellarische Auswertung aufgenommen. Der Übersichtlichkeit der Tabelle geschuldet, wird auf die Deklaration der Einheiten verzichtet. Das Alter ist in Jahren angegeben. Die Werte für Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung sind in der Einheit der glomerulären Filtrationsrate [ml/min/1,73m²] beschrieben. NA (eng. „not available“) bezeichnet die Anzahl der nicht vorhandenen Daten in dieser Alterskategorie.

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass der Minimalwert in der Altersstufe der Achtzehnjährigen mit einer eGFR von 34,63 ml/min/1,73m² zu finden ist; der Maximalwert mit 173,49 ml/min/1,73m² in Altersstufe 20.

Den kleinsten Mittelwert stellt mit $57,17 \pm 9,31$ ml/min/1,73m² die Altersstufe 1, der größte Mittelwert mit $104 \pm 39,02$ ml/min/1,73m² ist ebenfalls in der Gruppe der Zwanzigjährigen zu finden.

Alter	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	NA
1	43,25	69,46	58,85	57,17	9,31	16
2	70,13	105,83	83,16	87,00	13,18	17
3	47,29	95,84	80,17	76,02	17,70	16
4	58,87	89,67	75,33	76,40	11,27	16
5	38,44	143,13	83,36	85,29	27,69	12
6	50,75	111,81	76,79	77,30	16,16	12
7	68,83	163,78	84,56	92,36	25,62	11
8	49,33	93,28	77,73	76,09	14,64	11
9	40,40	110,98	84,03	81,08	20,71	11
10	47,59	140,31	79,67	85,43	23,14	11
11	48,77	132,36	79,08	84,35	20,94	10
12	46,26	156,56	94,22	93,76	30,34	12
13	54,93	135,91	82,09	86,43	24,86	14
14	45,03	118,94	85,59	87,52	24,00	11
15	45,49	140,88	93,38	96,23	27,10	12
16	53,90	120,84	82,54	83,27	18,63	11
17	40,04	144,13	73,55	82,59	29,76	14
18	34,63	131,53	79,00	79,54	26,14	14
19	46,26	159,23	98,21	99,06	28,82	8
20	46,06	173,49	109,17	104,00	39,02	10

Tabelle 12: Longitudinale Betrachtung der glomerulären Filtrationsrate

Es wurde zudem eine transversale Auswertung der glomerulären Filtrationsraten nach Ende des Kinder- und Jugendalters durchgeführt. Dazu wurde die letzte erhobene eGFR zwischen dem 19. und dem 20. Lebensjahr bewertet. Die eGFR von 20 der 23 Patientinnen und Patienten war in diesem Zeitraum mindestens einmal erhoben worden. Der Minimalwert beträgt 46,06 ml/min/1,73m² in diesen Altersstufen, der Maximalwert 173,49 ml/min/1,73m². Im Mittelwert ergibt sich eine eGFR von 99,51 ± 33,96 ml/min/1,73m² und ein ähnlicher Median von 98,46 ml/min/1,73m². Nichtsdestotrotz zeigt sich eine große Standardabweichung, was in der großen Differenz zwischen sehr großen und kleinen Werten für die eGFR begründet ist. 11 der Patientinnen und Patienten weisen eine eGFR oberhalb von 90 ml/min/1,73m² auf, 8 Erkrankte zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m² und damit ein Stadium 2 und einer der Erkrankten weist eine eGFR zwischen 30 - 44 ml/min/1,73m² und damit ein Stadium 3b auf.

3.2.3.3. Albumin/Kreatinin-Quotient

Neben der glomerulären Filtrationsrate ist der Albumin/Kreatinin-Quotient ein suffizienter Marker für eine bestehende Nierenschädigung. Insbesondere bei diabetischer oder hypertensiver Nephropathie ist er außerdem ein wichtiger prognostischer Marker für kardiovaskuläre Komplikationen der Niereninsuffizienz ^{(Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.)}. Anhand der Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz der KDIGO nach Levin et al., werden drei Grade der Albuminurie unterschieden. Grad A1 beschreibt einen Quotienten unterhalb von 30 mg/g und entspricht dem Normalwert, beziehungsweise einer minimalen Erhöhung. Ein Quotient von 30 - 300 mg/g wird als Grad A2, entsprechend einer mäßigen Erhöhung klassifiziert, gefolgt von Grad A3, einer starken Erhöhung des Quotienten auf über 300 mg/g.

Im vorliegenden Kollektiv konnte über alle Altersgruppen hinweg 129-mal der Albumin/Kreatinin-Quotient ermittelt werden. Mit 56,6 % (73 Messungen) der ermittelten Daten liegt der größte Teil im Bereich unter 30 mg/g, entsprechend Grad A1, 38,8% (50 Messungen) im Grad A2 und nur 4,7% (6 Messungen) oberhalb von 300 mg/g und damit in Grad A3. Wie aus Abbildung 22 ersichtlich, ist der Albumin/Kreatinin-Quotient in den Altersgruppen 2 bis 14 stabil. Ab der Altersgruppe der 15-jährigen nimmt die Standardabweichung zu, was in den auseinanderstrebenden Minima und Maxima der Alterskohorten begründet ist. Bei vielen der Patientinnen und Patienten bleibt der Quotient niedrig, während bei einigen schwerere Schädigungen auftreten, was zu sehr stark erhöhten Werten führt. Der höchste Maximalwert ist in der Altersgruppe der 15-jährigen mit 854,27 mg/g zu finden.

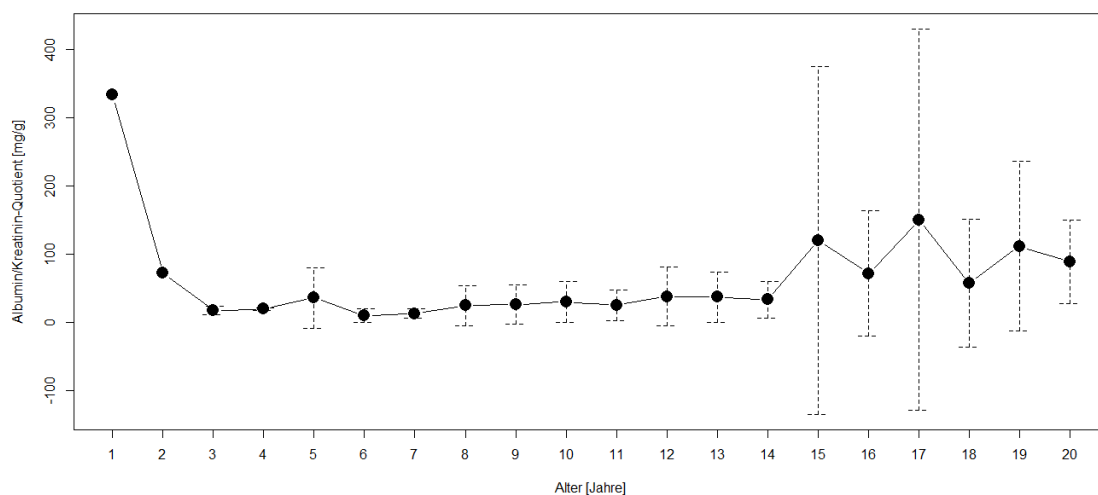


Abbildung 22: Verlauf der Mittelwerte des Albumin/Kreatinin-Quotienten

Es wurde zudem eine transversale Auswertung des Albumin/Kreatinin-Quotienten nach Ende des Kinder- und Jugendalters durchgeführt. Hierzu ist, wie oben beschrieben, der letzte erhobene Wert zwischen dem 19. und dem 20. Lebensjahr gewertet worden. Von 23 Patientinnen und Patienten waren die Quotienten von 17 zu errechnen. Der Minimalwert im Erwachsenenalter liegt bei 5 mg/g, der Maximalwert bei 383,42 mg/g. Eine große Differenz ergibt sich zwischen Median (34,25 mg/g) und Mittelwert ($74,89 \pm 113,26$ mg/g), was, neben der sehr großen Standardabweichung, ein Hinweis auf die weite Streuung der Werte ist.

3.2.3.4. Proteinurie

Die Tagesausscheidung von Protein wurde als Parameter für ein Zeichen der Nierenschädigung herangezogen. Bei intakter Filtrationsbarriere wird beinahe kein Protein über den Urin ausgeschieden, da das quantitativ wichtigste Eiweiß Albumin zu groß ist und deshalb vom glomerulären Harnfilter zurückgehalten wird. Das Zentrallabor weist den Grenzwert der Tagesausscheidung mit 0,15 g Protein aus; höhere Werte werden als pathologisch angesehen. Anhand von Abbildung 23 erkennt man den Anstieg der Tagesausscheidung von Protein mit zunehmendem Alter. Auch sieht man die Zunahme der Standardabweichung, welche insbesondere ab der Altersstufe 15 in den Vordergrund tritt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass einige Erkrankte keine Proteinurie und damit Nierenschädigung zu beklagen haben, einige andere dafür unter eher stärkeren Schädigungen leiden. Ab dem Alter von 9 Jahren liegt in jeder Altersgruppe, mit Ausnahme derer von 10 Jahren, der Mittelwert bei 0,15 g/d oder darüber. Auch die Maximalwerte sind, beginnend mit dem Alter von 6 Jahren, jeweils oberhalb von 0,15 g/d. Der höchste gemessene Wert findet sich in der Gruppe der Achtzehnjährigen mit einer Proteinurie von 1,48 g/d. Der größte Mittelwert mit $0,33 \pm 0,32$ mg/d jedoch in der Altersstufe 17. Über alle Altersgruppen hinweg liegen insgesamt 52% der Werte unterhalb von 0,15 g und 48% darüber.

In der transversalen Betrachtung der Werte im Erwachsenenalter, mit dem zuletzt gemessenen Proteingehalt im Urin pro Tag, weisen von 18 Erkrankten, deren Proteinurie im Erwachsenenalter aus den Akten ersichtlich war, 13 eine Proteinurie $> 0,15$ g/d auf. Der Mittelwert der Proteinurie im Erwachsenenalter liegt mit $0,24 \pm 0,12$ g/d knapp über dem Median von 0,21 g/d. Man erkennt, wie schon in Abb. 23, eine große Spannweite zwischen dem Minimalwert im Erwachsenenalter von 0,08 g/d und dem Maximalwert von 0,47 g/d.

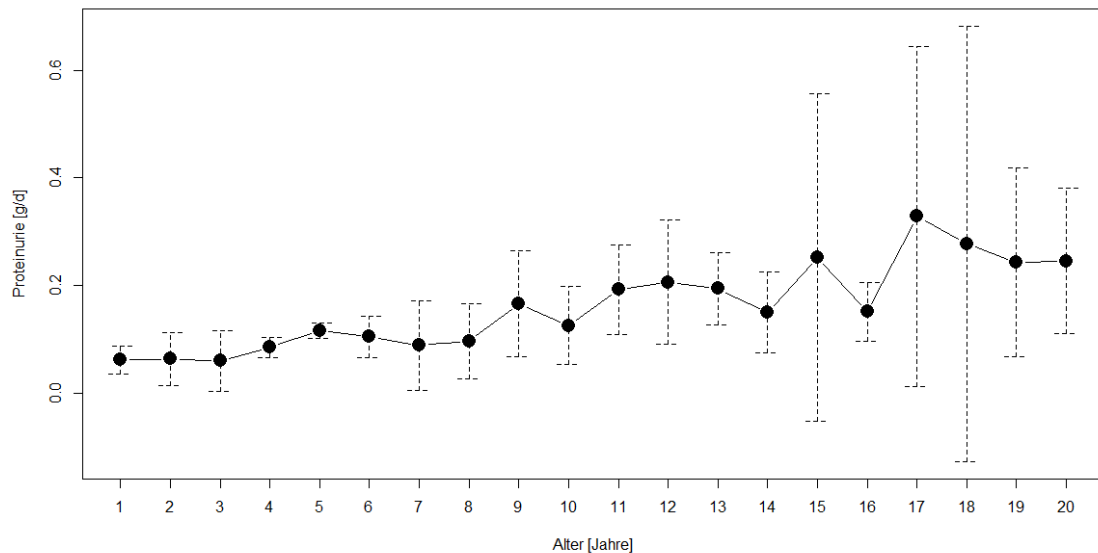


Abbildung 23: Verlauf der Mittelwerte der Proteinurie

3.2.4. Serumwerte

3.2.4.1. Natrium

Unter Beachtung der in Kapitel 2.7 dargestellten Normwerte des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg für das Serumnatrium von 135 - 145 mmol/l, können folgende Aussagen getroffen werden:

In keinem der untersuchten 20 ersten Lebensjahre liegen Median oder Mittelwert außerhalb dieses Normbereichs. Abgesehen von den Altersstufen 1, 2, 5, 6 und 20 gibt es in allen Gruppen Natriumwerte, welche unter dem minimalen Normwert von 135 mmol/l liegen. Auf der anderen Seite zeigen sich nur in den Altersstufen 1, 3, 12 und 16 Werte, welchen den oberen Grenzwert der Norm von 145 mmol/l überschreiten. Insgesamt jedoch liegen sowohl Median als auch der Mittelwert im Range zwischen 138 und 141 mmol/l. Der kleinste Mittelwert ist dabei in der Alterskategorie von 4 Jahren mit $138,2 \pm 2,82$ mmol/l zu finden, der größte in der Kategorie der Einjährigen mit 141 ± 4 mmol/l.

Der Minimalwert aller gemessenen Werte findet sich in der Altersstufe 16 mit 123 mmol/l, in den Messungen der Einjährigen und der Dreijährigen wurden jeweils der Maximalwert aller Altersgruppen von 148 mmol/l bestimmt.

Von allen erhobenen Serumwerten für Natrium, in den Altersgruppen bis einschließlich 20 Jahre liegen, 90,9% innerhalb der Normwerte 135 - 145 mmol/l, 7,6% unterhalb von 135 mmol/l sowie 1,5% oberhalb von 145 mmol/l.

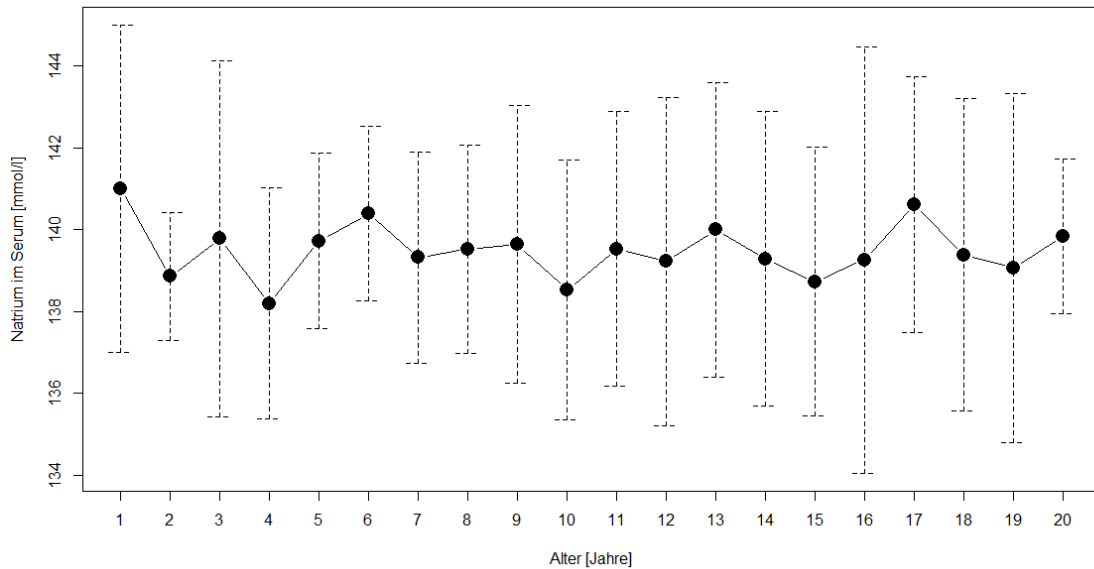


Abbildung 24: Verlauf der Mittelwerte des Natriums im Serum

Es wurden zusätzlich die mittleren Serum-Natriumwerte von Patientinnen und Patienten unterschieden, die keine Therapie mit einem Aldosteron-Antagonisten erhielten, denen der Erkrankten, die mit Spironolacton- und denen, die mit Eplerenon therapiert wurden. Von den insgesamt 264 erhobenen Messungen von Natrium, erfolgten 85,6% ohne Aldosteron-Antagonist-Therapie. Diese Gruppe hatte durchschnittliche Natriumwerte von $139,79 \pm 3,05$ mmol/l. 13,3% der Werte wurden erhoben, während eine Therapie mit Spironolacton bestand. Diese Gruppe hat durchschnittliche Serumwerte von $137,54 \pm 4,35$ mmol/l. Nur 1,1% wurden mit Eplerenon therapiert; diese Gruppe weist durchschnittliche Natriumwerte von $137,67 \pm 3,21$ mmol/l auf.

3.2.4.2. Kalium

Ein Hauptcharakteristikum des Bartter-Syndroms besteht in der ausgeprägten Hypokaliämie, welche durch den tubulären Kalium-Verlust bedingt ist. Zu erwähnen ist bei der folgenden Auswertung, dass - wie in Kapitel 3.2.1.3. nachzulesen - 19 der Patientinnen und Patienten, zumindest zeitweilig, mittels einer oralen Kalium-Substitution behandelt wurden. Nichtsdestotrotz lässt sich anhand der vorliegenden Grafik erkennen, dass die Mittelwerte der Serumkaliumwerte der am Bartter-Syndrom Erkrankten vor allem im niedrigen Bereich angesiedelt sind.

Unter Betrachtung der Normwerte des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburg von 3,5 - 4,6 mmol/l, ist eine Tendenz zur Hypokaliämie zu erkennen. Auch in den absoluten Werten lässt sich dieser Trend erkennen: In den Altersstufen 1, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 und 20 sind sowohl Median als auch Mittelwert der Kaliumserumwerte unterhalb der minimalen Norm

von 3,5 mmol/l. In keiner der Altersstufe überschreiten Mittelwert oder Median den Wert der maximalen Norm von 4,5 mmol/l. Auch in den Minimalwerten ist zu erkennen, dass zum Teil sehr geringe Kaliumwerte festzustellen sind, wobei die meisten der Werte sogar den Wert von 3 mmol/l unterschreiten. Der niedrigste Wert ist mit 1,9 mmol/l bei einem achtzehnjährigen Patienten zu finden, wohingegen der höchste Kaliumwert bei einem Patienten im Alter von 4 Jahren mit 4,89 mmol/l gemessen wurde. Insgesamt kann man im longitudinalen Verlauf mit steigendem Lebensalter eine Tendenz zu sinkenden Mittelwerten für das Serumkalium erkennen.

In Anlehnung an den höchsten Maximalwert in der Alterskategorie von 4 Jahren, ist in dieser Altersgruppe auch der höchste Mittelwert mit $3,95 \pm 0,61$ mmol/l zu finden. Der kleinste Mittelwert ist hingegen mit $3,14 \pm 0,45$ mmol/l in der Altersgruppe von 20 Jahren ermittelt.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der ersten 20 Lebensjahre liegen 54,4 % der Werte unterhalb der minimalen Norm von 3,5 mmol/l, 44,5% innerhalb der Norm von 3,5 - 4,6 mmol/l und 1,1% darüber.

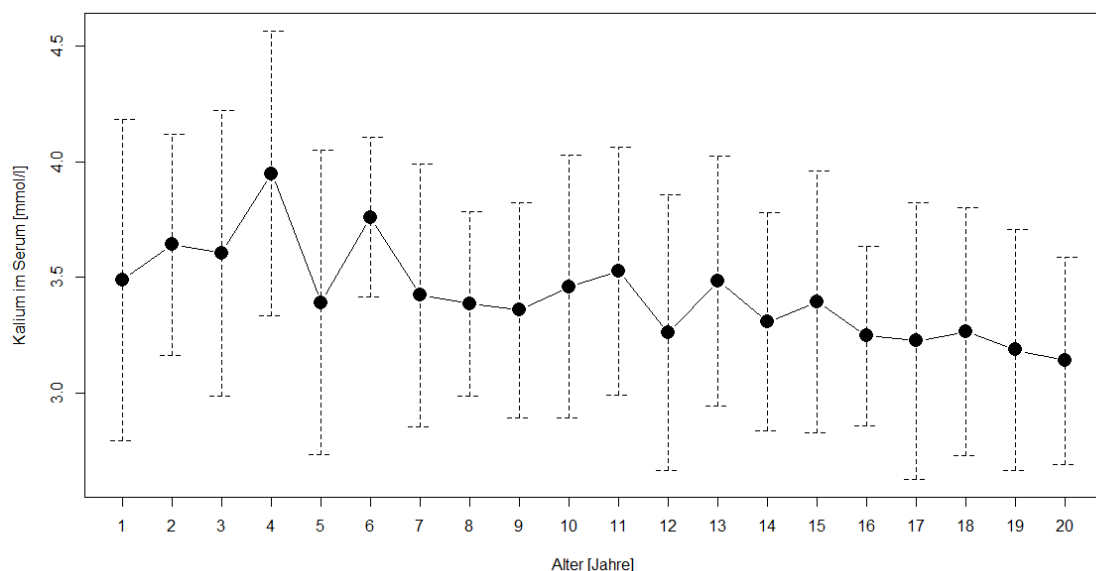


Abbildung 25: Verlauf der Mittelwerte des Kaliums im Serum

Auch beim Serumkalium wurden die Werte separiert nach der Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten betrachtet. 86,3 % der Messungen erfolgten ohne die Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten. Diese Gruppe weist mit einem Mittelwert von $3,44 \pm 0,54$ mmol/l den höchsten Kaliumwert auf. 13% erhielten zum Bestimmungszeitpunkt eine Therapie mit Spironolacton. Diese Patientinnen und Patienten weisen ein mittleres Serumkalium von $3,18 \pm 0,48$ mmol/l auf. Nur 2 Erkrankte und damit nur 0,7% standen unter der Therapie mit Eplerenon, welche mit $2,7 \pm$

0,71 mmol/l die niedrigste Konzentration des Serumkaliums zeigen, auch wenn die Aussagekraft aufgrund der sehr niedrigen Wertezahl begrenzt ist.

3.2.4.3. Calcium

Bei der Betrachtung der Werte für das Serumcalcium zeigt sich, im Vergleich zu den Normwerten des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg von 2,2 - 2,65 mmol/l, annähernd in diesem Range liegende Werte für Median und Mittelwert. In keiner Altersgruppe liegen Median und Mittelwert unter dem minimalen Normwert von 2,2 mmol/l und nur im Alter von 4 Jahren, liegt der Mittelwert mit 2,7 mmol/l oberhalb des maximalen Normwertes, wobei der Median im Normbereich bleibt. In dieser Altersgruppe ist auch die Standardabweichung mit 0,58 mmol/l vergleichsweise hoch, was durch einen einzelnen Maximalwert eines Patienten mit einem Serumcalcium von 4,1 mmol/l zu erklären ist. Der kleinste gemessene Wert aller Altersgruppen wird mit 1,8 mmol/l in drei Altersgruppen festgestellt (16, 17 und 18).

Der kleinste Mittelwert mit $2,3 \pm 0,19$ mmol/l ist in der Altersstufe von 19 Jahren berechnet, der größte Mittelwert mit $2,7 \pm 0,58$ mmol/l in Anlehnung an oben beschriebenen Maximalwert in der Altersgruppe 4.

Insgesamt liegen bei der Betrachtung aller erhobenen Serumwerte für Calcium 94,6% der Werte innerhalb der Norm von 2,2 - 2,65 mmol/l sowie jeweils 2,7% darunter und darüber.

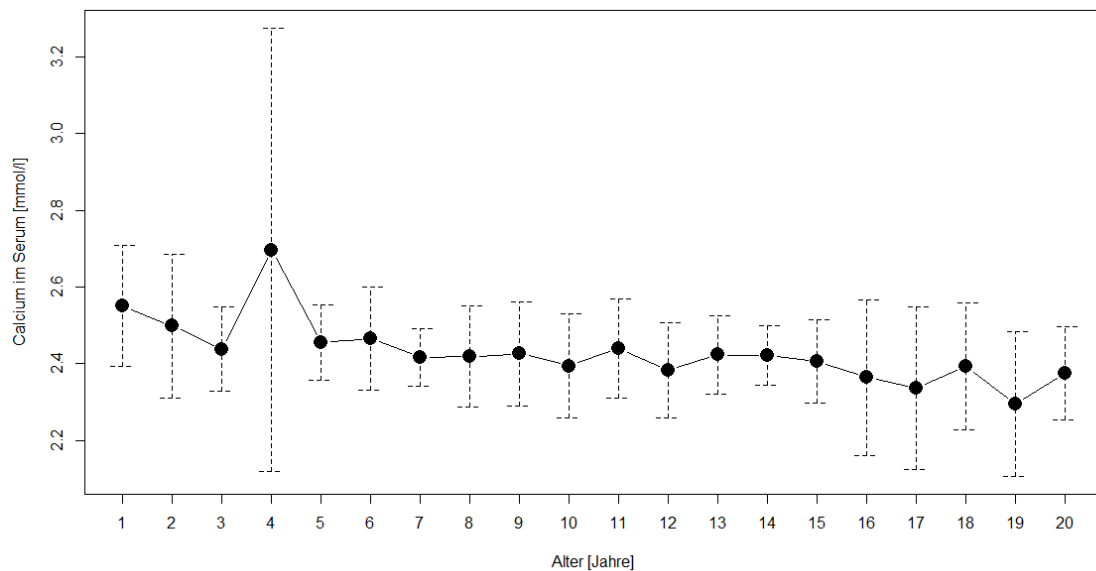


Abbildung 26: Verlauf der Mittelwerte des Calciums im Serum

3.2.4.4. Chlorid

Abbildung 27 kann man entnehmen, dass alle Mittelwerte für das Serumchlorid innerhalb der Normwerte von 96 - 109 mmol/l liegen. Sowohl Mittelwerte als auch Mediane aller Altersgruppen bewegen sich im Range zwischen 99 und 104 mmol/l. Der kleinste insgesamt gemessene Minimalwert findet sich mit 86 mmol/l in Altersgruppe 16. Der höchste insgesamt gemessene Maximalwert in der Altersgruppe 13 mit 110 mmol/l.

Der kleinste Mittelwert mit $98,82 \pm 3,52$ mmol/l ist in der Altersstufe 7 zu finden und auch beim Chlorid liegt der größte Mittelwert mit $102,67 \pm 3,08$ mmol/l in Altersstufe 20.

Betrachtet man alle gemessenen Werte für das Serumchlorid in allen Altersgruppen, liegen 89,6% der Werte im Normbereich zwischen 96 und 109 mmol/l, 10% liegen unterhalb und nur 0,4% darüber. Es kann daraus unter Umständen eine leichte Tendenz zu niedrigeren Chlorid-Werten abgeleitet werden, welche jedoch innerhalb der Norm und ohne Konsequenz bleibt.

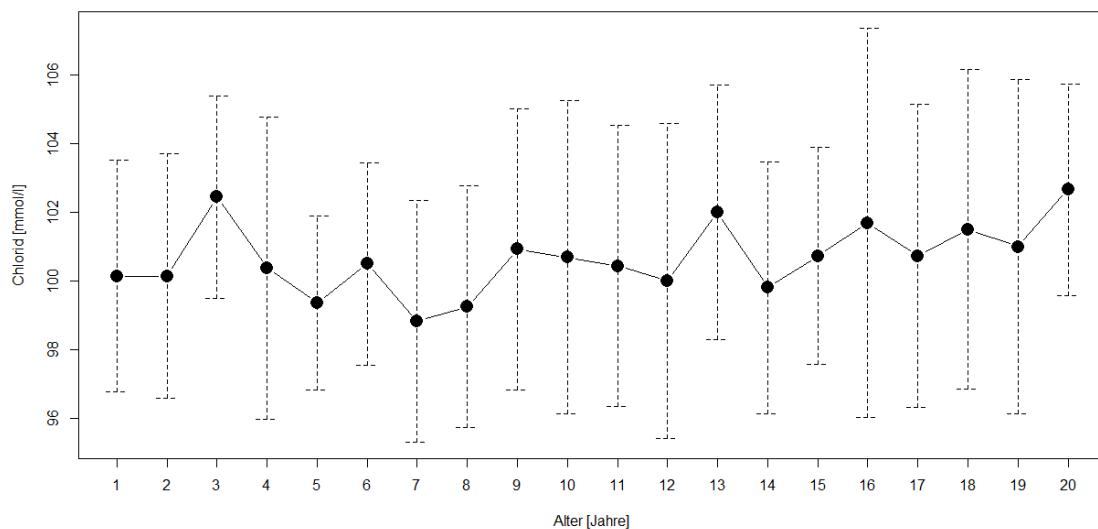


Abbildung 27: Verlauf der Mittelwerte des Chlorids im Serum

3.2.4.5. Magnesium

Bezüglich des Magnesiums im Serum lässt sich anhand Abb. 28 ein recht stabiler Verlauf der Mittelwerte sowie der Standardabweichungen erkennen. Es liegen die Mittelwerte aller Altersstufen innerhalb des Normbereichs von 0,7 - 1,05 mmol/l; das Gleiche gilt für den Median. Der kleinste Mittelwert findet sich mit $0,78 \pm 0,09$ mmol/l in der Altersstufe 20; der Minimalwert von 0,4 mmol/l in Altersgruppe 10. Der höchste Mittelwert wird mit $0,89 \pm 0,09$ mmol/l in Altersgruppe 1, beziehungsweise $0,89 \pm 12$ mmol/l in Altersgruppe 13 ermittelt. Der größte Maximalwert mit 1,4 mmol/l weist ein Patient in Altersgruppe 5 auf.

Insgesamt über alle Altersstufen hinweg, liegt mit 86,2 % der größte Teil der Werte innerhalb des Normbereiches, 10,3 % darunter und 3,6 % darüber.

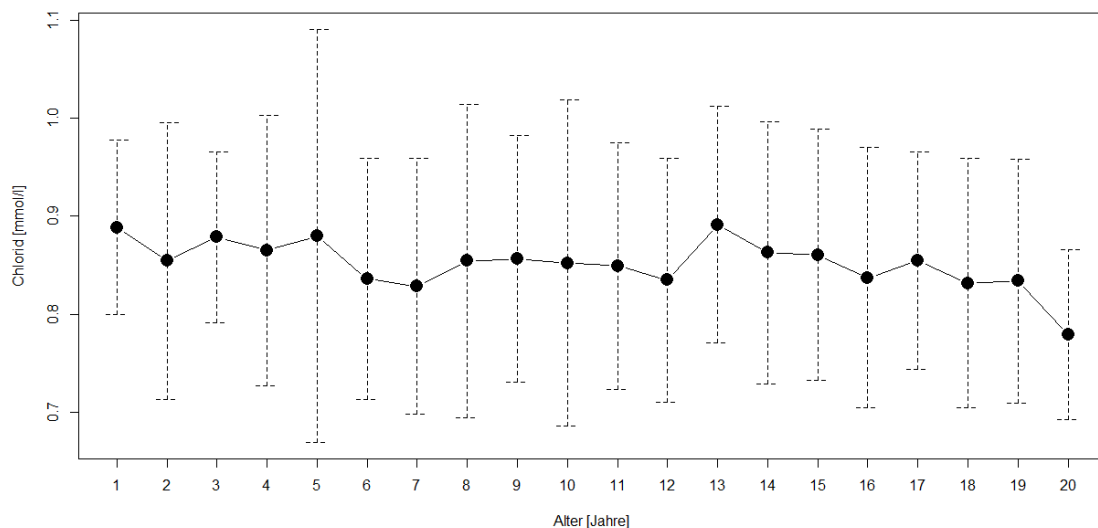


Abbildung 28: Verlauf der Mittelwerte des Magnesiums im Serum

3.2.4.6. Phosphat

Im longitudinalen Verlauf erkennt man den Abfall der mittleren Phosphatwerte mit zunehmendem Alter. So sinkt der Mittelwert von $1,93 \pm 0,36$ mmol/l im ersten Lebensjahr auf $1,18 \pm 0,18$ mmol/l im zwanzigsten Lebensjahr.

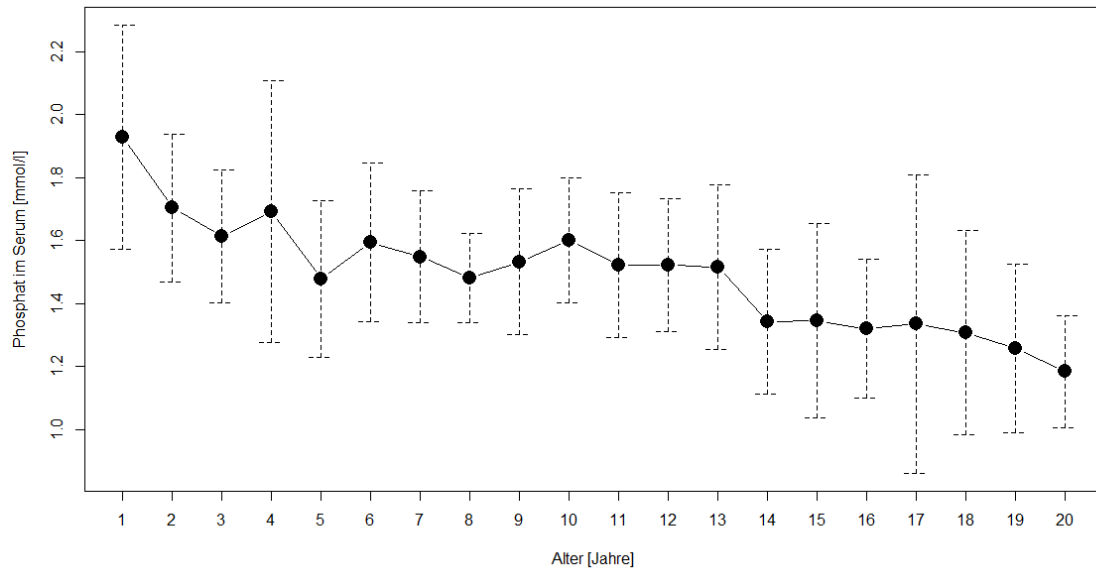


Abbildung 29: Verlauf der Mittelwerte des Phosphats im Serum

Die Normwerte für das Serumphosphat variieren insbesondere mit dem Alter, weshalb altersstufengerecht angepasste Normbereiche verwendet wurden (vgl. Punkt 2.7). Vor Vollendung des 18. Lebensjahres sind Normwerte der Literatur übernommen worden (Soldin et al. 2005), danach der des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburg von 0,84 - 1,45 mmol/l. Der in Abb. 29 zu erkennende Abfall der Mittelwerte des Serumphosphates ist mit steigendem Alter somit zu erwarten. Insgesamt über alle Altersstufen betrachtet, liegen 85% innerhalb der jeweiligen Norm, 1,6 % darunter und 13,4% darüber.

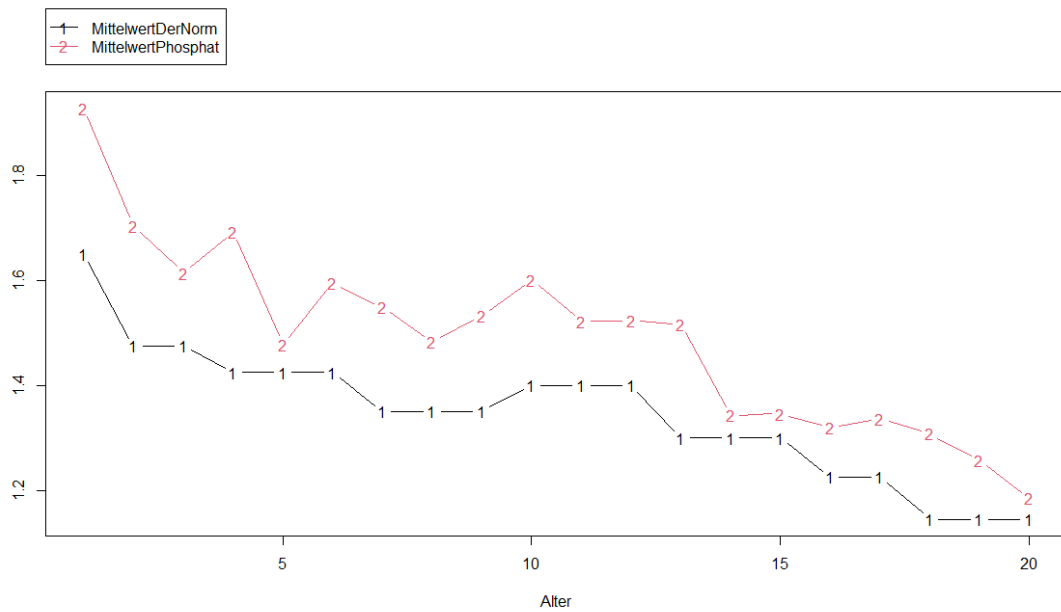


Abbildung 30: Vergleich Mittelwerte des Phosphats im Serum mit mittleren Normwerten

3.2.4.7. Alkalische Phosphatase

Das Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg gibt als Normwerte der Alkalischen Phosphatase einen Bereich zwischen 55 - 105 U/l für Frauen und 40 - 130 U/l für Männer an. Anhand von Abb. 31 sieht man den Abfall der Mittelwerte, insbesondere ab dem 11. Lebensjahr.

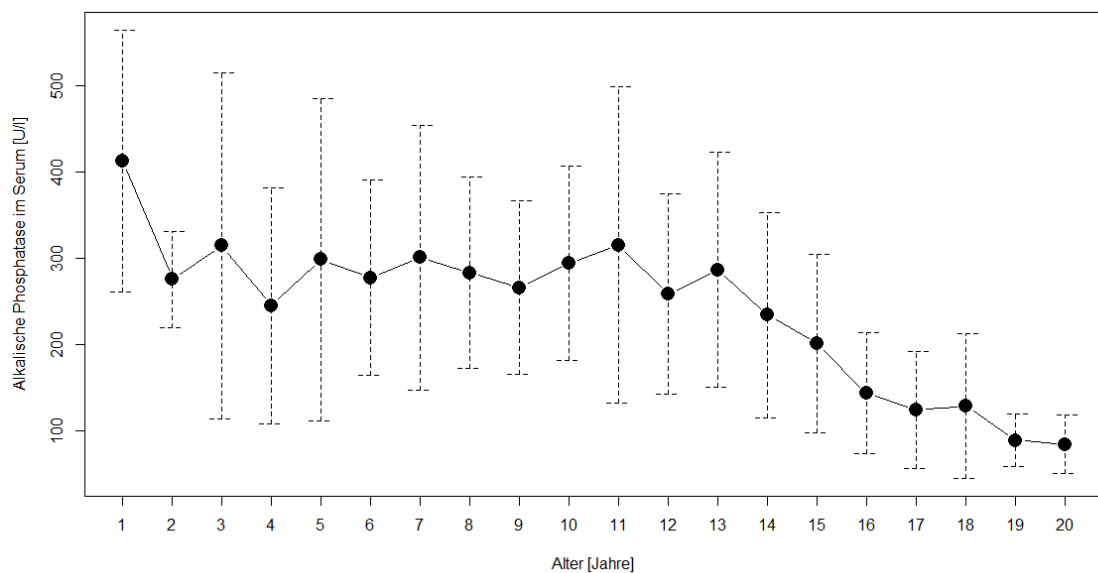


Abbildung 31: Verlauf der Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase im Serum

Der Normbereich variiert mit dem Alter und da für Kinder und Jugendliche keine Normwerte des Zentrallabors existieren, wurden Werte aus der Literatur herangezogen (vgl. Punkt 2.7.). Mit zunehmendem Alter sinken die Normwerte ab, bis sie das Niveau des Erwachsenenbereiches erreichen. In Abbildung 32 kann man sehen, dass die Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase des Patientenkollektives, insbesondere in früheren Altersstufen, oberhalb der Normwerte angesiedelt sind.

In der Gesamtheit der Werte von männlichen Patienten liegen 74,5 % der Werte innerhalb aller altersentsprechenden Norm, 1,5 % darunter und 24 % darüber. Bei den Patientinnen befinden sich 70,1 % im Normbereich, 3,5% darunter und 26,4 % darüber.

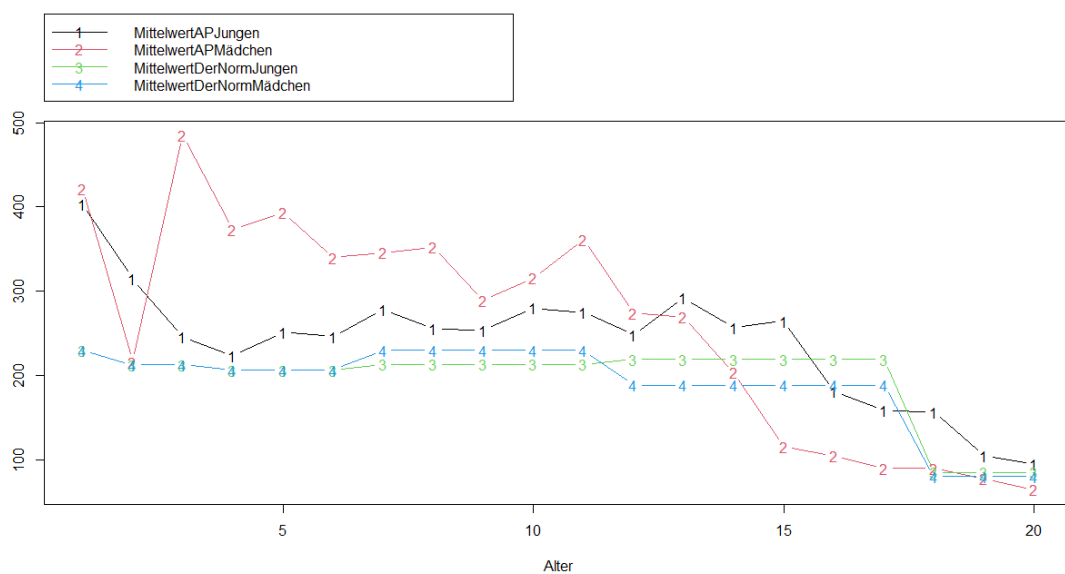


Abbildung 32: Vergleich Mittelwerte der Alkalischen Phosphatase im Serum mit mittleren Normwerten

3.2.4.8. Aldosteron

Der Referenzbereich des Zentrallabors für Aldosteron entspricht 5 - 15 ng/dl für Frauen; für Männer liegt der Bereich bei 4,9 - 17,5 ng/dl. Bereits anhand der Abbildung 34 erkennt man, dass die Mittelwerte in allen Altersgruppen weit oberhalb dieses Bereiches liegen.

Auch sieht man, dass die Werte teils sehr weit um den Mittelwert streuen, sodass sich auch Standardabweichungen, größer als der berechnete Mittelwert, ergeben (vgl. Abb. 33). Es zeigen sich insbesondere in den Altersgruppen 1, 5, 8, 11 und 17 Jahren sehr große Ausreißer, sowohl oberhalb als auch unterhalb der Norm. Auch wenn die Mittelwerte in der longitudinalen Betrachtung stabil bleiben, schwanken die erhobenen Werte deutlich.

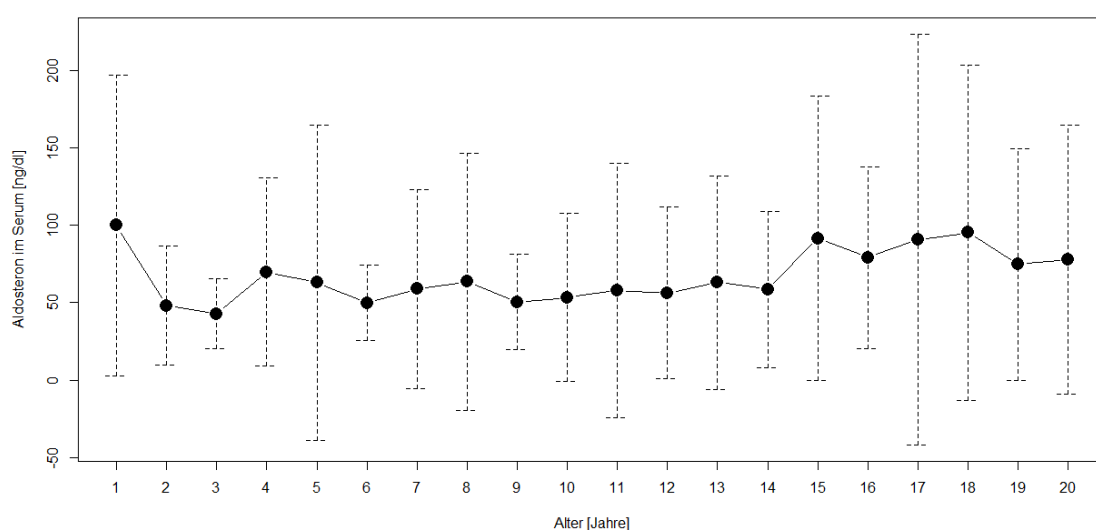


Abbildung 33: Verlauf der Mittelwerte des Aldosterons im Serum

Auch für das Aldosteron existieren abweichende Grenzwerte für Kinder und Jugendliche. In Abbildung 34 werden die Mittelwerte, nach Geschlechtern getrennt, gegen die jeweiligen Normbereiche pro Altersgruppe aufgetragen. Insgesamt schwanken die Mittelwerte beider Geschlechter erheblich, bleiben aber in diesen Schwankungen oberhalb der der Normwerte.

In der Gesamtheit der Messungen männlicher Patienten liegen 19,6 % der Werte innerhalb der altersentsprechenden Norm, 2 % darunter und 78,4 %, damit der größte Teil, darüber. Bei den Patientinnen befinden sich 9,9 % im Normbereich, 2,2 % darunter und auch in dieser Gruppe mit 87,9 %, die meisten Werte, darüber.

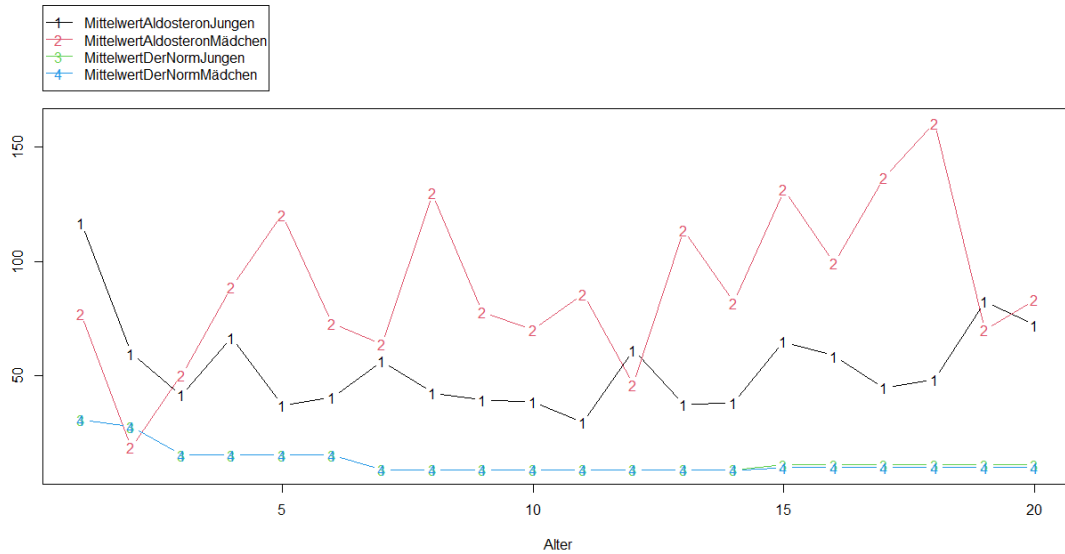


Abbildung 34: Vergleich Mittelwerte des Aldosterons im Serum mit mittleren Normwerten

3.2.4.9. Renin

Die Einheiten für Renin in den Akten waren teilweise uneinheitlich, sodass die Werte, die in $\mu\text{U}/\text{ml}$ angegeben waren, nach Trenkel et al. mittels des Faktors $1 \text{ pg}/\text{ml} = 1,67 \mu\text{U}/\text{ml}$ auf pg/ml umgerechnet wurden ^(Trenkel et al. 2002). Lagen die Werte als Reninaktivität und damit in der Einheit $\text{ng}/\text{ml}/\text{h}$ vor, wurden die Werte nach Corry et al. angepasst, welche die Umrechnung $1 \text{ ng}/\text{ml}/\text{h} = 7,6 \text{ pg}/\text{ml}$ umfasst ^(Corry und Tuck 1995).

Die Normwerte für Renin werden vom Zentrallabor mit $3,6 - 20,1 \text{ pg}/\text{ml}$ angegeben. Bereits anhand der Grafik erkennt man die weit oberhalb des maximalen Normwertes von $20,1 \text{ pg}/\text{ml}$ angesiedelten Mittelwerte. Zu beachten ist jedoch, dass in den Altersstufen unter 18 Jahren differierende Referenzbereiche angewandt werden müssen (vgl. Abbildung 36).

Der niedrigste Mittelwert mit $81,74 \pm 80,13 \text{ pg}/\text{ml}$ findet sich in der Altersstufe von 18 Jahren; der höchste in der Stufe von 11 Jahren mit $268,73 \pm 554,06$. Die sehr große Standardabweichung in diesem Fall, resultiert aus der großen Streuung von einem Minimalwert von $9,1 \text{ pg}/\text{ml}$ bis hin zu dem Maximalwert von $2092 \text{ pg}/\text{ml}$. Insbesondere in den Altersstufen 9, 11 - 13, sowie 15 und 17 ergeben sich insgesamt sehr große Standardabweichungen. Diese resultieren aus der großen Streubreite der Werte. Der generell kleinste Wert findet sich in Altersstufe 9 mit einem gemessenen Wert von $1 \text{ pg}/\text{ml}$.

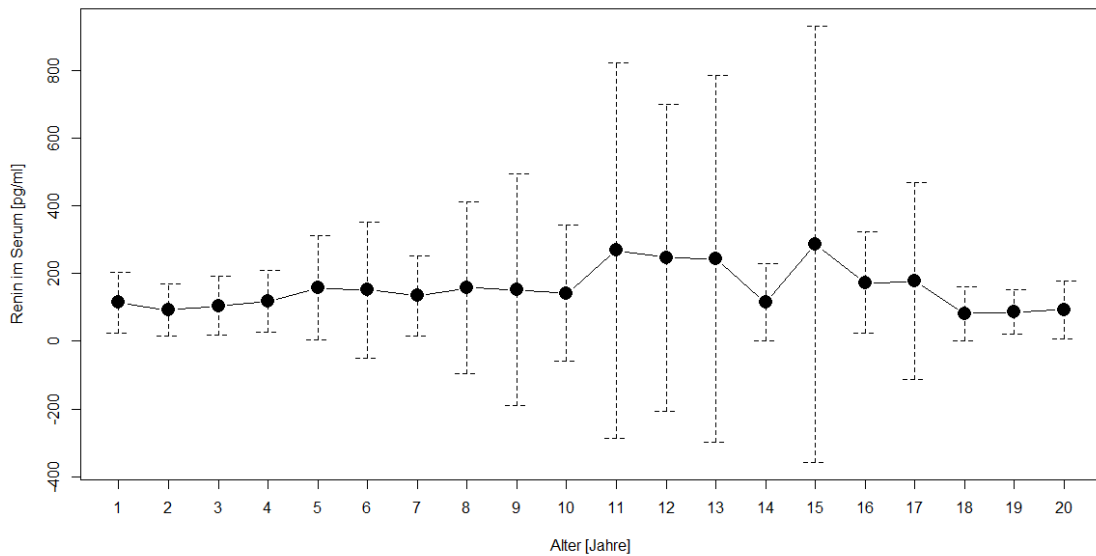


Abbildung 35: Verlauf der Mittelwerte des Renins im Serum

Für die Serumwerte des Renins können wiederum altersabhängige Normwerte angegeben werden. Zur besseren Übersichtlichkeit werden in Abbildung 36 die mittleren Normwerte der jeweiligen Altersklasse in pg/ml gegenüber den Mittelwerten aufgetragen. Auch anhand dieser Abbildung erkennt man die deutlich oberhalb der mittleren Normwerte verlaufende Kurve der Mittelwerte des Serumrenins.

Betrachtet man die Renin-Konzentration im Serum, im Kontext der altersbezogenen Grenzwerte (vgl. Kapitel 2.7.), liegen ähnlich große Anteile innerhalb der jeweiligen Normgrenzen sowie darüber.

Insgesamt liegen der größte Teil, mit 50,94 % aller gemessenen Werte, innerhalb der Normgrenze für ihre jeweilige Altersstufe, 0,47 % darunter und 48,58 % oberhalb der jeweiligen altersbezogenen Referenzgrenzen.

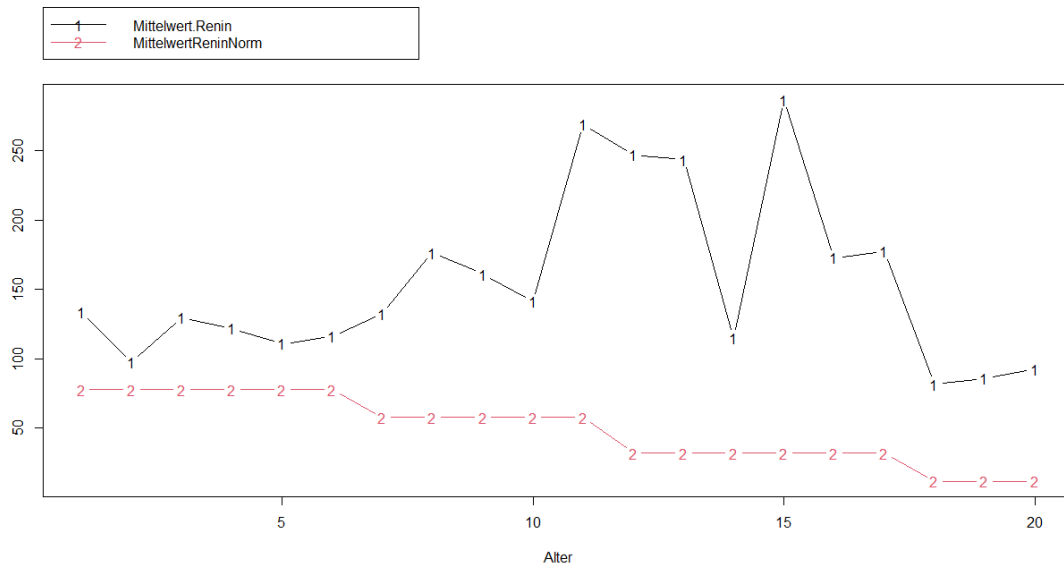


Abbildung 36: Vergleich Mittelwerte des Renins im Serum mit mittleren Normwerten

3.2.4.10. Parathormon

Betrachtet man die Normwerte des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburg von 11 - 65 pg/ml, liegen die Mittelwerte der erhobenen Werte in allen Altersstufen, abgesehen von den Altersgruppen 15 und 20 innerhalb dieser Norm. Allerdings schwanken die Standardabweichungen teilweise sehr um diesen Mittelwert, sodass sich daraus schließen lässt, dass es viele Ausreißer gibt. Wie im Anhang nachzulesen, gibt es in den Altersgruppen 3, 4, 5, 6, 10, 12, 15 und 16 jeweils Minimalwerte, welche unterhalb der Normgrenze zu finden sind. Auf der anderen Seite gibt es in jeder der Altersgruppen, abgesehen von Altersgruppe 3, in der tatsächlich eine geringe Schwankung zu beobachten ist, Maximalwerte, welche die Obergrenze von 65 pg/ml zum Teil deutlich überschreiten.

Den kleinsten Mittelwert findet man mit $35,18 \pm 24,53$ pg/ml in der Altersgruppe der Fünfjährigen, den größten in der Altersgruppe der Zwanzigjährigen mit $71,92 \pm 62,61$ pg/ml. Auch anhand dieser beiden exemplarischen Mittelwerte kann man die große Streuung mit den großen Standardabweichungen erkennen. Insgesamt lag der Minimalwert aller Messungen mit 3 pg/ml in der Gruppe der Vierjährigen; der Maximalwert mit 378 pg/ml in der Gruppe der Fünfzehnjährigen.

Bei Betrachtung aller erhobenen Werte für Parathormon (PTH) in allen Altersgruppen, liegen ca. 3,6 % unterhalb des minimalen Normwertes von 11 pg/ml, ca. 70 % der Werte liegen innerhalb der Norm und ca. 26,5% darüber.

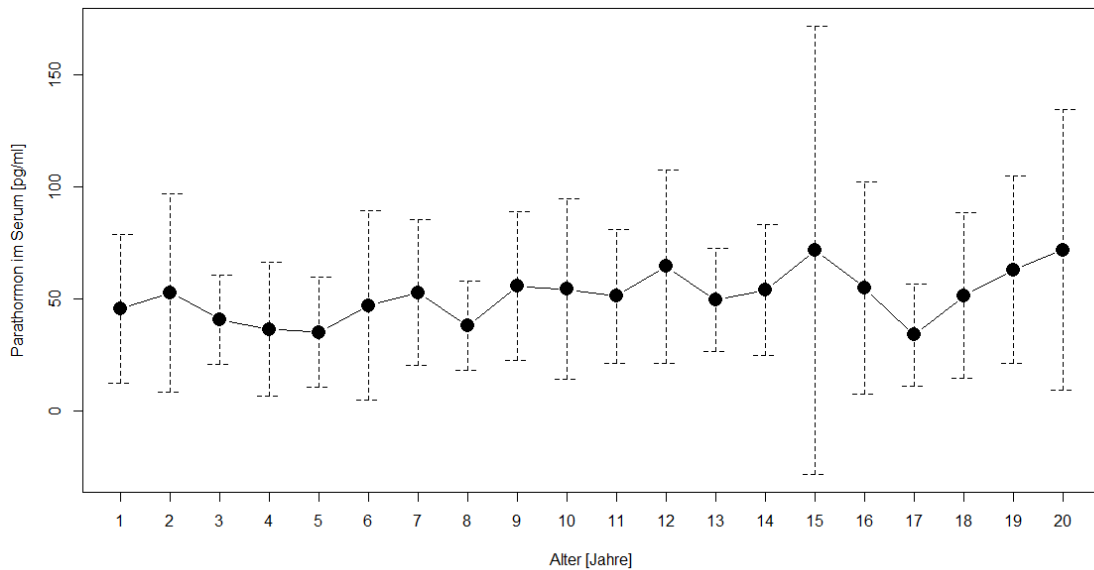


Abbildung 37: Verlauf der Mittelwerte des Parathormons im Serum

3.2.4.11. Standardbikarbonat

Da die Blutgasanalysen nicht von dem Zentrallabor durchgeführt werden, sondern direkt auf der jeweiligen Station, wurden die Normwerte hierbei der Literatur entnommen. Diese belaufen sich auf einen Bereich zwischen 22 und 26 mmol/l unter physiologischen Normbedingungen. Damit lässt sich bereits anhand von Abbildung 38 erkennen, dass die Mittelwerte eine Tendenz aufweisen, oberhalb des genannten Maximalwertes der Norm zu liegen. Auch in der dezidierten Auswertung wird deutlich, dass die Mittelwerte aller Altersgruppen, abgesehen von dem ersten Lebensjahr, mindestens leicht, bis zum Teil deutlich, oberhalb von 26 mmol/l liegen.

Der kleinste erfasste Mittelwert mit $25,28 \pm 1,56$ mmol/l wurde in der Altersgruppe 1 gemessen, der größte in der Gruppe der Zwölfjährigen mit $28,62 \pm 2,69$.

Der Minimalwert aller gemessenen Daten zeigt sich in Altersgruppe 9 mit 22 mmol/l, der Maximalwert in der Gruppe der Sechsjährigen mit einem Wert von 36 mmol/l.

Zu erwähnen ist, dass bei diesem Parameter die Datenmenge nicht sehr groß ist, was sich anhand der Anzahl nicht vorhandener Daten („NA“) pro Altersgruppe in der betreffenden Tabelle im Anhang nachvollziehen lässt. Nichtsdestotrotz wurden insgesamt 156 Daten der 23 Patientinnen und Patienten in 20 Jahren in diese Betrachtung aufgenommen. Davon liegen nur 2 Werte und damit 1,3% unterhalb, 47 Werte und damit 30,1% innerhalb, und der größte Anteil, 107 Werte (68,6%) oberhalb der Norm. Es lässt sich damit eine eindeutige Tendenz zu erhöhten Werten des Standardbikarbonats erkennen.

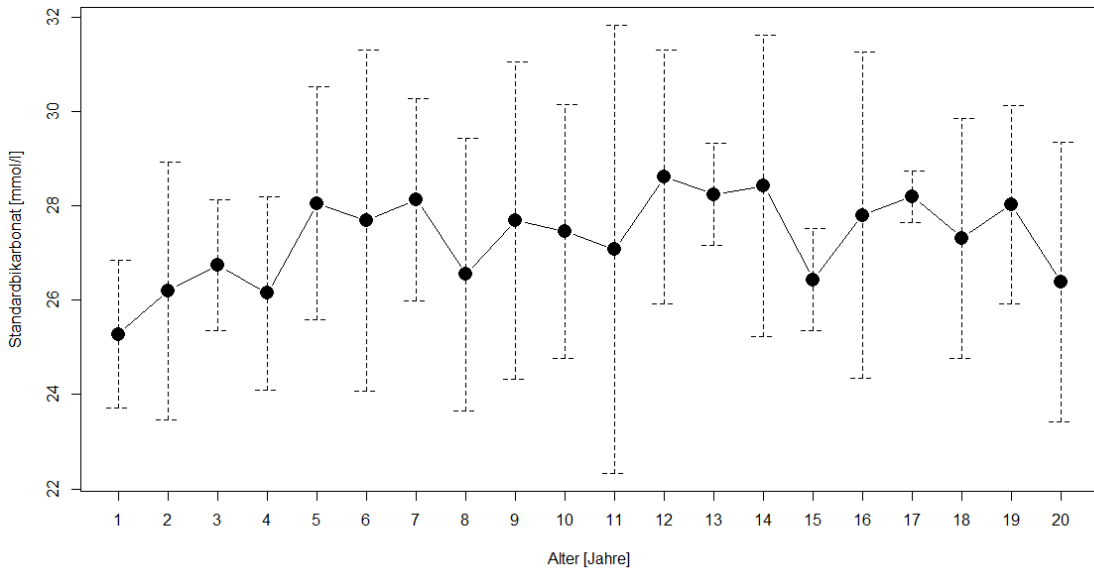


Abbildung 38: Verlauf der Mittelwerte des Standardbikarbonats in der Blutgasanalyse

3.2.5. Werte des Sammelurins

3.2.5.1. Volumen

In der Regel erfolgte bei der Follow-Up Untersuchung der Patientinnen und Patienten eine Untersuchung des Sammelurins, welcher über 24 Stunden gesammelt wurde. Falls nicht die vollständige Sammelzeit erreicht wurde, wurde in dieser Auswertung die gesammelte Menge auf 24 Stunden hochgerechnet. Abbildung 39 kann man entnehmen, dass ab der Altersstufe 7 alle folgenden Mittelwerte oberhalb des maximalen Normwertes von 1500 ml/24h liegen. Die Streuung um den Mittelwert ist teilweise sehr groß, was sich in der Standardabweichung niederschlägt. Insgesamt ist selbst in den jüngeren Altersgruppen eine deutliche Tendenz zur Polyurie zu erkennen. Unter der Betrachtung aller gemessenen Werte, über alle Altersstufen, sind nur 13% unterhalb der minimalen Norm von 900 ml Urinmenge in 24 Stunden einzuordnen. Diese 13% sind größtenteils in den Altersgruppen bis 7 Jahre zu finden und vor allem darauf zurückzuführen, dass man bei jüngeren Kindern nicht die gleichen Grenzwerte, wie sie für Erwachsene gelten, zugrunde legen kann (vgl. Punkt 2.7.). Trotz der Betrachtung, unter dem Aspekt der Normgrenzen für Erwachsene, liegen nur 24,2% der Werte innerhalb und mit 62,8% der Großteil der Werte oberhalb des maximalen Normwertes von 1500 ml Sammelmenge in 24 h.

Diese Werte sind nur eingeschränkt beurteilbar, da die Normwerte für das Sammelvolumen bei Kleinkindern noch deutlich von denen älterer Kinder oder Jugendlicher differieren. Trotz dieser Einschränkung ist der Trend zur Polyurie zu erkennen.

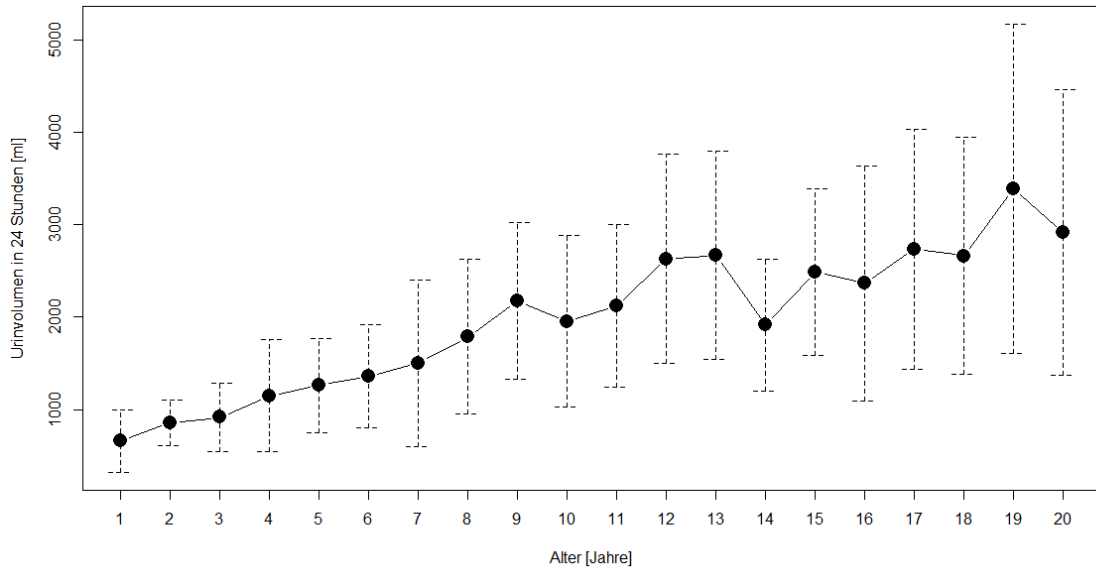


Abbildung 39: Verlauf der Mittelwerte des Harnvolumens im 24 Stunden Sammelurin

Für die Betrachtung des Harnvolumens im entsprechenden Alterskontext, wurden im Folgenden die Mittelwerte der Norm in den jeweiligen Altersstufen sowie die errechneten Mittelwerte des Patientenkollektivs, in einer Grafik aufgetragen. Auch anhand dieser Abbildung erkennt man die deutlich oberhalb der jeweiligen mittleren Normwerte liegenden Mittelwerte für das Harnvolumen.

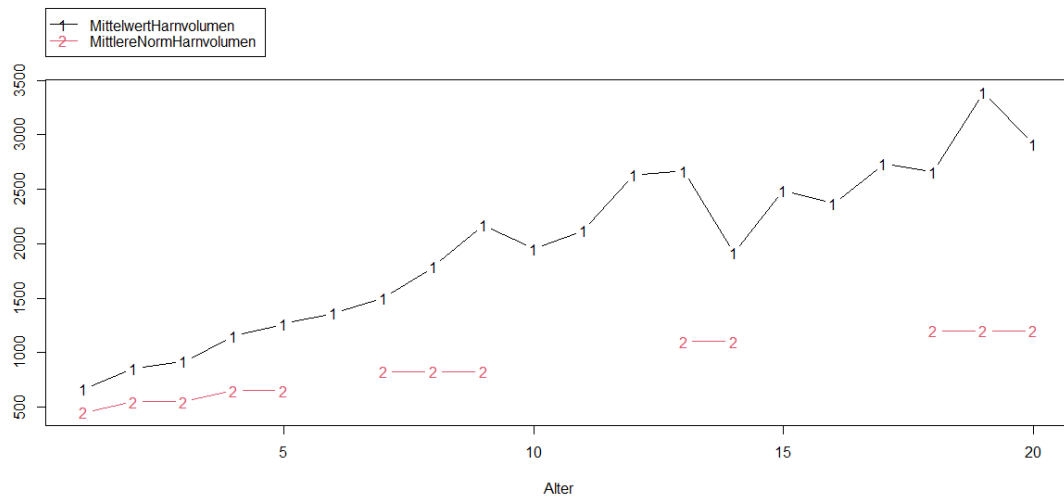


Abbildung 40: Vergleich Mittelwerte des Harnvolumens mit altersentsprechenden mittleren Normwerten

3.2.5.2. Diurese

Der Normbereich der errechneten Diurese liegt bei 0,5 - 2 ml/kgKG/h (Dötsch und Weber 2017, S. 318). Anhand von Abbildung 41 erkennt man das Absinken der Mittelwerte für die Diurese mit zunehmendem Alter. Insbesondere in früheren Altersgruppen liegen die Mittelwerte deutlich über 2 ml/kgKG/h. Erst ab der Altersgruppe der Vierzehnjährigen lässt sich ein Absinken der mittleren Diurese auf annähernd normale Werte erkennen. Es zeigen sich zudem große Standardabweichungen, worauf sich auf eine große Divergenz der ermittelten Diurese schließen lässt.

Den insgesamt kleinsten Mittelwert stellt die Gruppe der Sechzehnjährigen mit $1,69 \pm 0,86$ ml/kgKG/h, der größte mit $3,67 \pm 1,76$ ml/kgKG/h fand sich in der Altersgruppe 9.

Auch der Minimalwert aller erhobenen Daten zur Diurese findet sich mit 0,31 ml/kgKG/h in der Altersgruppe 16, wohingegen der Maximalwert von 7,45 ml/kgKG/h bei den Siebenjährigen ermittelt wurde.

Insgesamt befinden sich 39,7 % der Werte aller Altersgruppen innerhalb der Norm von 0,5-2 ml/kgKG/h, 1,6 % darunter und 58,7 %, damit der größte Teil, darüber.

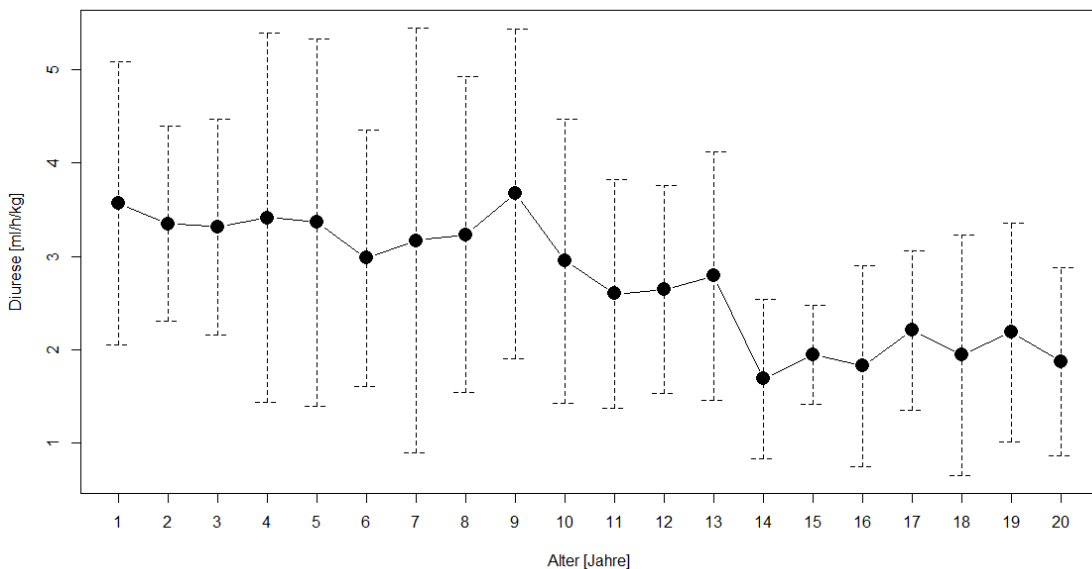


Abbildung 41: Verlauf der Mittelwerte der Diurese

3.2.5.3. Osmolalität

Die Mittelwerte der Harnosmolalität liegen allesamt innerhalb der Normwerte des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg von 50 - 1200 mosmol/kg. Wie sich anhand der Abbildung 42 erkennen lässt, überschreiten auch die Standardabweichungen diesen Referenzbereich nicht. Auch gemessene Minima und Maxima aller Jahrgangsstufen differierten nicht vom Normbereich.

Der kleinste Mittelwert wurde in der Altersgruppe 1 mit $183 \pm 62,42$ mosmol/kg ermittelt, der größte in der Gruppe der Sechzehnjährigen mit $494,63 \pm 220,84$ mosmol/kg.

Der Minimalwert, innerhalb aller gemessenen Daten, wurde mit 120 mosmol/kg jeweils in den Altersgruppen 5 und 14 gemessen, der Maximalwert in der Gruppe der Neunzehnjährigen mit 899 mosmol/kg.

Insgesamt liegen alle gemessenen Werte innerhalb der Norm.

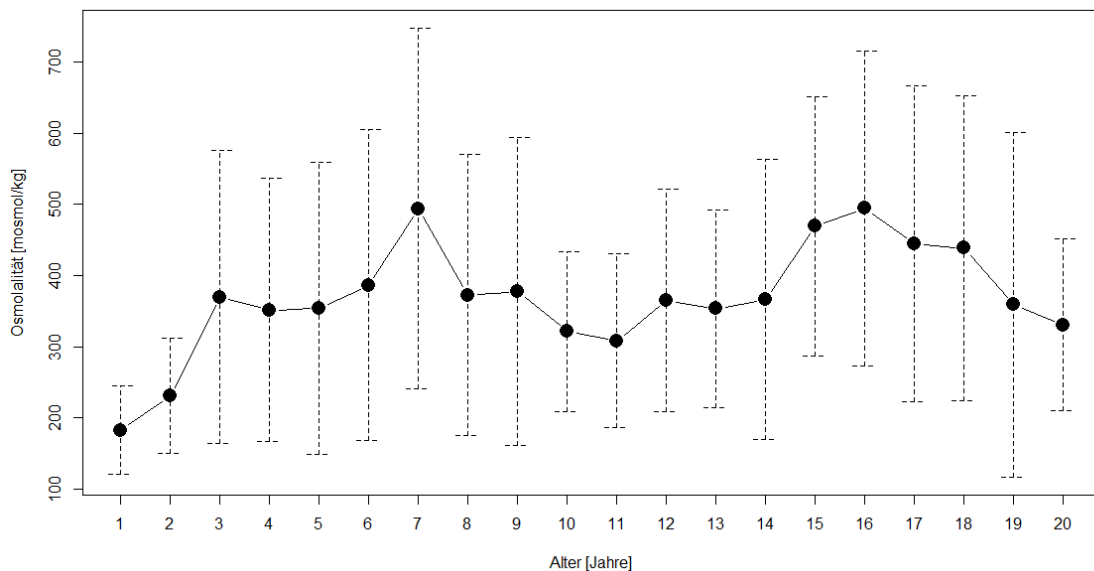


Abbildung 42: Verlauf der Mittelwerte der Osmolalität des 24 Stunden Sammelurins

3.2.5.4. Tagesausscheidung Kreatinin

Die Grenzwerte für eine physiologische Tagesausscheidung des Kreatinins mit dem Urin differieren zwischen den Geschlechtern. Für Frauen gibt das Zentrallabor am Universitätsklinikum Marburg einen Bereich von 0,72 - 1,51g/d an, für Männer den von 0,98 - 2,2 g/d. Insgesamt zeigt sich anhand von Abb. 43 der kontinuierliche Anstieg der Kreatinin-Ausscheidung. Dabei ist zu beachten, dass es sich um absolute Werte in Gramm pro Tag handelt und wie unter Punkt 3.2.5.1. beschrieben, auch das Harnvolumen mit steigendem Alter zunimmt.

Der kleinste Mittelwert findet sich folgerichtig in der Altersgruppe 1 mit $0,08 \pm 0,04$ g/d, der höchste in der Gruppe der Zwanzigjährigen mit $1,3 \pm 0,57$ g/d. Dementsprechend liegt auch der höchste Mittelwert noch innerhalb der Norm.

Der Minimalwert über alle Altersgruppen findet sich ebenfalls in der Altersgruppe 1 mit 0,04 g/d, der Maximalwert in der Gruppe der Achtzehnjährigen mit 2,32 g/d.

Insgesamt liegen nur 2,4 % aller Werte oberhalb des maximalen Normwertes der männlichen Kohorte von 2,2 g/d und 1,4 % der weiblichen Kohorte mit einem Grenzwert von 1,51 g/d. Die Angabe der unterhalb der Norm liegenden Werte ist nicht sinnvoll, da mit physiologisch geringer Harnausscheidung in früheren Altersstufen ein entsprechend geringerer Wert der absoluten Kreatinin Tagesausscheidung einhergeht. Außerdem reflektiert dieser Wert die Zunahme der Muskelmasse mit zunehmendem Alter.

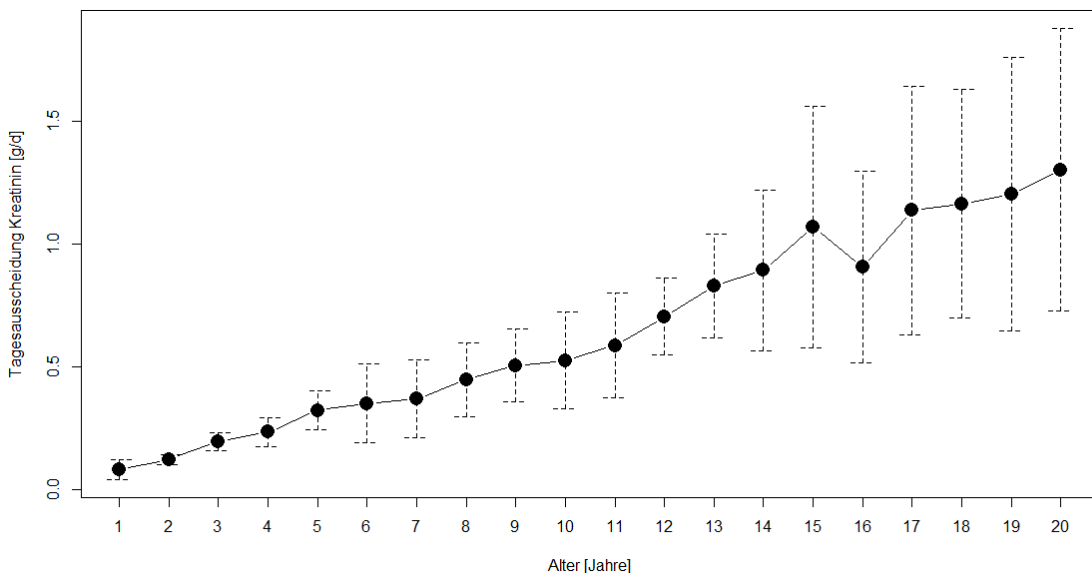


Abbildung 43: Verlauf der Mittelwerte des Kreatinins im Sammelurin

3.2.5.5. Prostaglandin E₂ - Ausscheidung

Die Ausscheidung von Prostaglandin E₂ unterliegt teilweise sehr großen Schwankungen. Wie bereits anhand von Abb. 44 zu erkennen, sind die Standardabweichungen insbesondere in den Altersgruppen 13, 15 und 19 sehr groß. Dies spiegelt sich in den sehr großen Maximalwerten wider. Von dem Zentrallabor am Universitätsklinikum Marburg wird ein Normbereich von 4 - 27 ng/h/1,73m² angegeben. Die Mittelwerte der Altersgruppen 2, 3, 5, 6 und 8 liegen innerhalb dieses Bereiches.

Der kleinste Mittelwert mit $10,82 \pm 11,12 \text{ ng/h/1,73m}^2$ findet sich in der Gruppe der Dreijährigen, der größte Mittelwert mit $659,5 \pm 904,89 \text{ ng/h/1,73m}^2$ in der Altersgruppe 15. Bereits an diesen zwei exemplarischen Mittelwerten erkennt man, dass die Standardabweichung größer als der berechnete Mittelwert ist, was einen Hinweis auf die teils sehr großen Ausreißer gibt.

Der Minimalwert findet sich in der Altersgruppe der Vierzehnjährigen mit $0,43 \text{ ng/h/1,73m}^2$, der Maximalwert mit $2700 \text{ ng/h/1,73m}^2$ in der Gruppe der Dreizehnjährigen.

Insgesamt liegen 39,4 % aller Werte innerhalb der Norm, 21,9 % darunter und 38,7 % darüber.

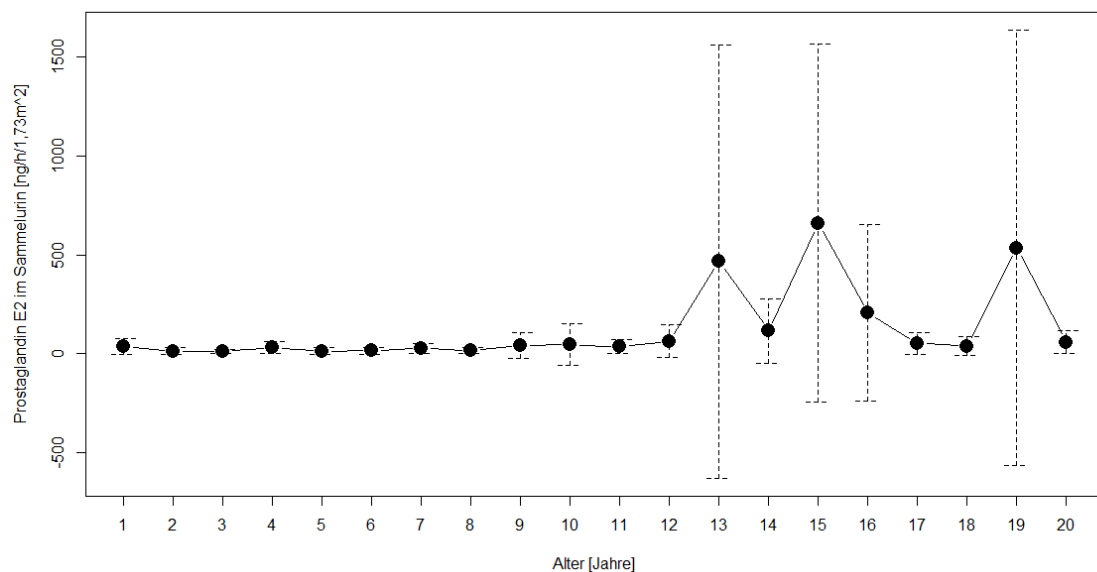


Abbildung 44: Verlauf der Mittelwerte des Prostaglandin E₂ im Sammelurin

3.2.5.6. Tagesausscheidung Natrium

Anhand von Abb. 45 lässt sich ein Trend zu ansteigenden Mittelwerten mit zunehmendem Alter ablesen. Auch bei der Tagesausscheidung Natrium ist zu beachten, dass es sich um absolute Werte handelt und das Harnvolumen mit steigendem Alter zunimmt. Die Normwerte der Tagesausscheidung für Natrium, Kalium und Calcium wurden aus den Normwerten des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg entnommen.

Die Mittelwerte aller Alterstufen über 1 liegen innerhalb der Norm von 40 - 300 mmol/d. Die zuvor niedrigen Werte für die Ausscheidung sind vermutlich der absolut geringeren Urinmenge geschuldet. Der niedrigste Mittelwert für die Natrium-Tagesausscheidung findet sich mit $31,61 \pm 37,14 \text{ mmol/d}$ in der Altersstufe 1, welche auch den niedrigsten Minimalwert mit 4,4 mmol/d aufweist. Sowohl insgesamt den Maximalwert mit 437,36 mmol/d, als auch den größten Mittelwert mit $202,73 \pm 112,69 \text{ mmol/d}$ stellt die Gruppe der Fünfzehnjährigen.

Insgesamt liegen mit 89,3 % der größte Teil aller Werte innerhalb der Norm von 40 - 300 mmol/d, 7,7% liegen darunter und 3% darüber.

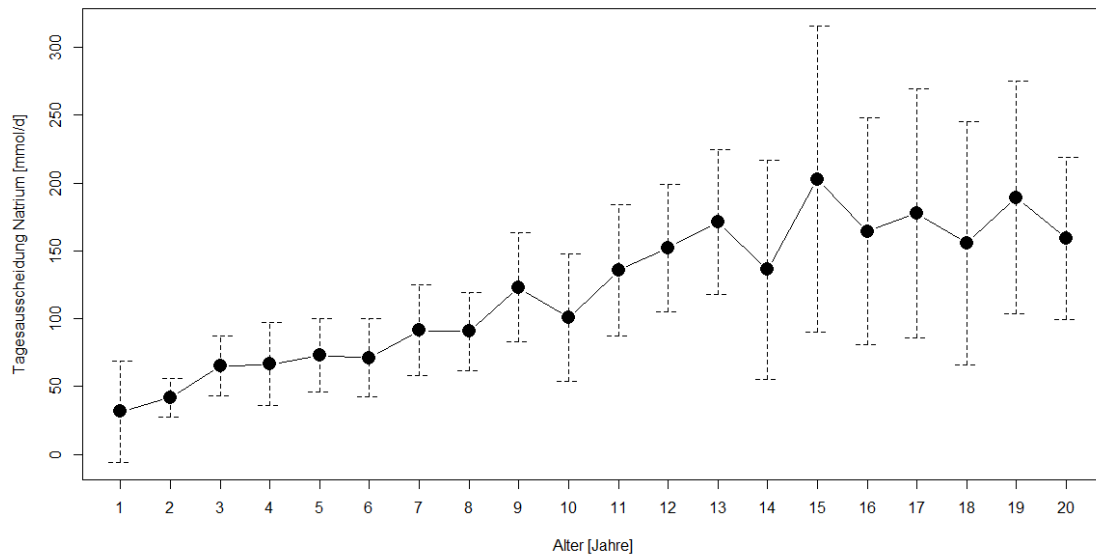


Abbildung 45: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Natrium

3.2.5.7. Tagesausscheidung Kalium

Auch die Tagesausscheidung von Kalium weist einen Trend zu steigenden Werten mit zunehmendem Alter auf. Die Spanne der Standardabweichung ist insbesondere in den Altersgruppen ab 13 Jahren groß. Der Bereich der physiologischen Tagesausscheidung von Kalium, nach den Referenzwerten des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburgs, liegt bei 30 - 100 mmol/d. Die Mittelwerte der meisten Altersstufen liegen innerhalb dieses Bereichs. Ausgenommen ist jener der Altersgruppe 1, der mit $17,08 \pm 9,61$ mmol/d darunter liegt und den kleinsten Mittelwert darstellt sowie der Altersgruppen 16 bis 20. Dort sind sämtliche Mittelwerte oberhalb der Norm zu finden.

Der Maximalwert von 352,5 mmol/d entstammt ebenfalls der Gruppe der Zwanzigjährigen. Den größten Mittelwert findet man hingegen in der Gruppe der Siebzehnjährigen mit $151,31 \pm 97,26$ mmol/d.

Insgesamt liegen 57 % aller Werte innerhalb der Norm von 30 - 100 mmol/d, 8,6 % darunter und 34,3 % darüber.

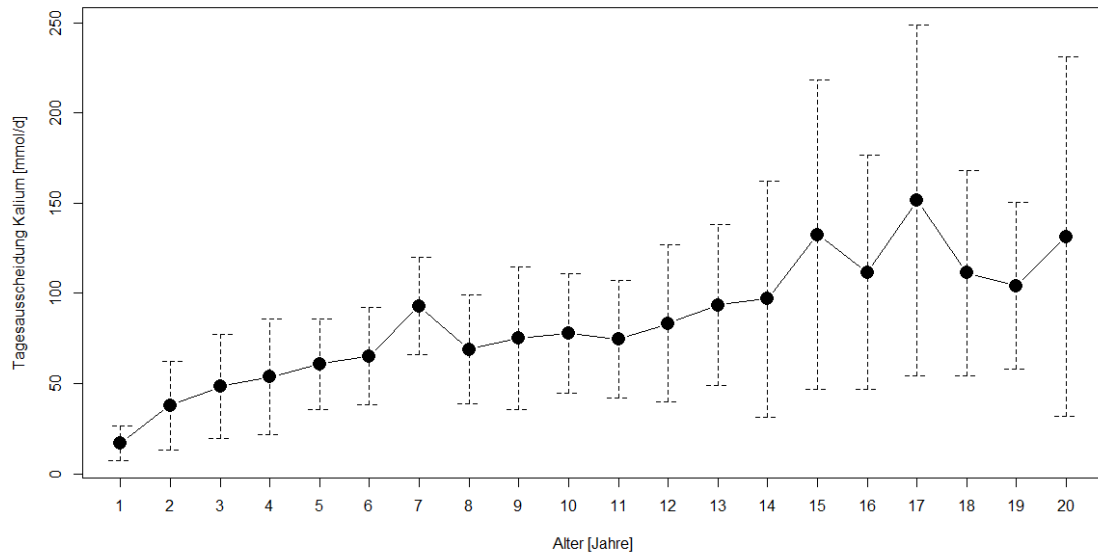


Abbildung 46: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Kalium

3.2.5.8. Tagesausscheidung Calcium

Das Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg gibt differierende Werte für die Geschlechter mit $<6,2$ mmol/d für Frauen und $2,5 - 8$ mmol/d für Männer an. Insgesamt liegen alle Mittelwerte innerhalb der jeweiligen Bereiche, abgesehen der Altersstufe 13, welche zugleich den höchsten Mittelwert mit $8,37 \pm 4,31$ mmol/d stellt. Die Altersstufen 19 mit $7,06 \pm 4,64$ mmol/d und 20 mit $7,02 \pm 4,93$ mmol/d überschreiten den oberen Grenzwert der weiblichen Patientinnen.

Der Minimalwert der gesamten Werte zur Tagesausscheidung Calcium liegt bei $0,05$ mmol/d in der Gruppe der Zehnjährigen, der Maximalwert in der Altersgruppe 16 mit $23,01$ mmol/d.

Insgesamt liegen $43,4$ % der männlichen Werte innerhalb der Norm von $2,5 - 8$ mmol/d, $38,8$ % darunter und $17,8$ % darüber. Bei den weiblichen Werten liegen 75 % unterhalb von $6,2$ mmol/d und damit in der Norm, 25 % darüber.

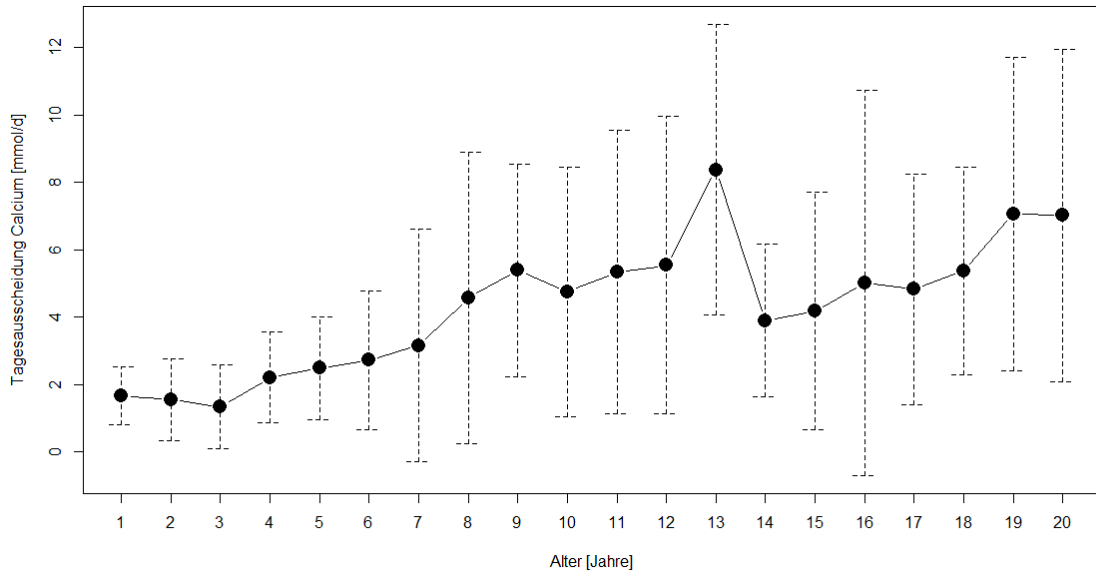


Abbildung 47: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Calcium

3.2.5.9. Tagesausscheidung Albumin

Als oberen Grenzwert benennt das Zentrallabor am Universitätsklinikum Marburg 30 mg/d für die Tagesausscheidung von Albumin. Die Mittelwerte der meisten Altersgruppen liegen unterhalb dieser Grenze, abgesehen von den Gruppen 13 und 15 - 20. Anhand der Abb. 48 lässt sich der Anstieg der Tagesausscheidung ab der Altersstufe der Fünfzehnjährigen erkennen.

Den kleinsten Mittelwert findet man mit $2,39 \pm 1,29$ mg/d in der Gruppe der Sechsjährigen, den größten in der Altersstufe 17 mit $180,86 \pm 293,36$ mg/d. Gerade an diesem Wert erkennt man die große Spannweite der Standardabweichungen.

Insgesamt liegt der Minimalwert ebenfalls in der Alterstufe 6 bei 0,57 mg/d, der Maximalwert bei 811,8 mg/d in der Gruppe Achtzehnjährigen.

Innerhalb aller erhobenen Werte der Tagesausscheidung für Albumin liegen 66,6% unterhalb von 30 mg/d, 33,3% darüber.

Eine genauere Einbeziehung der Albumin-Ausscheidung erlaubt jedoch die Betrachtung des Albumin/Kreatinin-Quotienten, wie unter Kapitel 3.2.3.3. geschehen.

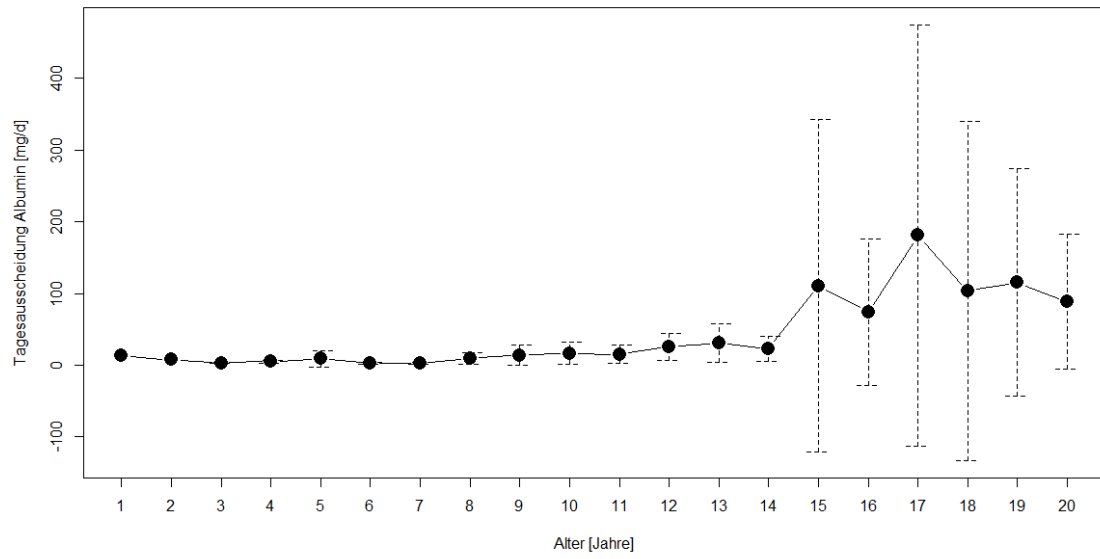


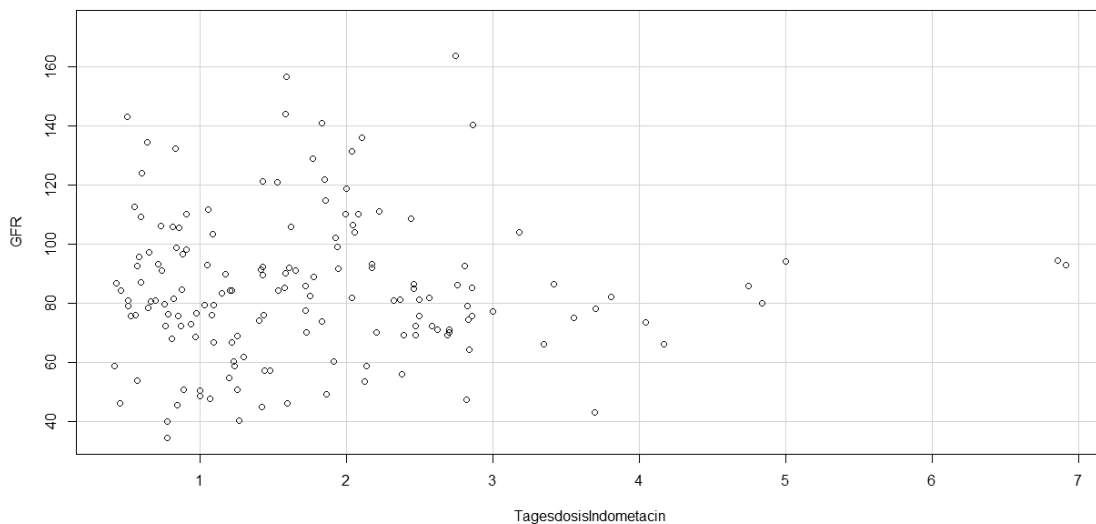
Abbildung 48: Verlauf der Mittelwerte der Tagesausscheidung von Albumin

3.3. Korrelationen und Lagetests

3.3.1. Korrelationen

Bei der Betrachtung der Korrelationen wurden erhobene Werte über alle Altersstufen in die Berechnung der Korrelationskoeffizienten sowie der Erstellungen der Grafiken einbezogen.

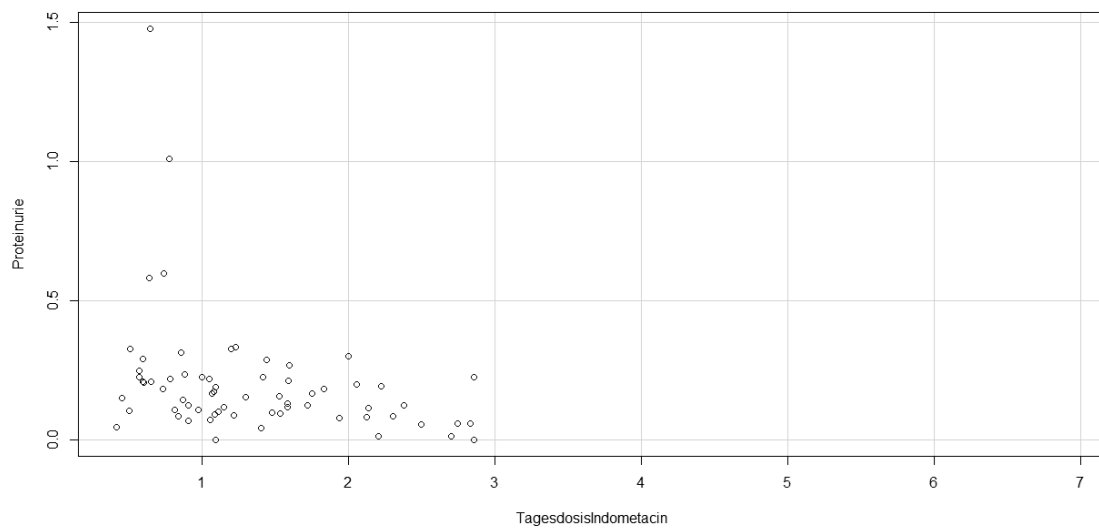
Zum einen erfolgte die Betrachtung bezüglich des Zusammenhanges zwischen der Tagesdosis Indometacin mit der eGFR, zum anderen mit der Proteinurie betrachtet. Bei allen Parametern handelt es sich um verhältnisskalierte, stetige Werte. Bei der Betrachtung der eGFR wurde zunächst ein Streudiagramm angefertigt, um etwaige Zusammenhänge zwischen Tagesdosis Indometacin und der eGFR bereits grafisch abschätzen zu können (vgl. Abb. 49). Der sich anschließende Pearson-Test diente der Überprüfung, ob eine Korrelation zwischen der Indometacindosis und der eGFR besteht. Es ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,15$, jedoch mit einem p-Wert $>0,05$, sodass keine signifikante Korrelation beschrieben werden kann.



Tagesdosis Indometacin [mg/kg Körpergewicht]; GFR [ml/min/1,73m²];

Abbildung 49: Streudiagramm Tagesdosis Indometacin/ glomeruläre Filtrationsrate

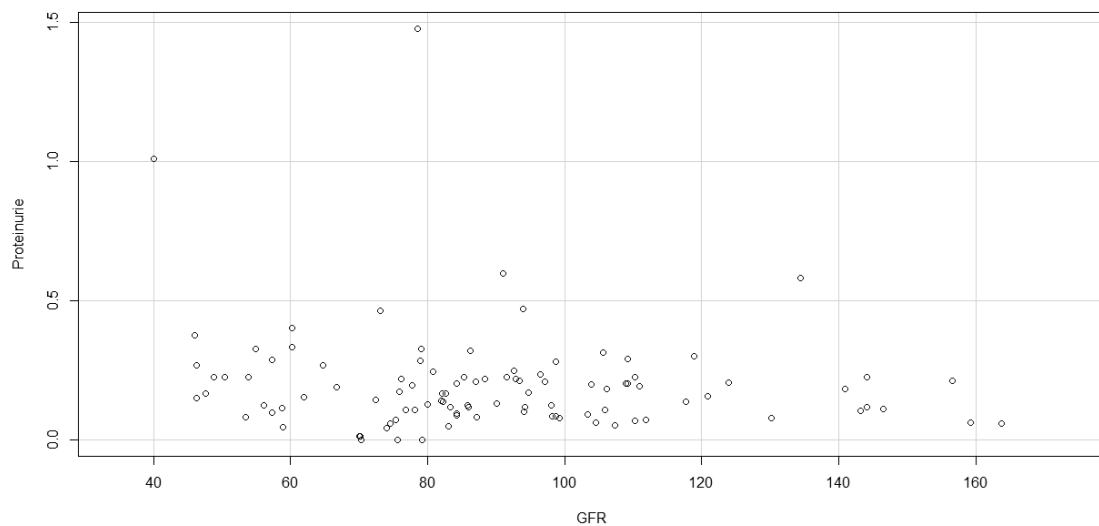
Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Indometacindosis und Proteinurie wurde ebenfalls zunächst ein Streudiagramm erstellt (vgl. Abb. 50). Im folgenden Pearson-Test errechnete sich ein Korrelationskoeffizient von $r=-0,33$ mit einem p-Wert von 0,006, was somit einem signifikanten Ergebnis entspricht. Es stellt sich eine negative Korrelation zwischen täglicher Indometacindosis und der Proteinurie dar.



Tagesdosis Indometacin [mg/kg Körpergewicht]; Proteinurie [g/d]

Abbildung 50: Streudiagramm Tagesdosis Indometacin/ Proteinurie

Es wurde außerdem der Zusammenhang zwischen eGFR und Proteinurie innerhalb des bestehenden Patientenkollektivs untersucht. Es zeigte sich eine negative Korrelation von $r = -0,14$, welche mit einem p-Wert von 0,16 nicht als signifikant zu bewerten ist.

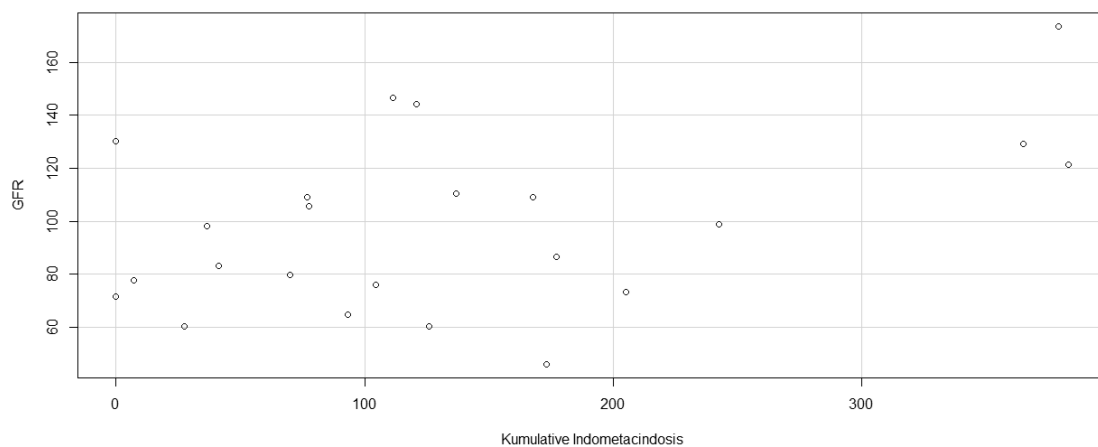


GFR [ml/min/1,73m²]; Proteinurie [g/d]

Abbildung 51: Streudiagramm glomeruläre Filtrationsrate/ Proteinurie

Zuletzt wurde die kumulative Indometacindosis über 20 Jahre, einerseits mit der zuletzt ermittelten eGFR und andererseits mit der zuletzt gemessenen Proteinurie korreliert. Dabei ist zu erwähnen, dass hier jeweils der als letztes ermittelte Wert verwendet wurde und diese Werte nicht zwangsläufig aus dem gleichen Jahresfollow-Up stammen. Im Gegensatz zu der Auswertung in Kapitel 3.2.3.2., wurde hier auch der zuletzt gemessene Wert für eGFR bzw. Proteinurie in die Wertung genommen, wenn er nicht im Erwachsenenalter ermittelt wurde. Für die Berechnung der kumulativen Indometacindosis, wurde die Dosis im jeweiligen Follow-Up Jahr mit 365 Tagen multipliziert, anschließend für alle 20 Beobachtungsjahre summiert und in Gramm statt Milligramm angegeben. Zu beachten ist auch hier, dass nicht in jedem Jahr eine Follow-Up Untersuchung durchgeführt wurde und somit nicht ausgeschlossen ist, dass nicht auch in Jahren, aus denen keine Daten vorliegen, Indometacin eingenommen wurde. Auf der anderen Seite wurde Indometacin gegebenenfalls in den Jahren mit vorliegenden Follow-Up Daten nicht zwangsläufig 365 Tage durchgehend eingenommen.

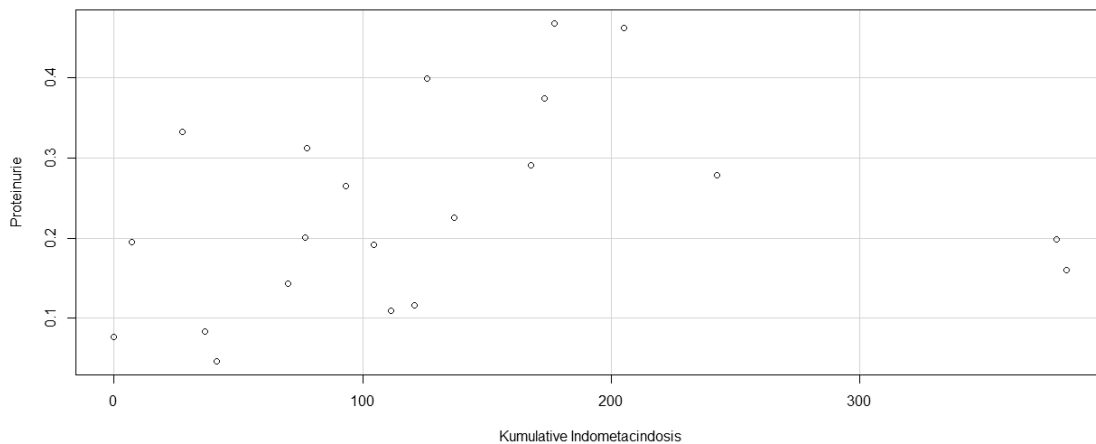
Bei der Korrelationsanalyse der kumulativen Indometacindosis mit der eGFR im letzten Beobachtungsjahr ergibt sich mit $r = 0,44$ eine positive Korrelation, die mit einem p-Wert von 0,038 als signifikant zu werten ist.



Kumulative Indometacindosis [g]; GFR [ml/min/1,73m²]

Abbildung 52: Streudiagramm Kumulative Indometacindosis/ GFR

Die Korrelationsanalyse der kumulativen Indometacindosis mit der, im letzten Beobachtungsjahr ermittelten, Proteinurie zeigt mit einem r-Wert von 0,25 eine positive Korrelation, welche jedoch mit $p = 0,27$ als nicht signifikant zu werten ist.



Kumulative Indometacindosis [g]; Proteinurie [g/d]

Abbildung 53: Streudiagramm Kumulative Indometacindosis/ Proteinurie

3.3.2. Lagetests

Es wurde mittels eines geeigneten Lagetests überprüft, ob sich der Mittelwert der glomerulären Filtrationsrate, des untersuchten Kollektivs von am Bartter-Syndrom Erkrankter im Erwachsenenalter, signifikant von Normwerten der gleichen Altersgruppe unterscheidet.

Bei den zu testenden Werten handelt es sich um unabhängige Stichproben. Die Normalverteilung wird angenommen, da diese sich in etwa grafisch aus dem Histogramm in Abbildung 21 entnehmen lässt. Aufgrund der geringen Stichprobenzahl wurde auf einen statistischen Test, wie den Shapiro-Wilk-Test, verzichtet. Mit der Normalverteilung und der Unabhängigkeit der Werte sind die Voraussetzungen für einen t-Test erfüllt.

Eine transversale Auswertung der glomerulären Filtrationsraten nach Ende des Kinder- und Jugendalters wurde durchgeführt (nachzulesen in Kapitel 3.2.3.2.), wozu die letzte erhobene eGFR zwischen dem 19. und dem 20. Lebensjahr gewertet wurde. Die eGFR von 20 der 23 Erkrankten war in diesem Zeitraum mindestens einmal erhoben worden. Im Mittelwert ergab sich eine eGFR von $99,51 \pm 33,96 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und ein ähnlicher Median von $98,46 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Nichtsdestotrotz zeigt sich eine große Standardabweichung, was in der großen Differenz zwischen sehr großen und kleinen Werten für die eGFR begründet ist. Als Vergleich für die GFR junger Erwachsener wurde der mittlere Normwert des Zentrallabors am Universitätsklinikum Marburg von $110 \text{ ml/min/1,73m}^2$ herangezogen. Es ergibt sich ein p-Wert von 0,1454, damit kann kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

4. Diskussion

4.1. Studiendesign und Methodik

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um ein Design mit retroektiv erhobenen Daten. Aus diesem Studienkonzept ergeben sich einige Ungenauigkeiten, welche vor allem dieser Studienkategorie eigen sind. Zum einen beruht die Qualität der ausgewerteten Daten erheblich auf der Vollständigkeit der durchgeführten Labortests und deren Dokumentation. Die Genese von Ausreißern kann im Nachhinein nicht mehr ermittelt und -zum Beispiel deren Richtigkeit durch eine wiederholte Messung- validiert werden. Man steht somit vor dem Dilemma, die Ausreißer als solche zu deklarieren und aus der Wertung herauszunehmen oder sie im Wertekollektiv zu belassen, was teilweise zur erheblichen Beeinflussung von Mittelwerten und Standardabweichungen führt. Auch lässt sich kein Einfluss auf die konsequente Durchführung jährlicher Follow-Ups nehmen, sodass in vielen Altersgruppen wenige Werte zur Verfügung stehen. Dies mindert die statistische Aussagekraft. Im Zuge der Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Validität der Aussagen, kann die Zahl der nicht bekannten Werte pro Altersgruppe den Tabellen im Anhang, jeweils unter „NA“ (=engl. „not available“) entnommen werden.

Man könnte diskutieren, ob die Zusammenfassung von Altersgruppen in Clustern über 2 oder mehr Altersstufen sinnvoll ist, um eine größere Anzahl Daten in einer Kohorte zusammenzufassen. Darauf wurde in dieser Dissertation verzichtet, da die Dynamik der Entwicklung im Altersverlauf von besonderem Interesse ist und sich die Normwerte in verschiedenen Altersstufen teilweise erheblich unterscheiden.

Ein weiterer kritikwürdiger Punkt besteht in der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten. Diese ergibt sich aus der geringen Inzidenz der Erkrankung und liegt daher außerhalb der beeinflussbaren Faktoren. In einer größer angelegten Studie bestünde die Möglichkeit einen multizentrischen Ansatz anzustreben, um mehr Erkrankte zu akquirieren.

Trotz der Schwächen, die mit dem Studiendesign einer Studie mit retroektiven Daten einhergehen, ist die Betrachtung -auch lückenhafter Daten- von wissenschaftlichem Wert. Es handelt sich beim Bartter-Syndrom zwar um eine Erkrankung mit geringer Inzidenz und Prävalenz ^(SEYBERTH et al. 1994; Ji et al. 2008), sie führt möglicherweise allerdings in überproportionalem Maß zur Niereninsuffizienz. Zukünftige Studien können sich gegebenenfalls der Erkenntnisse hier festgestellter Tendenzen im Langzeitverlauf bedienen.

4.2. Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Bedingt durch die Polyurie der Feten mit aBS entwickeln die überwiegende Mehrheit der Mütter ein Polyhydramnion mit den einhergehenden Komplikationen. Als eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist die Frühgeburtlichkeit zu nennen ^(Deschenes et al. 1993; Konrad et al. 1999; Laghmani et al. 2016; Peters et al. 2002). Wie unter Punkt 3.1.1. „Gestationsalter bei Geburt“ beschrieben, sind von den 17 Patientinnen und Patienten, von denen das Gestationsalter bekannt ist, 16 vor Schwangerschaftswoche 37 + 0 geboren. Insgesamt ergibt sich ein Mittelwert für das Gestationsalter bei Geburt von $32,76 \pm 3,33$ Wochen. Im Vergleich mit dem Gestationsalter reifer Neugeborener bei Geburt von 37 + 0 bis 42 + 0 Wochen ^(Bartmann et al. 2018, S. 115) ist eine eindeutige Tendenz zur Frühgeburtlichkeit zu erkennen. Nur eines der Kinder fällt in die Kategorien der Reifgeborenen. Alle anderen der n=17 Patientinnen und Patienten mit bekanntem Gestationsalter sind unter der Grenze von 37 + 0 Schwangerschaftswochen und damit als Frühgeborene zu bezeichnen. Demnach kann die, in der Literatur beschriebene, Frühgeburtlichkeit ^(Deschenes et al. 1993; Fanconi et al. 1971; Seyberth et al. 1985; Konrad et al. 1999) bei Patientinnen und Patienten mit BS anhand dieses Kollektivs nachvollzogen werden. Bemerkenswert ist, dass 9 der 23 Patientinnen und Patienten einen Defekt im Gen CLCNKB und damit einen Typ III des Bartter-Syndroms aufweisen. Das klassische Bartter-Syndrom ist durch eine initial meist mildere Symptomatik mit postnataler Präsentation charakterisiert ^(Simon et al. 1997; Konrad et al. 2000). Trotz des Anteils von beinahe 40% der Varianten des BS innerhalb des Kollektivs, ist das mittlere Gestationsalter bei Geburt deutlich unterhalb der Grenze zu Reifgeborenen. Auch die Patientinnen und Patienten mit einem BS Typ III sind von der Frühgeburtlichkeit betroffen.

8 von 17 Kindern, deren Geburtsgewicht bekannt ist, fallen in die Kategorie „Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht“ (<2500g), 6 Kinder in „Neugeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht“ (<1500g) ^(Bartmann et al. 2018, S. 115). Im Mittel ergibt sich ein Geburtsgewicht von 1967 ± 922 g. Dieser Umstand ist zum großen Teil dem obenstehenden Faktor der Frühgeburtlichkeit geschuldet. Da diese stark mit einem geringeren Geburtsgewicht korreliert, wurden zudem die Perzentilen des Gewichts nach Gestationsalter bei Geburt errechnet (vgl. Abb. 5 und 6). Auch bei dieser korrigierten Betrachtung zeigt sich, dass die mittlere Perzentile bei 35 ± 19 und damit unterhalb der zu erwartenden 50. Perzentile liegt.

Der Komplex aus Frühgeburtlichkeit und geringem Geburtsgewicht ist eine viel beschriebene Kombination, insbesondere bei der antenatalen Form des Bartter-Syndrom und kann auch in dem, in dieser Studie betrachteten, Kollektiv Erkrankter bestätigt werden ^(Deschenes et al. 1993; Fanconi et al. 1971; Seyberth et al. 1985; Brochard et al. 2009).

4.3. Medikamente

Die wichtigste Säule der Symptomkontrolle beim Bartter-Syndrom ist, wie bereits beschrieben, die Therapie mittels eines Cyclooxygenase-Inhibitors. Aufgrund seines günstigen Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils wird dazu in den meisten Fällen Indometacin eingesetzt. Mit dem ausschließlichen Einsatz dieses Medikamentes bei 15 der 23 Studienteilnehmenden, ist es bei den Erkrankten, welche in dieser Studie evaluiert wurden, der vorherrschend eingesetzte COX-Hemmer. Ebenfalls zur Therapie eingesetzt wird Celecoxib; im vorliegenden Kollektiv wurden 4 Patientinnen und Patienten im Verlauf auf dieses Medikament umgestellt.

Da nicht in jedem Jahr bei jedem Erkrankten eine Follow-Up Untersuchung am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wurde (im Median in den ersten 20 Lebensjahren 13 Follow-Up-Untersuchungen), lässt sich leider keine genaue Aussage über die mittlere Dauer der Anwendung treffen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mittels Indometacin pro Lebensalter therapiert wurden, ist anhand Tabelle 11 ersichtlich. Im ersten bis achten, sowie ab dem siebzehnten Lebensjahr, scheinen weniger Erkrankte mit einem COX-Inhibitor therapiert worden zu sein. Allerdings geht dies zum Teil auf fehlende Follow-Up-Daten zurück. Das Fehlen der Information über das aktuelle Therapieschema in einer Altersstufe, kann demnach auf das Fehlen der Follow-Up-Untersuchung zurückzuführen sein und bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Patientin oder der Patient in dieser Altersstufe nicht mit einem COX-Inhibitor therapiert wurde.

In der Literatur ist ein Richtwert für die Tagesdosis Indometacin mit 0,5-2 mg/kg Körpergewicht angegeben ^(Bartmann et al. 2018, S. 446; Dötsch und Weber 2017, S. 138). Wie in Abbildung 9 „Verlauf der Mittelwerte der Tagesdosis Indometacin“ dargestellt, variiert die Tagesdosis der Patientinnen und Patienten dieser Studie eher im oberen Bereich, bis eher oberhalb dieser Empfehlung. Insgesamt, über alle Altersstufen hinweg, liegen nur 2,3% der Erhebungen unterhalb der minimalen Empfehlung von 0,5 mg/ kg Körpergewicht, der Großteil mit 64,4% innerhalb von 0,5 - 2 mg/kg Körpergewicht und 33,3% oberhalb dieser Empfehlung. Dies erklärt sich im Wesentlichen durch die Dosisanpassungen aufgrund in domo durchgeführter Messungen des Indometacin-Spiegels. Am Kurvenverlauf ist nachzuvollziehen, dass mit zunehmendem Alter die Tagesdosis leicht sinkt, während der Kurvenverlauf des Serumspiegels diesen Trend nicht widerspiegelt (vergleiche Abbildung 10 „Verlauf der Mittelwerte des Serumspiegels von Indometacin“). Dieser variiert von Minimalwerten von 22 ng/ml bis hin zu Maximalwerten von 4530 ng/ml, woraus sich eine entsprechend große Standardabweichung ergibt. Dies könnte möglicherweise auf eine langsamere Verstoffwechslung des Indometacins mit zunehmendem Alter, bzw. eine erhöhte Verstoffwechslung im Kindesalter, hindeuten.

Es ist in diesem Rahmen auch zu beachten, dass die jeweilige Tagesdosis der verordneten Dosis entspricht, wobei keinerlei Einfluss oder Kontrolle der Medikamenten-Compliance möglich ist.

Erwartungsgemäß ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche mittels oraler Kalium-Substitution behandelt wurden, mit einem Anteil von 82,6% sehr groß. Dies ergibt sich insbesondere aus der typischen Klinik mit substituitionsbedürftiger Hypokaliämie beim Bartter-Syndrom ^(Nascimento et al. 2014; Reinalter et al. 2001; Vaisbich et al. 2004; Senba et al. 1984).

Die Kombination eines NSAID mit einem kaliumsparenden Diuretikum, z.B. den Aldosteronantagonisten Spironolacton und Eplerenon, kann insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem Serumkalium helfen, diesen Wert zu erhöhen und damit einen positiven Einfluss auf die Reduktion metabolischer Alkalosen haben ^(Griffing et al. 1982; Vaisbich et al. 2004; Nascimento et al. 2014). Auch im vorliegenden Kollektiv wurden 8 Erkrankte mittels Spironolacton und 4 Patienten mit Eplerenon behandelt. Die Effekte auf die Serumnatrium- und Kaliumwerte werden unter Kapitel 4.5.2. näher diskutiert.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Inhibition der Cyclooxygenase birgt, abgesehen von der Nephrotoxizität, die Gefahr von gastroduodenalen Ulzera durch die verminderte Bildung von Prostaglandin E₂ an der Magenschleimhaut ^(Bennett et al. 1973; Takeuchi und Amagase 2018). Prostaglandin E₂ steigert die Bikarbonat-Sekretion, sowie die Muzinproduktion der Nebenzellen im Magen, was zur teilweisen Neutralisation der Salzsäure und damit zum Magenschutz führt ^(Behrends et al. 2012, S. 485–500). Durch die Inhibition der PGE₂-Synthese besteht die Gefahr des Überwiegens der Salzsäureproduktion und den Angriff der Magenschleimhaut. Aus diesem Grund kann es bei Hinweisen auf das Vorliegen gastroduodenaler Ulzera notwendig werden, zusätzlich einen Magenschutz, zum Beispiel in Form eines Protonenpumpenhemmers zum Therapieregime hinzuzufügen, um die Salzsäuresekretion auf diesem Wege zu hemmen. 4 Erkrankte des vorliegenden Kollektivs wurden mit einem PPI behandelt. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der Vorteil von selektiven COX2- Inhibitoren, welche, insbesondere ab der Pubertät, weniger gastroduodenale Ulzera verursachen, als die unselektiven Cyclooxygenase-Inhibitoren ^(Behrends et al. 2012; Takeuchi und Amagase 2018). Der gewünschte Effekt der Reduktion von PGE₂ im Bereich der Nieren, wird durch die Hemmung der Cyclooxygenase 2 vermittelt, sodass die überschießende Aktivierung des RAAS verhindert wird, was wiederum zur verminderten Vasokonstriktion der Vas efferens und somit zur Reduktion der Hyperfiltration führt ^(Friis et al. 2005; Kömhoff et al. 2004). Aus diesem Grund ist die COX2 das vornehmliche Ziel der Therapeutika, sodass z.B. COX2-selektive NSAID („Coxibe“) zum Einsatz kommen können. Im Gegensatz zu den Coxiben, inhibieren unselektive Cyclooxygenase-Inhibitoren neben der COX2 auch die COX1. Diese ist an der Bildung von Prostaglandin E₂ aus Arachidonsäure in Magenschleimhautzellen beteiligt. Durch die unbeabsichtigte Hemmung der COX1 fallen die oben beschriebenen,

magenschützenden Effekte weg und es ergibt sich ein erhöhtes Risiko für gastroduodenale Ulzera (Takeuchi und Amagase 2018; Behrends et al. 2012, S. 485–500). In einigen Studien ergaben sich vielversprechende Hinweise auf Coxibe als alternatives Behandlungsregime mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen, jedoch gelten diese Medikamente insbesondere im Erwachsenenalter als kardiovaskuläre Risikofaktoren, weshalb der Einsatz als Standardmedikation beim Bartter-Syndrom umstritten ist (Vaisbich et al. 2004; Kleta et al. 2000). Kömhoff et al. beschrieben bei einer Kohorte von 28 Patientinnen und Patienten mit Bartter- oder Gitelmann-Syndrom unter Rofecoxib erhöhte systolische Blutdruckwerte, im Vergleich zur Therapie mit Indometacin, auch wenn in beiden Therapiegruppen der Blutdruck unterhalb der mittleren Norm lag (Kömhoff et al. 2006).

4.4. Körpergröße, BMI und Blutdruck

Als Referenz wurden jeweils die 50. Perzentilen der Körpergröße, des Gewichts und des BMI der KiGGS-Studie (Robert Koch-Institut) bei 18 Jährigen angenommen.

Für die mittlere Körpergröße ergab sich im vorliegenden Kollektiv bei den weiblichen Patientinnen ein Mittelwert von $156,24 \pm 7,54$ cm; bei den männlichen Patienten von $175,23 \pm 8,22$ cm. Die KiGGS-Studie gibt eine Größe von 166 cm als 50. Perzentile von 18-jährigen Mädchen, bzw. 178 cm bei Jungen an. Somit kann die Aussage getroffen werden, dass die Mittelwerte der Körpergrößen beider Geschlechter unterhalb dieser Vergleichswerte liegen. Schwerwiegender scheint dieser Unterschied bei den Mädchen in den Vordergrund zu treten. Die Erkenntnisse unter anderem von Seidel et al. (Seidel et al. 1995), sowie Mackie et al. (Mackie et al. 1996), dass das BS mit einer Wachstumsheftung einhergeht, kann auch im vorliegenden Kollektiv beobachtet werden, wenn auch im geringeren Umfang bei den männlichen Erkrankten.

Die 50. BMI Perzentile 18-jähriger liegt bei der weiblichen Bevölkerung bei ca. 22 kg/m^2 und bei der männlichen bei $22,5 \text{ kg/m}^2$. Der Median und damit die 50. Perzentile des vorliegenden Kollektives an BS Erkrankter, lag bei Patientinnen bei $22,53 \text{ kg/m}^2$ und bei Patienten bei $21,85 \text{ kg/m}^2$. Die Mittelwerte ($23,75 \pm 5,82 \text{ kg/m}^2$ bei den Mädchen und $22,6 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ bei den Jungen) befinden sich in einem ähnlichen Bereich. Demnach ergibt sich kein großer Unterschied zwischen Menschen mit Bartter-Syndrom und der nierengesunden Bevölkerung.

Bezüglich Körpergröße lassen sich zusammenfassend Werte leicht unterhalb der in der Literatur angegebenen Normwerte verzeichnen, dies entspricht auch den Erkenntnissen von Stein et al., sowie Bettinelli et al., demnach Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom zu einem leicht verringerten Längenwachstum neigen (Bettinelli et al. 1992; Stein 1985; Bettinelli et al. 2007). Bei der Betrachtung der Werte für den BMI gab es keine Auffälligkeiten und sie liegen weitestgehend im Normbereich. Ein ideales Vorgehen wäre der Vergleich von tatsächlicher Größe mit den

genetischen Zielgrößen gewesen. Diese errechnet sich aus den Körpergrößen der Eltern. Die erforderlichen Informationen waren aus den vorliegenden Sekundärdaten nicht ersichtlich.

Der sekundäre Hyperaldosteronismus beim BS unterscheidet sich von der primären Form durch das Vorhandensein normaler bis hypotensiver Blutdruckwerte ^(Jeck et al. 2005). Der Blutdruck ist ein besonders anfälliger Wert für Einmalmessungen, da er von einer Vielzahl von Faktoren abhängig ist, nicht zuletzt dem Untersucher und der emotionalen Verfassung der Person zum Untersuchungszeitpunkt ^(Jurko et al. 2016; Krmar 2019; Martin und McGrath 2014). Nichtsdestotrotz zeigt sich bereits anhand der Abbildungen 15 und 16, dass die jeweiligen Mittelwerte im Bereich der Normwerte angesiedelt sind. Bedingt durch die Verteilung der Körpergrößen, ergeben sich insbesondere bis zu einer Körperlänge von 80 cm teilweise nur Einzelwerte, sodass sich in diesem Bereich keine Mittelwerte errechnen lassen (vgl. Abb. 13 und 14).

In Abbildung 15 und 16 wurden die Mittelwerte des Blutdrucks der jeweiligen Altersgruppe mit mittleren Werten der jeweiligen Altersstufe, entnommen aus der KiGGS-Studie ^(Robert Koch-Institut), verglichen. Da die 50. Perzentile der Blutdruckwerte aus dieser Studie abhängig von den Körperlängen der Altersstufe sind, wurde zuvor die mittlere Körperlänge, nach Geschlecht getrennt berechnet und näherungsweise die entsprechenden medianen Werte der Tabelle entnommen. Die durchschnittliche Körpergröße mancher Altersstufen und insbesondere der weiblichen Patientinnen, lag unterhalb der 5. Perzentile, sodass der niedrigste Wert im betreffenden Alter angenommen wurde. Da es sich um durchschnittliche Werte handelt, lohnt die Betrachtung der Mittelwerte im Gesamten, inklusive der Standardabweichungen (vgl. Abb. 13 und 14).

Insgesamt gehen die gemessenen Blutdruckwerte mit der Aussage der Literatur, z.B. von Jeck et al. ^(Jeck et al. 2005), konform, dass sich das BS im Rahmen eines sekundären Hyperaldosteronismus mit normalen bis hypotensiven Blutdruckwerten präsentiert. Es ist zu beachten, dass alle Erkrankten dieser Studie, zumindest zeitweise mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor therapiert wurden. Dieser führt durch die reduzierte Prostaglandin-Produktion zur reduzierten Aktivierung des RAAS und damit zu niedrigeren Blutdruckwerten.

4.5. Longitudinale Betrachtung im Follow-Up:

4.5.1.Hauptzielgröße: Parameter der Nierenfunktion

Die GFR wurde anhand des Kreatinins als Surrogatmerkmal berechnet. Obwohl grundsätzlich zulässig, ergeben sich aus der Berechnung der GFR, anhand des Serumkreatinin, einige zu erwähnende Ungenauigkeiten.

Zum einen besteht bei dieser Herangehensweise das Problem des kreatininblinden Bereiches, da bei einer GFR, größer als $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, das Serumkreatinin erst ab einer Reduktion der GFR von mehr als 50% wesentlich ansteigt. Dieser verzögerte Anstieg resultiert aus einer, in geringem Umfang bestehenden, kompensatorischen tubulären Sekretion von Kreatinin (Fesler und Mimran 2011).

Zum anderen ist das Serumkreatinin selbst abhängig von äußeren Faktoren. Es ergeben sich zum Beispiel falsch hohe Werte durch eine erhöhte Proteinzufuhr mit der Nahrung, einer generell hohen Muskelmasse, aber auch durch das Zugrundegehen von Muskelzellen durch Sport und schwerer körperlicher Arbeit. Falsch niedrige Werte sind zum Beispiel bei Menschen mit geringer Gesamtmuskelmasse zu finden (Behrends et al. 2012, S. 331; Fesler und Mimran 2011).

Besser wäre die Ermittlung der eGFR anhand des Cystatin C, welches einen geringeren Blindbereich aufweist und unabhängig von Faktoren wie Ernährung, Gesamtmuskelmasse und Alter ist. Jedoch war die Bestimmung von Cystatin C während des Beobachtungszeitraumes noch kein Bestandteil des nephrologischen Routinelabors, da diese Untersuchung aufwendig und teuer war (Fesler und Mimran 2011).

Anhand von Abbildung 18 und 19 erkennt man, dass das Serumkreatinin in den meisten Altersstufen leicht oberhalb der jeweils altersangepassten Normwerte liegt. Mittels des Serumkreatinins wurde anhand der unter Punkt 2.6. dargestellten Formeln nach Schwartz bzw. Levey die eGFR berechnet. 36,97% der Werte der glomerulären Filtrationsrate lagen oberhalb von $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$, 49,76% lagen im Bereich des Stadium 2 nach KDIGO, 11,37% im Stadium 3a und 2,37% im Stadium 3b. Im longitudinalen Verlauf betrachtet, lässt sich keine Tendenz der Mittelwerte zu niedrigeren Werten erkennen (vgl. Abb. 20); der größte Mittelwert findet sich in der Altersstufe der Zwanzigjährigen. Der kleinste Mittelwert ist in der Altersgruppe 18 zu erkennen. Insgesamt sieht man jedoch an der großen Varianz zwischen Minima und Maxima, unter anderen erkennbar an den großen Werten für die Standardabweichung, dass in beinahe jeder Altersstufe einige Erkrankte unter größeren Beeinträchtigungen der eGFR leiden, während andere keine Einschränkungen der eGFR verzeichnen oder sogar eine gute Nierenfunktion aufweisen.

Insgesamt liegen die meisten Werte für die glomeruläre Filtrationsrate jedoch im Stadium 2 nach KDIGO, was auf eine leichte Nierenfunktionseinschränkung schließen lässt. Unter einem terminalen Nierenversagen (CKD 5), entsprechend einer $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ litt keiner der 23 Patientinnen und Patienten innerhalb der betrachteten ersten 20 Lebensjahre. Auch eine schwere Verminderung der eGFR (CKD 4), definiert als eine eGFR zwischen 15 und $29 \text{ ml/min/1,73m}^2$, weist keiner der Erkrankten auf.

Bei der transversalen Betrachtung der zuletzt ermittelten glomerulären Filtrationsrate im Erwachsenenalter, weist der größte Teil mit 11 Patientinnen und Patienten eine eGFR oberhalb

von 90 ml/min/1,73m² auf, gefolgt von 8 mit einer eGFR zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m² und somit einem Stadium 2 nach KDIGO. Lediglich ein Patient hatte eine eGFR zwischen 30 und 44 ml/min/1,73m² und somit eine Nierenfunktionseinschränkung im Stadium CKD 3a. Keiner der gemessenen glomerulären Filtrationsraten im Erwachsenenalter (n=20) war in einem höheren Stadium als Stadium CKD 3a.

Sowohl bei Proteinurie, als auch bei Albuminurie (s.u.) wurden Laborwerte verzeichnet, die mit „kleiner als“ angegeben waren (z.B. Proteinurie <0,1 g/d). In diesen Fällen wurde der nächstkleinere Wert in die Auswertung übernommen. Ein Problem bei der Betrachtung der Proteinurie war das Vorliegen weniger Werte in einigen Altersstufen (vgl. Tabellen im Anhang).

Ein weiterer Parameter, der in die Bewertung der chronischen Nierenschädigung der KDIGO eingeht, ist der Albumin/Kreatinin-Quotient, da er insbesondere bei diabetischer oder hypertensiver Nephropathie einen wichtigen prognostischen Marker für kardiovaskuläre Komplikationen der Niereninsuffizienz darstellt (Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.). Mit 56,6% aller Messungen entsprach der größte Teil der erhobenen Werte Grad A1, bedeutend einen Normalwert, beziehungsweise nur einer minimalen Erhöhung des Quotienten. Grad A2 und damit einen Quotienten von 30 - 300 mg/g wiesen 38,8% und Grad A3 (>300 mg/g) nur 4,8% der Messungen auf. Insbesondere die große Streuung in höheren Altersgruppen ist auffällig, was sich in teilweise sehr großen Standardabweichungen zeigt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass viele Patientinnen und Patienten eine gut funktionierende Filtrationsbarriere aufweisen, bei einigen wenigen hingegen die Barrierefunktion stark geschädigt ist. In der Literatur, zum Beispiel bei Walsh et al. (Walsh et al. 2018), wiesen 28 von 35 Patienten mit BS eine Albuminurie auf.

Die Proteinurie wurde als Zeichen der Schädigung der Filtrationsbarriere betrachtet. Insgesamt lagen beinahe die Hälfte aller erhobenen Werte oberhalb der maximalen Norm von 0,15 g/d (48%). In Abb. 23 sieht man die Tendenz, dass die Proteinurie mit steigendem Alter zunimmt. Aus diesem Grund wurde auch hier eine transversale Betrachtung im Erwachsenenalter durchgeführt, welche im Mittel eine Proteinurie von 0,24 ± 0,12 g/d ergab. Auch hier ist eine große Spannweite zwischen Minimalwert (0,08 g/d) und Maximalwert (0,47 g/d) zu erkennen. Anhand der großen Spannweite der Standardabweichung, gerade mit zunehmendem Lebensalter, lässt sich der Schluss ziehen, dass einige Erkrankte keine Schädigung der Filtrationsbarriere aufweisen, andere jedoch eine starke Beeinträchtigung dieser haben. 13 der Patientinnen und Patienten, bei denen eine mögliche Proteinurie auch im Erwachsenenalter untersucht wurde (n=18), wiesen eine pathologische Proteinausscheidung auf. Nur 5 der 18 Erkrankten mit bekannter Proteintagesausscheidung hatten normaler Werte.

Retrospektive Studien zeigen, dass ein bedeutender Anteil der Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom, bei Seys et al. bis zu 25%, im Verlauf eine chronische Niereninsuffizienz entwickelten (Brochard et al. 2009; Seys et al. 2017). Bei der retrospektiven Auswertung von Walsh et al. (Walsh et al. 2018), wiesen 22 von 35 Patientinnen und Patienten mit Bartter Syndrom, entsprechend ca. 63% eine GFR < 90 ml/min/1,73m² auf. Im vorliegenden Kollektiv sind die Werte der eGFR von 45% der Erkrankten unterhalb dieses Wertes zu finden. Die Gründe für die Entstehung einer CKD sind vermutlich multifaktoriell, da zum einen die chronische Hyperfiltration zur Entwicklung einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose führen kann (Rosenberg und Kopp 2017), oft eine Frühgeburtlichkeit vorliegt und eine nephrotoxische Medikation angewandt werden muss. Jedoch waren bei der Untersuchung von histologischen Proben der Nieren häufig keine Veränderungen des Gewebes nachweisbar, wie man sie bei einer Indometacin-induzierten Schädigung erwarten würde (Seys et al. 2017; Su et al. 2000). Su et al. sehen einen Zusammenhang in der Überstimulation des RAAS mit andauernder Hyperfiltration und dem Auftreten der FSGS mit nachfolgend niedriger GFR (Su et al. 2000). Dementsprechend würde die Hemmung der Prostaglandin E₂ Synthese mit folgender Hemmung des überstimulierten RAAS einen protektiven Effekt auf die Nieren haben, indem sie die Entstehung einer fokal segmentalen Glomerulosklerose durch Hyperfiltration verhindern (Su et al. 2000).

4.5.2.Nebenzielgröße: Serumwerte

Da nicht alle Mitglieder des Kollektivs Erkrankter durchgängig mit Indometacin behandelt wurden, beziehungsweise nicht in allen Jahren ein Follow-Up durchgeführt wurde, kann anhand der Abbildungen unter Punkt 3.2.3. „Serum“ keine Aussage darüber getroffen werden, ob und inwiefern die Indometacintherapie einen Effekt auf die Serumwerte im Einzelnen hatte. Betrachtet werden hier dementsprechend ausschließlich die Serumwerte im Gesamten bei dem vorliegenden Kollektiv mit Bartter-Syndrom, in dem jeder Erkrankte mindestens zeitweilig unter Therapie mittels Indometacin oder (in einem Fall) einem anderen Cyclooxygenase-Inhibitor stand.

Im Anhang finden sich jeweils die ausführlichen Tabellen zum longitudinalen Verlauf von Minima, Maxima, Medianen, Mittelwerten und Standardabweichungen, sowie eine Auflistung der Anzahl fehlender Daten im jeweiligen Untersuchungsalter (NA= eng. not available).

Wie bereits beim Serum-Kreatinin, kam es bei einigen Laborwerten zu einer Vermischung unterschiedlicher Referenzwerte (vgl. Punkt 2.7.), da das Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg keine gesonderten Normwerte für Kinder und Jugendliche ausweist. Obwohl die laborabhängige Auswertung ein wichtiger Faktor ist, konnte auf die Entnahme einiger Referenzwerte der Pädiatrie nicht verzichtet werden, da es sich zum Teil um erhebliche

Differenzen zwischen kindlichen, adoleszenten und erwachsenen Normwerten handelt. Neben dem Serum-Kreatinin betrifft dies vor allem die Serumwerte für Phosphat, Alkalische Phosphatase, Renin und Aldosteron. Die entsprechenden Referenzwerte wurden der Literatur entnommen (vgl. Punkt 2.7.).

Der Serumwert für Natrium war erwartungsgemäß weitgehend der Norm entsprechend. Insgesamt liegen die Mittelwerte aller Altersstufen innerhalb des Referenzbereiches von 135 -145 mmol/l. Weder in der Literatur noch im hier betrachteten Kollektiv gibt es Hinweise auf eine Hyper- oder Hyponatriämie bei Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom. 85,6% der Messungen für das Serum-Natrium wurden erhoben, ohne dass die Erkrankten mit einem Aldosteron-Antagonisten behandelt wurden, 13,3 %, während sie Spironolacton und 1,1% während sie mit Eplerenon therapiert wurden. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne Aldosteron-Antagonisten hat mit $139,79 \pm 3,05$ mmol/l durchschnittlich die höchsten Natrium-Werte, während die Gruppen mit Spironolacton ($137,54 \pm 4,35$ mmol/l) und Eplerenon ($137,67 \pm 3,21$ mmol/l) geringfügig unterhalb dieses Wertes liegen. Kaliumsparende Diuretika, wie Spironolacton, wirken über die kompetitive Bindung am Aldosteronrezeptor, welcher die Expression des epithelialen Natriumkanals ENAC, des Thiazid-abhängigen NaCl-Transporters NCC, sowie der basolateralen Na⁺-K⁺-ATPasen, hemmen. Die Wirkung von Aldosteron wird somit reduziert, sodass es mit dem Wasserverlust zu einem gesteigerten Serumkalium und einem reduziertem Serumnatrium kommt ^(Horisberger und Giebisch 1987). Die niedrigeren Serumwerte für Natrium unter der Therapie mit Aldosteron-Antagonisten waren somit zu erwarten.

Ein schwerwiegendes Symptom des Bartter-Syndroms ist die Hypokaliämie, ausgelöst durch den tubulären Kalium-Verlust ^(Bettinelli et al. 1992), die im Extremfall zu Herzrhythmusstörungen und Rhabdomyolyse führen kann ^(Cortesi et al. 2010). Auch im vorliegenden Kollektiv erhielten 19 der Patientinnen und Patienten mindestens zeitweilig eine orale Kalium-Substitution. Trotzdem zeigt der Plot of Means (vgl. Abb. 25) Mittelwerte, die sich eher im unteren Bereich bzw. unterhalb der Norm von 3,5 - 4,6 mmol/l präsentieren. Der niedrigste Mittelwert liegt bei $3,14 \pm 0,45$ mmol/l und damit unterhalb der minimalen Norm von 3,5 mmol/l und auch der höchste Mittelwert von $3,95 \pm 0,61$ mmol/l ist nur im mittleren Normbereich zu finden. Insgesamt liegen 54,4 % aller erhobenen Werte für das Serum-Kalium unterhalb von 3,5 mmol/l, während nur 44,5% innerhalb der Norm zu finden sind. Auch hier wurden die Serumwerte separiert nach der Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten betrachtet. 86,3% der Messungen erfolgten ohne Einnahme eines Aldosteron-Antagonisten. Diese Gruppe wies den höchsten Mittelwert des Serumkaliums auf, gefolgt von dem Mittelwert der Gruppe, welche unter Spironolacton ermittelt wurden. Da nur 0,7% der Messungen unter Therapie mit Eplerenon erfolgten, ist der Mittelwert dieser Gruppe, wenn auch der niedrigste, nicht aussagekräftig. Wie in der Literatur beschrieben, zum Beispiel bei Walsh et al. ^(Walsh et al. 2018), ist die Hypokaliämie in diesem Kollektiv ein wichtiges Symptom

des BS. Trotz oftmals stattfindender oraler Kaliumsubstitution weisen Patientinnen und Patienten mit BS meist sehr niedrige Serumkaliumwerte auf^f (Vaisbich et al. 2004).

In der Betrachtung des Serum-Calciums liegen, mit Ausnahme einer Altersgruppe, deren erhöhter Mittelwert auf einen Ausreißer zurückzuführen ist, alle Mittelwerte innerhalb der Norm von 2,2 - 2,65 mmol/l. Eine Veränderung des Serum-Calciums ist weder in der Literatur beschrieben, noch findet sie sich im untersuchten Kollektiv an am Bartter-Syndrom Erkrankter.

Auch das Serum-Chlorid wies weitestgehend unauffällige Werte auf, wobei 10% aller erhobenen Werte unterhalb der Norm von 96 - 109 mmol/l liegen. Insgesamt befinden sich jedoch alle Mittelwerte innerhalb der Referenzgrößen des Zentrallabors. Die Tendenz zu niedrig – normalen Chlorid-Werten lässt sich anhand des folgenden Zusammenhanges erschließen: Bedingt durch den Volumenmangel und die daraus folgende Aktivierung des RAAS mit der Bildung von Aldosteron, werden sowohl Kalium als auch Protonen vermehrt sezerniert. Daraufhin steigt das Bikarbonat an und aus Gründen der Ladungsneutralität sinkt das Gegenanion Chlorid^(Behrends et al. 2012, S. 319–320). Normale bis leicht erniedrigte Werte für das Serum-Chlorid sind somit zu erwarten.

Der größte Anteil der erhobenen Magnesiumwerte liegt innerhalb der Norm. Die in der Studie von Bettinelli et al. beschriebene Hypomagnesiämie bei Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom kann im vorliegenden Kollektiv nicht bestätigt werden^(Bettinelli et al. 1992). Allerdings sind in der Studie von Bettinelli et al. auch Patientinnen und Patienten mit einer anderen Tubulopathie, dem Gitelman-Syndrom eingeschlossen, welches einen stärkeren Hang zu Hypomagnesiämie aufweist^(Knoers und Levtschenko 2008).

Zu beachten ist, dass bei der Beurteilung der Norm für Phosphat unterschiedliche Quellen herangezogen werden mussten. Die Referenzwerte für Erwachsene entstammen dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg. Da dieses jedoch keine pädiatrischen Normwerte zur Verfügung stellt, wurden diese aus der Literatur entnommen^(Soldin et al. 2005; Thomas 2017). Anhand Abb. 29 erkennt man den Abfall der Phosphatwerte im Serum mit zunehmendem Alter. Wie bereits unter Punkt 3.2.4.6. erläutert, ist dieser Abfall im Rahmen der Altersentwicklung physiologisch. Somit findet sich der größte Mittelwert mit $1,93 \pm 0,36$ mmol/l im ersten Lebensjahr; dieser sinkt auf $1,18 \pm 0,18$ mmol/l im zwanzigsten Lebensjahr. Unter Beachtung der altersgerechten Normwerte liegen 85% aller Phosphatwerte im jeweiligen Normbereich, 1,6% darunter und 13,4% darüber. In Abbildung 30 werden die mittleren Normwerte mit den mittleren Phosphatwerten im Serum pro Altersstufe grafisch verglichen. Die Mittelwerte des Serumphosphats des vorliegenden Kollektivs liegen in allen Altersstufen oberhalb der mittleren Norm. Dies entspricht nicht den Erkenntnissen von Bettinelli et al.^(Bettinelli et al. 2014), sowie Sann et al.^(Sann et al. 1978). Die Studie von Bettinelli et al. untersuchte 15 Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom, unter anderem hinsichtlich ihres Serum-Phosphates und verglich sie mit einer

Kontrollgruppe. Der Median der Kohorte mit Bartter-Syndrom für Phosphat lag bei 1,29 mmol/l und damit signifikant niedriger als der der Kontrollgruppe mit 1,61 mmol/l ^(Bettinelli et al. 2014). Sann et al. beschrieb die Hypophosphatämie anhand eines Case Reports eines 18-jährigen BS Patienten. Da es sich bei vorliegender Studie um eine longitudinale Betrachtung handelt und bei dem Phosphat zudem, abhängig vom Alter, unterschiedliche Normgrenzen zu beachten sind, wurde darauf verzichtet, einen Median aller Werte zu bilden. Dennoch lässt sich anhand Abbildung 30 erkennen, dass sämtliche Mittelwerte der jeweiligen Alterskohorte oberhalb der mittleren Normwerte und nicht darunter liegen. Mit 85% liegt der größte Anteil der Werte innerhalb der Referenzgrenzen. Ein möglicher Erklärungsansatz für die eher erhöhten, denn erniedrigten Serumphosphatwerte ist, dass die tubuläre Reabsorption durch intravasalen Volumenmangel gesteigert wird ^(Rajeev Goyal und Ishwarlal Jialal 2021). Auch metabolische Alkalosen haben einen steigernden Effekt auf die Reabsorption. Da Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom häufig unter dieser Elektrolytverschiebung leiden, kann auch dies als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden ^(Rajeev Goyal und Ishwarlal Jialal 2021; Bettinelli et al. 2014; Sann et al. 1978).

Der mit Abstand größte Anteil der Werte für das Aldosteron liegt oberhalb der jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Norm. Dies gilt bei den weiblichen Patientinnen für 87,9% aller erhobenen Werte und bei den männlichen Patienten für 78,4%. Auch die Reninwerte sind deutlich erhöht; insgesamt sind 50,94% aller erhobenen Messungen oberhalb des maximalen altersspezifischen Normwertes. Bei beiden Serumwerten zeigt sich zudem eine große Spannweite der Standardabweichungen. Wie in der Einleitung beschrieben, wird bei am Bartter-Syndrom Erkrankten das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System übermäßig aktiviert, da durch die bestehenden Kanaldefekte weniger NaCl in die Zellen der Macula densa einströmen kann, woraufhin die Expression der Cyclooxygenase 2 gesteigert und vermehrt Prostaglandin ausgeschüttet wird. Prostaglandin wiederum stimuliert direkt die Renin Ausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat und führt damit zur Aktivierung des RAAS ^(Kömhoff et al. 2004; Jensen et al. 1996; Friis et al. 2005). Selbst in den Fällen, in den die Erkrankten des vorliegenden Kollektivs mindestens zeitweise mittels eines COX-Inhibitors therapiert wurden, liegen sowohl die Mittelwerte der jeweiligen Altersgruppen für Renin als auch für Aldosteron oberhalb der Norm. Auch wenn die Therapie mittels Indometacin eine Symptombesserung durch die Inhibition der Cyclooxygenase bewirkt, kann sie, zumindest im vorliegenden Kollektiv, die Werte für Renin und Aldosteron nicht in einen normalen Bereich bringen.

Der größte Teil der Werte für die Alkalische Phosphatase liegen innerhalb der jeweiligen geschlechts- und altersspezifischen Norm. Bei männlichen Patienten liegen 24%, bei weiblichen Patientinnen 26,4% oberhalb der jeweiligen Norm. Auch anhand von Abbildung 32, in der die geschlechts- und altersspezifischen mittleren Normwerte mit mittleren Werten der AP verglichen werden, sieht man die Tendenz der Werte oberhalb der Normkurve. Die Serumwerte für das

Parathormon liegen zu 70% innerhalb der Norm; 26,5% liegen darüber. In Abbildung 37 ist der longitudinal stabile Kurvenverlauf nachzuvollziehen. Allerdings schwanken die Standardabweichungen der jeweiligen Altersstufe teilweise sehr hoch um den Mittelwert. Eine mögliche Erklärung für die Tendenz zu erhöhten Parathormon-Werten liegt in den ebenfalls tendenziell hohen Phosphatserumwerten. Phosphat stabilisiert bei der Synthetisierung des PTH dessen mRNA, sodass hohe Phosphatwerte eine erhöhte PTH-Synthese bedingen ^(Naveh-Many et al. 1995; Naveh-Many et al. 2002). Die bereits erwähnte Studie von Bettinelli et al. ^(Bettinelli et al. 2014) untersuchte 15 Patientinnen und Patienten mit BS und fand ebenfalls im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte PTH-Serumwerte, sowie normale Werte für das Serum-Calcium. Allerdings zeigt sich die AP im vorliegenden Kollektiv tendenziell erhöht, während in der Studie von Bettinelli et al. kein Unterschied zwischen Normalbevölkerung und Patientinnen und Patienten mit BS gesehen wurde. Ebenfalls weisen die Patientinnen und Patienten dieser Studie eine Tendenz zur Hyperkalzurie auf, was gegebenenfalls als Hinweis auf das Vorliegen eines, durch renalen Calciumverlust verursachten, sekundären Hyperparathyreoidismus sein kann.

Das Bartter-Syndrom geht aufgrund des tubulären Elektrolytverlustes mit einer metabolischen Alkalose einher. Im vorliegenden Kollektiv ist dies bereits an den hohen Werten für das Standardbikarbonat, bei dem der größte Anteil mit 68,6% der Werte oberhalb der maximalen Norm von 26 mmol/l lagen, zu erkennen. Nur 30,1% der Werte liegen innerhalb der Referenzwerte. Das Einhergehen des Bartter-Syndroms mit einer metabolischen Alkalose kann nach Betrachtung des Standardbikarbonats in der vorliegenden Gruppe Patientinnen und Patienten bestätigt werden. In der Literatur wurde diese Beobachtung vielfältig beschrieben, zum Beispiel bei Brochard et al. ^(Brochard et al. 2009).

4.5.3.Nebenzielgröße: Sammelurin

Im Rahmen der meisten Follow Up Untersuchungen wurde zudem eine Auswertung des Sammelurins durchgeführt. Zu erwähnen ist, dass die Probe im Falle eines ambulanten Kontrolltermines von den Patientinnen und Patienten selbst mitgebracht und demnach nicht im klinischen Setting gesammelt wurde, sodass etwaige Sammelfehler nicht auszuschließen sind. Es ist bereits anhand von Abbildung 39 zu erkennen, dass die Erkrankten zum größten Teil durch eine Polyurie auffallen. Auch in Abb. 40, in welcher die jeweiligen Mittelwerte mit den mittleren Normwerten für die jeweiligen Altersstufen aus der Literatur ^(Bartmann et al. 2018, S. 117) verglichen wurden, ist die Kurve der mittleren Werte für die Harnvolumina deutlich oberhalb der Norm liegend. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Normwerte für die tägliche Urinausscheidung von Kindern deutlich unterhalb des Normbereichs von 900 - 1500 ml pro Tag (angegeben durch das Zentrallabor am Universitätsklinikum Marburg) liegen, findet sich der

Großteil der gemessenen Werte (62,8%) oberhalb von 1500 ml. Insbesondere in den jüngeren Altersgruppen, liegt die mittlere Diurese deutlich oberhalb der Werte aus der Literatur von 0,5 - 2 ml/kgKG/h (vgl. Abb. 41) ^(Dötsch und Weber 2017, S. 318). Auch im Rahmen der gesamten gemessenen Werte findet sich der größte Anteil mit 58,7% oberhalb von 2 ml/kgKG/h, nur 39,7% lagen innerhalb der Norm. Insbesondere in den Altersgruppen ab 14 Jahren lässt sich ein Absinken, wenn auch keine Normalisierung erkennen. Die Kompensationsmechanismen sind noch unbekannt und weiter Gegenstand der Forschung. Der Beobachtung aus der Literatur, zum Beispiel bei Bettinelli et al. oder Stein et al., dass das Bartter-Syndrom mit einer Polyurie einhergeht, kann in der betrachteten Gruppe von Patientinnen und Patienten zugestimmt werden ^(Bettinelli et al. 1992; Stein 1985).

Bei der Betrachtung der Urin-Osmolalität fällt auf, dass Werte bis 500 mosmol/kg gemessen wurden, was durch den hohen Anteil an BS Typ III Patientinnen und Patienten zu erklären ist ^(Jeck et al. 2000).

Grafisch lässt sich in Abbildung 42 erkennen, dass mit zunehmendem Alter tendenziell höhere Werte der Osmolalität erhoben wurden. Es ist anzunehmen, dass die steigende Osmolalität mit der abnehmenden Polyurie in Zusammenhang steht.

Die Tagesausscheidung von Kreatinin nimmt mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu, was anhand von Abb. 43 zu erkennen ist. Die stetige Zunahme der Kreatinin-Ausscheidung ist durch die zunehmende Muskelmasse mit steigendem Alter begründet ^(Fesler und Mimran 2011).

Die Tagesausscheidung von Prostaglandin E₂ unterliegt, insbesondere in den höheren Alterskohorten, großen Schwankungen, was sich insbesondere in der hohen Standardabweichung ausdrückt. Von allen erhobenen Werten liegen 38,7% oberhalb der Normgrenzen. Dies ist insbesondere in den Altersstufen ab 13 Jahren erkennbar. Ab der Pubertät wurden tendenziell geringere Indometacin-Dosen verwendet, sodass hierin eine Begründung für die erhöhten PGE₂ Werte zu finden sein könnte. Andererseits liegen mögliche Messfehler vor, da ab der Pubertät eine seminale Kontamination bei Jungen die Ergebnisse verfälscht haben könnte.

Die Tagesausscheidung von Natrium zeigte keine Auffälligkeiten, wohingegen die Ausscheidung von Kalium und Calcium mit dem Urin eine Tendenz zu Werten oberhalb der maximalen Norm aufweist. Die vermehrte Kaliumsekretion ist aufgrund der zugrundeliegenden Pathophysiologie des BS zu erwarten und auch eine Hyperkalzurie gehört zu den typischen Symptomen eines BS, insbesondere der Typen I und II.

Die Tagesausscheidung von Albumin zeigt einen Anstieg, vor allem in den Beobachtungsjahren ab dem Alter von 15. Eine Albuminurie ist ein Hinweis auf einen glomerulären Schaden der Niere. Damit könnte die Albuminurie in den höheren Altersstufen ein Anzeichen für eine Schädigung

der Filtrationsmembran darstellen. Genauer wurde die Albuminurie bereits anhand des Albumin/Kreatinin-Quotienten, welcher auch in die Bewertung der Nierenschädigung nach KDIGO eingeht, betrachtet.

4.6. Korrelationen und Lagetests

Die Korrelation von Indometacindosis und der glomerulären Filtrationsrate ist mit einem p-Wert $> 0,05$ nicht als signifikant zu werten. Dies stützt die These, dass auch mit höherer Indometacindosis keine signifikante Erniedrigung der eGFR einhergeht. Auch wenn der Zusammenhang als nicht signifikant gewertet werden muss, können verschiedene Ursachen einer möglichen positiven Korrelation diskutiert werden. Das Bartter-Syndrom geht mit einem relevanten Elektrolytverlust einher, da die, je nach BS Typ, unterschiedlichen Transporter für die Rückresorption aus dem Primärharn, defekt sind. Aufgrund der vermehrten osmotisch wirksamen Elektrolyte, wird weniger Wasser aus dem Primärharn rückresorbiert, was, aggraviert durch das gestörte chloride sensing der Macula densa und der daraus resultierenden glomerulären Hyperfiltration (Kömhoff und Laghmani 2017) eine Polyurie zur Folge hat. Die Hyperfiltration kann eine sekundäre fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) zur Folge haben, was wiederum die eGFR, durch das Zugrundegehen von Glomeruli und damit der Einschränkung der Nierenleistung, erniedrigt (Rosenberg und Kopp 2017). Durch diesen Zusammenhang ließe sich die positive Korrelation zwischen höherer Indometacindosis und nicht eingeschränkter eGFR erklären.

Auch die Korrelation zwischen eGFR und Proteinurie im vorliegenden Patientenkollektiv ist mit $r = -0,14$ nur schwach ausgeprägt und durch den p-Wert von $>0,05$ als nicht signifikant zu bewerten und damit ohne Korrelation. Damit kann – zumindest im vorliegenden Kollektiv – keine Korrelation beschrieben werden, dass eine gute Filtrationsfähigkeit der Niere gleichzeitig mit, in geringerem Maße geschädigtem, glomerulären Filter einhergeht.

Der Pearson-Test der Tagesdosis Indometacin und Proteinurie hingegen ist mit einem p-Wert von 0,006 als signifikant zu werten, ein Korrelationsfaktor von $r = -0,33$ zeigt eine mittlere Effektstärke. Demzufolge geht eine höhere Tagesdosis an Indometacin tendenziell mit einer niedrigeren Proteinurie einher. Bei nur relativ schwachem Zusammenhang mit $r = -0,33$, ist diese Aussage jedoch eher relativ zu treffen. Wie bereits in Abschnitt 4.3. erläutert, haben Su et al. die Überlegung angestellt, dass Indometacin durch Inhibition des überaktivierten RAAS einen protektiven Effekt für die Nieren hinsichtlich der Entstehung einer FSGS aufweist (Su et al. 2000). Dies könnte ein Erklärungsansatz für die, zwar als nicht signifikant zu wertende, positive Korrelation von Indometacindosis und eGFR sowie für die signifikante negative Korrelation zwischen Indometacindosis und Proteinurie sein.

Zuletzt wurde die kumulative Indometacindosis einerseits mit der zuletzt ermittelten GFR und andererseits mit der zuletzt gemessenen Proteinurie korreliert. Bei der Ermittlung der kumulativen Indometacindosis ergeben sich aus dem Design einer retrospektiven Studie einige Unschärfen. Die Tagesdosis des jeweiligen Follow-Up-Jahres wurde mit 365 Tagen multipliziert und die 20 Beobachtungsjahre summiert. Da nicht in jedem Jahr ein Follow-Up durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Jahren, in denen keine Daten vorliegen, nicht auch Indometacin eingenommen wurde. Andererseits wurde Indometacin gegebenenfalls nicht 365 Tage eingenommen. Die Korrelationsanalyse der kumulativen Indometacindosis mit der eGFR im letzten Beobachtungsjahr zeigt mit $r = 0,44$ eine positive Korrelation, welche mit einem $p < 0,05$ als signifikant zu bezeichnen ist. Die Korrelation zwischen kumulativer Indometacindosis und Proteinurie im letzten Beobachtungsjahr ist zwar ebenfalls positiv ($r = 0,25$), jedoch mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Anhand dieser Korrelationsanalyse lässt sich die Aussage treffen, dass eine höhere kumulative Indometacindosis mit einer durchschnittlich höheren GFR assoziiert ist, wobei die methodische Schwäche bei der Ermittlung der kumulativen Indometacindosis berücksichtigt werden muss, sowie das nur in einer mittleren Effektstärke bestehende $r=0,44$.

Für die ätiologische Klärung der Frage, ob die Einschränkung der eGFR auf Indometacin-typische histologische Pathologien zurückzuführen ist, wäre eine Nierenbiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung notwendig.

Bei der Betrachtung möglicher Korrelationen wurden die erhobenen Werte aller Altersstufen ausgewertet. Damit besteht auch eine gewisse erwartete Änderung der Werte im Verlauf. Es ist zu beachten, dass sich neben den korrelierten Faktoren noch andere Variablen, zum Beispiel Größe, Gewicht, Medikation, etc. geändert haben, sodass es eine mögliche Anzahl an Confoundern gibt, welche die Zusammenhänge verzerren können.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich die Nierenfunktion von Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Adoleszenz signifikant von der der gleichaltrigen nierengesunden Bevölkerung unterscheidet, wurden folgende Hypothesen aufgestellt und ein t-Test durchgeführt.

H_0 : Menschen mit Bartter-Syndrom, welche langfristig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (meist Indometacin) therapiert wurden, haben keine schlechtere Nierenfunktion als die Normalbevölkerung.

$$H_0: GFR_{BS} = GFR_{Norm}$$

H_1 : Menschen mit Bartter-Syndrom, welche langfristig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (meist Indometacin) therapiert wurden, haben eine schlechtere Nierenfunktion als die Normalbevölkerung.

$$H_1: GFR_{BS} \neq GFR_{Norm}$$

Der t-Test ergab einen p-Wert von 0,1454. Da das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ festgelegt wurde, ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen den Mittelwerten. Es ergibt sich demnach kein Hinweis, dass die Alternativhypothese angenommen werden kann. Allerdings ist dies im Umkehrschluss kein Beweis der Wahrheit der Nullhypothese, da es nur bedeutet, dass die Nullhypothese nicht mit 95% Sicherheit verworfen werden kann. Die beiden Gruppen unterscheiden sich dementsprechend nicht statistisch signifikant hinsichtlich der Mittelwerte der GFR.

Aus dem Design der Hypothesenerstellung ergaben sich jedoch einige Probleme. Bei diesem Studiendesign konnte nicht auf eine Kohorte zurückgegriffen werden, welche ebenfalls unter der Diagnose Bartter-Syndrom leidet, jedoch im Vergleich nicht mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor behandelt wurde. Zum einen handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Studie mit retroektiv erhobenen Daten. Da es dem klinischen Standard am Universitätsklinikum Marburg entspricht, bei dieser Diagnose und den entsprechenden Symptomen einen COX-Inhibitor zur Symptomkontrolle einzusetzen, ist es nicht möglich, die Daten mit BS-Patientinnen und Patienten ohne Therapie zu vergleichen. Dem medizinischen Standard entsprechend wäre dies der Weg, welcher der Klärung der Frage, ob eine Indometacintherapie zur langfristig besseren GFR beiträgt, dient. In diesem Fall kann nur eine Aussage darüber getroffen werden, ob Patientinnen und Patienten mit BS und zumindest zeitweiliger Therapie mit einem COX-Inhibitor (meist Indometacin), eine statistisch signifikant schlechtere Nierenfunktion als die nierengesunde Bevölkerung aufweisen.

Es werden dementsprechend nicht, wie in der Medizin üblich, eine Probanden- mit einer Kontrollgruppe verglichen, da es sich bei der Kontrollgruppe nicht um wahre Patientinnen und Patienten, sondern um den Mittelwert der GFR bei nierengesunden Menschen der gleichen Altersgruppe handelt. Es wurden bei der Probandengruppe gleich zwei Merkmale verändert: Zum einen handelte es sich um Patienten, bei welchen ein Bartter-Syndrom nachgewiesen wurde, zum anderen wurden diese mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor behandelt. Allerdings wäre das Unterlassen einer symptomverbessernden Therapie ethisch und klinisch nicht vertretbar.

Der mittlere Normwert der GFR wurde aus den Normwerten des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg entnommen. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass die eGFR von vielen Faktoren abhängig ist und insbesondere bei jungen Menschen auch deutlich höhere Werte vorliegen können. Außerdem besteht, wie oben beschrieben, das Problem des kreatininblinden Bereichs ^(Fesler und Mimran 2011).

Auch wenn in dieser Dissertation keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt werden konnte, wäre es unter Umständen für zukünftige Studiendesigns von Interesse

mittels eines sensitiveren Parameters, zum Beispiel Cystatin C, eine genauere Auswertung anzustreben ^(Ferguson et al. 2015).

4.7. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Nierenfunktion bei jungen, erwachsenen Menschen mit Bartter-Syndrom, welche mindestens zeitweilig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer, bei welchem es sich in den überwiegenden Fällen um Indometacin handelt, therapiert wurden, nicht statistisch signifikant schlechter ist als die der nierengesunden Bevölkerung. Die negative Korrelation zwischen Indometacin und Proteinurie könnte als ein Hinweis auf einen protektiven Effekt von Indometacin, hinsichtlich FSGS und nachfolgender Proteinurie, gewertet werden, wenn auch nur eine schwache Korrelation nachzuweisen ist.

Keiner der Erkrankten war zum Endpunkt des Betrachtungszeitraums in einem Nierenversagen nach KDIGO, 11 der 23 Patientinnen und Patienten hatten eine normale GFR oberhalb von 90 ml/min/1,73m² und waren somit im Stadium 1, 8 Patienten im Stadium 2 und nur ein Patient im Stadium 3a. Eine weitere Nachverfolgung dieser Kohorte wäre notwendig, um den Einfluss der Therapie auf die Nierenfunktion abschließend beurteilen zu können.

Insgesamt ergaben sich im Rahmen dieser Dissertation die Schwächen jeder Studie mit retrolektiven Daten, da keine Möglichkeit der Einflussnahme auf Datenqualität und -vollständigkeit besteht. Die Weiterbeobachtung des Kollektivs im weiteren Verlauf ist notwendig, um Aussagen über das Long-Term-Outcome der Behandlung im späteren Verlauf des Erwachsenenalters treffen zu können.

5. Zusammenfassung

Das Bartter-Syndrom ist eine seltene hereditäre Nierenfunktionsstörung aus dem Bereich der Tubulopathien. Durch Defekte in 5 verschiedenen Genen, die für Ionen-Kanäle (Typ I-III), beziehungsweise deren Regulatoren (Typ IV und V) kodieren, kommt es zu einer verminderten Salzurückresorption, welche bei dieser Form der Tubulopathie insbesondere den aufsteigenden Teil der Henle-Schleife betreffen. Die klinische Präsentation ist abhängig von Art und Ausmaß des Defekts und umfasst eine Bandbreite von milden Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Elektrolytverschiebungen. Die vorherrschenden Symptome erklären sich durch den Salzverlust infolge des Resorptionsdefizits und bestehen vor allem in Polyurie und Polydipsie sowie einer Hypokaliämie. Bis auf das klassische Bartter-Syndrom (Typ III) zeigt sich eine pränatale Präsentation mit ausgeprägtem Polyhydramnion und den folgenden Problemen, insbesondere der Frühgeburtlichkeit, besonders bedrohlich. Eine kausale Therapie ist bisher nicht möglich. Durch die Therapie mit Cyclooxygenaseinhibitoren kann jedoch eine Symptomkontrolle erreicht werden. Aufgrund des günstigen Wirkung-Nebenwirkung-Profiles ist Indometacin von entscheidender Bedeutung. Aufgrund der hereditären Kanaldefekte wird auch in der Macula densa der Natrium-Chlorid-Einstrom reduziert, was in einer vermehrten Expression der Cyclooxygenase 2 und damit in erhöhten Prostaglandin E₂ -Werten resultiert. Dieses wiederum bedingt über eine erhöhte Renin Ausschüttung die gesteigerte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, was indirekt die hypokaliämische Alkalose aggraviert. In diesen Prozess greifen Cyclooxygenaseinhibitoren ein, indem sie die Synthese von Prostaglandin E₂ aus Arachidonsäure hemmen. Allerdings haben Cyclooxygenase-Inhibitoren eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen, von denen in diesem Zusammenhang die Nephrotoxizität die wichtigste Rolle spielt. Das Ziel dieser Dissertation war, die Nierenfunktion von Kindern mit Bartter-Syndrom, welche zumindest zeitweilig mittels eines Cyclooxygenase-Hemmers (meist Indometacin) therapiert wurden, im longitudinalen Verlauf zu betrachten. Als Nebenzielgrößen wurden Serum- und Sammelurinwerte im Langzeitverlauf betrachtet. Ausgewertet wurden retrospektiv die erhobenen Daten der ersten 20 Lebensjahre von 23 Patientinnen und Patienten mit Bartter-Syndrom, welche am Universitätsklinikum Marburg behandelt wurden. Innerhalb dieses Kollektivs konnte die Tendenz zur Frühgeburtlichkeit durch den Polyhydramnion bestätigt werden. Dementsprechend lag auch das Geburtsgewicht (absolut, sowie bezogen auf die Perzentilen des Gestationsalters) unterhalb der Norm. Bei der Betrachtung der Körpergröße nach Abschluss des Längenwachstums, zeigen sich leicht unterhalb der Norm liegende Werte. In der longitudinalen Betrachtung aller erhobenen Werte für die glomeruläre Filtration, lagen der größte Anteil im Stadium 2 der chronischen Nierenschädigung nach KDIGO. Auch bei der Auswertung der transversalen glomerulären Filtrationsraten nach Erreichen des Erwachsenenalters, zeigte sich, dass mit 11 Patienten der größte Anteil eine normale GFR von über 90 ml/min/1,73m²

aufwies. Keiner der Patienten entwickelte eine Nierenfunktionseinschränkung größer als das CKD Stadium 3a. Ein weiterer Marker der Nierenschädigung ist der Albumin /Kreatinin-Quotient. Bei diesem Parameter lag der größte Teil der erhobenen Werte im Grad A1. Den schwersten Schädigungsgrad A3 erreichte nur ein geringer Anteil. Die Serumwerte für Natrium, Calcium, Chlorid, Magnesium und Alkalische Phosphatase waren erwartungsgemäß überwiegend im Normbereich zu finden. Wie auch in der Literatur beschrieben, liegt die überwiegende Anzahl der erhobenen Messungen des Serumkaliums unterhalb der Norm, was in Kombination mit den erhöhten Werten des Standardbikarbonats den Symptomkomplex der hypokaliämischen metabolischen Alkalose als typische Ausprägung des Bartter-Syndroms repräsentiert. Im Zuge der überschießenden Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems waren sowohl die Serumwerte für Renin wie auch für Aldosteron überwiegend erhöht. Selbst wenn die Therapie mit einem Cyclooxygenasehemmer offenbar die Symptomschwere reduzieren konnte, war die Senkung der Prostaglandin E₂ Synthese nicht ausreichend, um die überschießende Renin-Angiotensin-Aldosteron-System -Aktivierung vollständig zu verhindern. Anders als in der Literatur beschrieben, lag im vorliegenden Patientenkollektiv der Großteil der Werte für das Serumphosphat im Normbereich und oberhalb der Norm, anstatt die Tendenz zur Hypophosphatämie zu bestätigen. Es kann diskutiert werden, dass dies durch die gesteigerte tubuläre Reabsorption, infolge des intravasalen Volumenmangels sowie der metabolischen Alkalose bedingt ist. In der Auswertung des Sammelurins ist insbesondere die Polyurie von Bedeutung, welche sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv, in Form der stark gesteigerten Diurese, manifestierte, welche ab der Pubertät rückläufig war. Mit abnehmender Polyurie sanken auch die Tagesausscheidungen pro Kilogramm Körpergewicht von Natrium, Kalium und Calcium, während die Werte für die Kreatininausscheidung mit zunehmender Muskelmasse anstiegen. Die Korrelation von Indometacindosis und glomerulärer Filtrationsrate war schwach positiv, jedoch nicht signifikant. Signifikant war hingegen die negative Korrelation, mit mittlerer Effektstärke, von Indometacin und Proteinurie. Demzufolge gingen höhere Indometacin-Tagesdosen mit einer geringeren Proteinurie ein. Abschließend wurde ein t-Test durchgeführt, um die Frage zu beantworten, ob Menschen mit Bartter-Syndrom, welche langfristig mit einem Cyclooxygenase-Hemmer (meist Indometacin) therapiert wurden eine schlechtere Nierenfunktion haben als die Normalbevölkerung. Der t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der glomerulären Filtrationsrate im Erwachsenenalter, sodass die Nullhypothese (die Nierenfunktion bei Menschen mit Bartter-Syndrom und langfristiger Cyclooxygenase-Hemmer Gabe (meist Indometacin) ist nicht schlechter als die der Normalbevölkerung) nicht verworfen werden konnte. Um eine Aussage über das langfristige Outcome der Nierenfunktion treffen zu können, ist eine Weiterbeobachtung des Kollektivs notwendig sowie in folgenden Studien gegebenenfalls die Messung der glomerulären Filtrationsrate mit sensitiveren Markern, zum Beispiel durch die Bestimmung von Cystatin C.

6. English Summary

Bartter syndrome is a rare hereditary renal dysfunction within the tubulopathies. Defects in 5 different genes coding for ion channels (type I-III) or their regulators (type IV and V) lead to reduced salt reabsorption, which in this form of tubulopathy particularly affects the ascending part of the loop of Henle. The clinical presentation is highly dependent on the type and extent of the defect and ranges from mild symptoms to life-threatening electrolyte imbalances. The major symptoms are caused by salt loss due to the absorption deficit and consist mainly of polyuria and polydipsia, as well as hypokalaemia. Some forms of Bartter syndrome are also particularly threatening due to their prenatal presentation with polyhydramnios and the subsequent problems, especially prematurity. A causal therapy is not yet available. However, some symptom control can be achieved by therapy with cyclooxygenase inhibitors. Due to the favourable effect-side effect profile, indomethacin is of crucial importance. Due to the hereditary channel defects, the sodium chloride influx is also reduced in the macula, which leads to increased expression of cyclooxygenase 2 and thus to increased prostaglandin E₂ levels. This causes increased activation of the renin-angiotensin-aldosterone-system via increased renin secretion, which indirectly aggravates hypokalemic alkalosis. Cyclooxygenase inhibitors intervene in this process by inhibiting the synthesis of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. However, cyclooxygenase inhibitors have several side effects, of which nephrotoxicity is the most important in this context. The aim of this dissertation was to observe the renal function of children with Bartter syndrome, who were at least temporarily treated with cyclooxygenase inhibitors (mostly indomethacin), in a longitudinal development. Serum and collected urine levels in the long-term development were considered as well. Retrospectively and retroactively collected data of the first 20 years of life of 23 patients with Bartter's syndrome, who were treated at the University Hospital Marburg, were evaluated. Within this collective, the tendency to preterm birth due to polyhydramnios could be confirmed, and the birth weight was correspondingly below the norm. The observation of body height after completion of length growth also shows values slightly below the norm. In the longitudinal analysis of all levels for glomerular filtration, the largest proportion was in stage 2 of chronic kidney disease according to KDIGO. Also, when evaluating the transverse glomerular filtration rates after reaching adulthood, it was found that with 11 patients, the largest proportion had a normal glomerular filtration rate of more than 90 ml/min/1.73m². None of the patients developed renal function impairment higher than stage 3a according to KDIGO. Another important marker of renal function impairment is the albumin/creatinine quotient. For this parameter, the majority of the values recorded were in grade A1. Only a small proportion reached the most severe degree of damage A3. As expected, the serum values for sodium, calcium, chloride, magnesium and alkaline phosphatase were predominantly found in the normal range. As also described in other sources, the vast majority of serum potassium measurements obtained

were below normal, which in combination with the elevated levels of standard bicarbonate represents the symptom complex of hypokalemic metabolic alkalosis as a typical presentation of Bartter's syndrome. Because of excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone-system, serum levels of both renin and aldosterone were predominantly elevated. Although therapy with a cyclooxygenase inhibitor was apparently able to reduce symptom severity, the reduction of prostaglandin E2 synthesis was not sufficient to completely prevent the excessive renin-angiotensin-aldosterone-system activation. Contrary to what is described in different sources, in the present patient population, the majority of serum phosphate values obtained were within the normal range and slightly above normal, rather than confirming the tendency towards hypophosphataemia. It can be discussed that the tendency to higher phosphate values is due to increased tubular reabsorption, as a result of intravascular volume deficiency as well as metabolic alkalosis. In the evaluation of the urine collected over 24 hours, polyuria is of particular importance, which also manifested in the form of increased diuresis. From puberty onwards, this showed a decreasing tendency. With decreasing polyuria, the daily excretions per kilogram of body weight of sodium, potassium and calcium also decreased, while the levels for creatinine excretion, as expected, increased with increasing muscle mass. The correlation of indomethacin dose and glomerular filtration rate was weakly positive but not significant. In contrast, the negative correlation of indomethacin and proteinuria was significant. Accordingly, higher daily indomethacin doses were associated with lower proteinuria. Conclusively, a t-test was performed to answer the question of whether people with Bartter syndrome who received long-term therapy with a cyclooxygenase inhibitor (usually indomethacin) had impaired renal function compared to the normal population. The t-test showed no significant difference between the mean values of glomerular filtration rate in adulthood, so the null hypothesis (renal function in people with Bartter syndrome and long-term cyclooxygenase inhibitor administration (mostly indomethacin) is not worse than that of the normal population) could not be rejected.

In order to be able to make a statement about the long-term outcome of the kidney function, further observation of the patient collective is necessary, as well as the measurement of the glomerular filtration rate with more sensitive markers, for example by the determination of cystatin C.

7. Literaturverzeichnis

- Bartmann, Peter; Bauer, Carl-Peter; Berner, Reinhard; Bialek, Ralf; Böhlens, Hansjosef; Dockter, Gerhard (2018): Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Hg. v. Ludwig Gortner und Sascha Meyer. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Bartter, F. C. (1977): Bartter's syndrome. In: *The Urologic clinics of North America* 4 (2), S. 253–261. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/331616/>.
- Bartter, F. C.; Pronove, P.; Gill, J. R.; MacCardle, R. C. (1962): Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. In: *The American journal of medicine* 33, S. 811–828. DOI: 10.1016/0002-9343(62)90214-0.
- Behrends, Jan C.; Bischofsberger, Josef; Deutzmann, Rainer; Ehmke, Heimo; Frings, Stephan; Grissmer, Stephan et al. (2012): Physiologie. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Bennett, A.; Stamford, I. F.; Unger, W. G. (1973): Prostaglandin E2 and gastric acid secretion in man. In: *The Journal of physiology* 229 (2), S. 349–360. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010142.
- Bergmeyer, Hans Ulrich (Hg.) (1995): Methods of enzymatic analysis. 3. ed., repr., with corrections. Weinheim [u.a.]: Verl.Chemie.
- Bettinelli, Alberto; Bianchetti, Mario G.; Girardin, Eric; Caringella, Angela; Cecconi, Milvia; Appiani, Aldo Claris et al. (1992): Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. In: *The Journal of pediatrics* 120 (1), S. 38–43. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80594-3.
- Bettinelli, Alberto; Borsa, Nicolò; Bellantuono, Rosa; Syrèn, Marie-Louise; Calabrese, Raffaele; Edefonti, Alberto et al. (2007): Patients with biallelic mutations in the chloride channel gene CLCNKB: long-term management and outcome. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 49 (1), S. 91–98. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.10.001.
- Bettinelli, Alberto; Viganò, Cristina; Provero, Maria Cristina; Barretta, Francesco; Albisetti, Alessandra; Tedeschi, Silvana et al. (2014): Phosphate homeostasis in Bartter syndrome: a case-control study. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (11), S. 2133–2138. DOI: 10.1007/s00467-014-2846-z.
- Birkenhäger, R.; Otto, E.; Schürmann, M. J.; Vollmer, M.; Ruf, E. M.; Maier-Lutz, I. et al. (2001): Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. In: *Nature genetics* 29 (3), S. 310–314. DOI: 10.1038/ng752.
- Boardman, P. L.; Hart, F. D. (1967): Side-effects of indomethacin. In: *Annals of the rheumatic diseases* 26 (2), S. 127–132. DOI: 10.1136/ard.26.2.127.
- Brennan, T. M.; Landau, D.; Shalev, H.; Lamb, F.; Schutte, B. C.; Walder, R. Y. et al. (1998): Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. In: *American Journal of Human Genetics* 62 (2), S. 355–361. DOI: 10.1086/301708.
- Brochard, Karine; Boyer, Olivia; Blanchard, Anne; Loirat, Chantal; Niaudet, Patrick; Macher, Marie-Alice et al. (2009): Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5), S. 1455–1464. DOI: 10.1093/ndt/gfn689.

- Clements, P.; Høegholm, A.; Hansen, C. L.; Damkjaer, M.; Christensen, P.; Giese, J. (1989): Bartter's syndrome--treatment with potassium, spironolactone and ACE-inhibitor. In: *Journal of internal medicine* 225 (2), S. 107–110. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb00048.x.
- Corry, D. B.; Tuck, M. L. (1995): Secondary aldosteronism. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 24 (3), S. 511–529.
- Cortesi, Cinzia; Lava, Sebastiano A. G.; Bettinelli, Alberto; Tammara, Fabiana; Giannini, Olivier; Caiata-Zufferey, Maria; Bianchetti, Mario G. (2010): Cardiac arrhythmias and rhabdomyolysis in Bartter-Gitelman patients. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25 (10), S. 2005–2008. DOI: 10.1007/s00467-010-1580-4.
- Deschenes, G.; Burguet, A.; Guyot, C.; Hubert, P.; Garabedian, M.; Dechaux, M. et al. (1993): Forme anténatale du syndrome de Bartter. In: *Annales de pédiatrie* 40 (2), S. 95–101.
- Dötsch, Jörg; Weber, Lutz T. (2017): Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Fanconi, A.; Schachenmann, G.; Nüssli, R.; Prader, A. (1971): Chronic hypokalaemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism ("Bartter's syndrome"), and hypercalciuria. Report of two cases with emphasis on natural history and on catch-up growth during treatment. In: *Helvetica paediatrica acta* 26 (2), S. 144–163.
- Fenton, Tanis R.; Kim, Jae H. (2013): A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. In: *BMC Pediatr* 13 (1), S. 59. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.
- Ferguson, Thomas W.; Komenda, Paul; Tangri, Navdeep (2015): Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 24 (3), S. 295–300. DOI: 10.1097/MNH.000000000000115.
- Fesler, Pierre; Mimran, Albert (2011): Estimation of glomerular filtration rate: what are the pitfalls? In: *Current hypertension reports* 13 (2), S. 116–121. DOI: 10.1007/s11906-010-0176-5.
- Friis, Ulla G.; Stubbe, Jane; Uhrenholt, Torben R.; Svenningsen, Per; Nüsing, Rolf M.; Skøtt, Ole; Jensen, Boye L. (2005): Prostaglandin E2 EP2 and EP4 receptor activation mediates cAMP-dependent hyperpolarization and exocytosis of renin in juxtaglomerular cells. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 289 (5), F989-97. DOI: 10.1152/ajprenal.00201.2005.
- Garnier, Arnaud; Dreux, Sophie; Vargas-Poussou, Rosa; Oury, Jean-François; Benachi, Alexandra; Deschênes, Georges; Muller, Françoise (2010): Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. In: *Pediatric research* 67 (3), S. 300–303. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181ca038d.
- Gasongo, Gaël; Greenbaum, Larry A.; Niel, Olivier; Kwon, Theresa; Macher, Marie-Alice; Maisin, Anne et al. (2019): Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with Bartter syndrome. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (4), S. 679–684. DOI: 10.1007/s00467-018-4135-8.
- Griffing, G. T.; Komanicky, P.; Aurecchia, S. A.; Sindler, B. H.; Melby, J. C. (1982): Amiloride in Bartter's syndrome. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 31 (6), S. 713–718. DOI: 10.1038/clpt.1982.100.
- Heiduk, Matthias; Päge, Ilona; Kliem, Cordula; Abicht, Klaus; Klein, Gerhard (2009): Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 406 (1-2), S. 156–161. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.021.

- Hené, R. J.; Koomans, H. A.; Mees, E. DorhoutJ.; Stolpe, A.v.d.; Verhoef, G.E.G.; Boer, P. (1987): Correction of Hypokalemia in Bartter's Syndrome by Enalapril. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 9 (3), S. 200–205. DOI: 10.1016/s0272-6386(87)80055-0.
- Horisberger, J. D.; Giebisch, G. (1987): Potassium-sparing diuretics. In: *Renal physiology* 10 (3-4), S. 198–220. DOI: 10.1159/000173130.
- Jeck, N.; Konrad, M.; Peters, M.; Weber, S.; Bonzel, K. E.; SEYBERTH, H. W. (2000): Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. In: *Pediatric research* 48 (6), S. 754–758. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00009.
- Jeck, Nikola; Schlingmann, Karl P.; Reinalter, Stephan C.; Kömhoff, Martin; Peters, Melanie; Waldegger, Siegfried; Seyberth, Hannsjörg W. (2005): Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. In: *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 288 (4), R782-95. DOI: 10.1152/ajpregu.00600.2004.
- Jensen, B. L.; Schmid, C.; Kurtz, A. (1996): Prostaglandins stimulate renin secretion and renin mRNA in mouse renal juxtaglomerular cells. In: *The American journal of physiology* 271 (3 Pt 2), F659-69. DOI: 10.1152/ajprenal.1996.271.3.F659.
- Ji, Weizhen; Foo, Jia Nee; O'Roak, Brian J.; Zhao, Hongyu; Larson, Martin G.; Simon, David B. et al. (2008): Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. In: *Nature genetics* 40 (5), S. 592–599. DOI: 10.1038/ng.118.
- Jurko, Alexander; Minarik, Milan; Jurko, Tomas; Tonhajzerova, Ingrid (2016): White coat hypertension in pediatrics. In: *Italian journal of pediatrics* 42, S. 4. DOI: 10.1186/s13052-016-0213-3.
- Karoly et al. (1997): Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes. In: *Human molecular genetics* 6 (1), S. 17–26. DOI: 10.1093/hmg/6.1.17.
- Kim, J. Y.; Kim, G. A.; Song, J. H.; Lee, S. W.; Han, J. Y.; Lee, J. S.; Kim, M. J. (2000): A case of living-related kidney transplantation in Bartter's syndrome. In: *Yonsei medical journal* 41 (5), S. 662–665. DOI: 10.3349/ymj.2000.41.5.662.
- Kleta, R.; Basoglu, C.; Kuwertz-Bröking, E. (2000): New treatment options for Bartter's syndrome. In: *The New England journal of medicine* 343 (9), S. 661–662. DOI: 10.1056/NEJM200008313430915.
- Knoers, Nine V. A. M.; Levchenko, Elena N. (2008): Gitelman syndrome. In: *Orphanet journal of rare diseases* 3, S. 22. DOI: 10.1186/1750-1172-3-22.
- Kömhoff, Martin; Klaus, Günter; Nazarowa, Sofia; Reinalter, Stephan C.; Seyberth, Hannsjörg W. (2006): Increased systolic blood pressure with rofecoxib in congenital furosemide-like salt loss. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (7), S. 1833–1837. DOI: 10.1093/ndt/gfl096.
- Kömhoff, Martin; Laghmani, Kamel (2017): Pathophysiology of antenatal Bartter's syndrome. In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 26 (5), S. 419–425. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000346.

- Kömhoff, Martin; Laghmani, Kamel (2018): MAGED2: a novel form of antenatal Bartter's syndrome. In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 27 (4), S. 323–328. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000422.
- Kömhoff, Martin; Reinalter, Stephan C.; Gröne, Hermann J.; Seyberth, Hannsjörg W. (2004): Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. In: *Pediatric research* 55 (2), S. 261–266. DOI: 10.1203/01.PDR.0000101747.09626.6B.
- Konrad, M.; LEONHARDT, A.; Hensen, P.; SEYBERTH, H. W.; Köckerling, A. (1999): Prenatal and postnatal management of hyperprostaglandin E syndrome after genetic diagnosis from amniocytes. In: *Pediatrics* 103 (3), S. 678–683. DOI: 10.1542/peds.103.3.678.
- Konrad, M.; Vollmer, M.; Lemmink, H. H.; van den Heuvel, L. P.; Jeck, N.; Vargas-Poussou, R. et al. (2000): Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 11 (8), S. 1449–1459. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10906158/>.
- Krmar, Rafael T. (2019): White-coat hypertension from a paediatric perspective. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 108 (1), S. 44–49. DOI: 10.1111/apa.14416.
- Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik (2008). 7. Aufl., [Jubiläumsausg. 30 Jahre]. Frankfurt / Main: TH-Books Verl.-Ges.
- Laghmani, Kamel; Beck, Bodo B.; Yang, Sung-Sen; Seaayfan, Elie; Wenzel, Andrea; Reusch, Björn et al. (2016): Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. In: *The New England journal of medicine* 374 (19), S. 1853–1863. DOI: 10.1056/NEJMoa1507629.
- Lee, A.; Cooper, M. C.; Craig, J. C.; Knight, J. F.; Keneally, J. P. (2001): Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in normal adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2). DOI: 10.1002/14651858.CD002765.
- Legrand, Anne; Treard, Cyrielle; Roncelin, Isabelle; Dreux, Sophie; Bertholet-Thomas, Aurélie; Broux, Françoise et al. (2018): Prevalence of Novel MAGED2 Mutations in Antenatal Bartter Syndrome. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 13 (2), S. 242–250. DOI: 10.2215/CJN.05670517.
- Levey, A. S.; Bosch, J. P.; Lewis, J. B.; Greene, T.; Rogers, N.; Roth, D. (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. In: *Annals of internal medicine* 130 (6), S. 461–470. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W., Coresh J., De Francisco A.L.M., De Jong P.E., Griffith K.E., (...), Winearls C.G.: Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. In: *Kidney International Supplements*, 3 (1), pp. 1-150. 2013.
- Mackie, F. E.; Hodson, E. M.; Roy, L. P.; Knight, J. F. (1996): Neonatal Bartter syndrome--use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (6), S. 756–758. DOI: 10.1007/s004670050210.
- Martin, Catherine A.; McGrath, Barry P. (2014): White-coat hypertension. In: *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 41 (1), S. 22–29. DOI: 10.1111/1440-1681.12114.

- Morales, J. M.; Ruilope, L. M.; Praga, M.; Coto, A.; Alcazar, J. M.; Prieto, C. et al. (1988): Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. In: *Nephron* 48 (4), S. 327. DOI: 10.1159/000184954.
- Nascimento, Carla Lessa Pena; Garcia, Cecilia Lopes; Schwartsman, Benita Galassi Soares; Vaisbich, Maria Helena (2014): Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. In: *Jornal de pediatria* 90 (5), S. 512–517. DOI: 10.1016/j.jpmed.2014.01.012.
- Naveh-Many, T.; Rahamimov, R.; Livni, N.; Silver, J. (1995): Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. In: *J. Clin. Invest.* 96 (4), S. 1786–1793. DOI: 10.1172/JCI118224.
- Naveh-Many, Tally; Bell, Osnat; Silver, Justin; Kilav, Rachel (2002): Cis and trans acting factors in the regulation of parathyroid hormone (PTH) mRNA stability by calcium and phosphate. In: *FEBS letters* 529 (1), S. 60–64. DOI: 10.1016/s0014-5793(02)03259-3.
- Neuhauser, Hannelore K.; Thamm, Michael; Ellert, Ute; Hense, Hans Werner; Rosario, Angelika Schaffrath (2011): Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. In: *Pediatrics* 127 (4), e978-88. DOI: 10.1542/peds.2010-1290.
- Nüsing, R. M.; SEYBERTH, H. W. (2004): The role of cyclooxygenases and prostanoid receptors in furosemide-like salt losing tubulopathy: the hyperprostaglandin E syndrome. In: *Acta physiologica Scandinavica* 181 (4), S. 523–528. DOI: 10.1111/j.1365-201X.2004.01326.x.
- Peters, Melanie; Jeck, Nikola; Reinalter, Stephan; Leonhardt, Andreas; Tönshoff, Burkhard; Klaus, G.ünter et al. (2002): Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. In: *The American journal of medicine* 112 (3), S. 183–190. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)01086-5.
- Proesmans, W.; Massa, G.; Vandenberghe, K.; van Assche, A. (1987): PRENATAL DIAGNOSIS OF BARTTER SYNDROME. In: *Lancet (London, England)* 329 (8529), S. 394. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91781-8.
- Rajeev Goyal; Ishwarlal Jialal (2021): Hyperphosphatemia. In: Rajeev Goyal und Ishwarlal Jialal (Hg.): StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551586/>.
- Reinalter, S. C.; Gröne, H. J.; Konrad, M.; SEYBERTH, H. W.; Klaus, G. (2001): Evaluation of long-term treatment with indomethacin in hereditary hypokalemic salt-losing tubulopathies. In: *The Journal of pediatrics* 139 (3), S. 398–406. DOI: 10.1067/mpd.2001.117007.
- Reinalter, S. C.; Jeck, N.; Peters, M.; SEYBERTH, H. W. (2004): Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders. In: *Acta physiologica Scandinavica* 181 (4), S. 513–521. DOI: 10.1111/j.1365-201X.2004.01325.x.
- Robert Koch-Institut: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).
- Rosenberg, Avi Z.; Kopp, Jeffrey B. (2017): Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 12 (3), S. 502–517. DOI: 10.2215/CJN.05960616.
- Sann, L.; David, L.; Bernheim, J.; François, R. (1978): Hypophosphatemia and hyperparathyroidism in a case of Bartter's syndrome. In: *Helvetica paediatrica acta* 33 (3), S. 299–310.

- Schlingmann, Karl P.; Konrad, Martin; Jeck, Nikola; Waldegger, Petra; Reinalter, Stephan C.; Holder, Martin et al. (2004): Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. In: *The New England journal of medicine* 350 (13), S. 1314–1319. DOI: 10.1056/NEJMoa032843.
- Schwartz, George J.; Haycock, George B.; Chir, B.; Spitzer, Adrian (1976): Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. In: *The Journal of pediatrics* 88 (5), S. 828–830. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)81125-0.
- Schwartz, George J.; Muñoz, Alvaro; Schneider, Michael F.; Mak, Robert H.; Kaskel, Frederick; Warady, Bradley A.; Furth, Susan L. (2009): New equations to estimate GFR in children with CKD. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 20 (3), S. 629–637. DOI: 10.1681/ASN.2008030287.
- Seidel, C.; Reinalter, S.; SEYBERTH, H. W.; Schärer, K. (1995): Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (6), S. 723–728. DOI: 10.1007/BF00868723.
- Senba, S.; Konishi, K.; Saruta, T.; Ozawa, Y.; Kato, E.; Amagasaki, Y.; Nakata, I. (1984): Hypokalemia and prostaglandin overproduction in Bartter's syndrome. In: *Nephron* 37 (4), S. 257–263. DOI: 10.1159/000183260.
- Seyberth, Hannsjörg W. (2016): Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (3), S. 407–418. DOI: 10.1007/s00467-015-3143-1.
- Seyberth, Hannsjörg W.; Rascher, Wolfgang; Schweer, Horst; Köhl, Peter G.; Mehls, Otto; Schärer, Karl (1985): Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: A hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. In: *The Journal of pediatrics* 107 (5), S. 694–701. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80395-4.
- Seyberth, Hannsjörg W.; Weber, Stefanie; Kömhoff, Martin (2017): Bartter's and Gitelman's syndrome. In: *Current opinion in pediatrics* 29 (2), S. 179–186. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000447.
- SEYBERTH, H. W.; Königer, S. J.; Rascher, W.; Köhl, P. G.; Schweer, H. (1987): Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1 (3), S. 491–497. DOI: 10.1007/BF00849259.
- SEYBERTH, H. W.; LEONHARDT, A.; SOERGEL, M. (1994): Das Hyperprostaglandin-E2-syndrom. In: *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 142 (6), 392-395UR - <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=4158302>.
- Seys, E.; Andrini, O.; Keck, M.; Mansour-Hendili, L.; Courand, P. Y.; Simian, C. et al. (2017): Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 28 (8). DOI: 10.1681/ASN.2016101057.
- Simon, D. B.; Bindra, R. S.; Mansfield, T. A.; Nelson-Williams, C.; Mendonca, E.; Stone, R. et al. (1997): Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. In: *Nature genetics* 17 (2), S. 171–178. DOI: 10.1038/ng1097-171.
- Simon, D. B.; Karet, F. E.; Hamdan, J. M.; DiPietro, A.; Sanjad, S. A.; Lifton, R. P. (1996a): Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. In: *Nature genetics* 13 (2), S. 183–188. DOI: 10.1038/ng0696-183.

- Simon, D. B.; Karet, F. E.; Rodriguez-Soriano, J.; Hamdan, J. H.; DiPietro, A.; Trachtman, H. et al. (1996b): Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. In: *Nature genetics* 14 (2), S. 152–156. DOI: 10.1038/ng1096-152.
- Soldin, Steven J.; Brugnara, Carlo; Wong, Edward C.; Hicks, Jocelyn M. (Hg.) (2005): Pediatric reference intervals. 5. ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry.
- Stein, J. H. (1985): The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. In: *Kidney International* 28 (1), S. 85–93. DOI: 10.1038/ki.1985.123.
- Su, I. H.; Frank, R.; Gauthier, B. G.; Valderrama, E.; Simon, D. B.; Lifton, R. P.; Trachtman, H. (2000): Bartter syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a possible link between two diseases. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (10-11), S. 970–972. DOI: 10.1007/s004670050054.
- Takahashi, M.; Yanagida, N.; Okano, M.; Ishizaki, A.; Meguro, J.; Kukita, K. et al. (1996): A first report: living related kidney transplantation on a patient with Bartter's syndrome. In: *Transplantation proceedings* 28 (3), S. 1588. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8658796/>.
- Takeuchi, Koji; Amagase, Kikuko (2018): Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. In: *Current pharmaceutical design* 24 (18), S. 2002–2011. DOI: 10.2174/1381612824666180629111227.
- Thomas, Lothar (2017): Clinical Laboratory Diagnostics /Labor und Diagnose. Unter Mitarbeit von V. Brade und R. Gruber. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Th-Books.
- Thomas, Lothar (2022): Labor und Diagnose. Prof. Lothar Thomas. Online verfügbar unter <https://www.labor-und-diagnose.de/>, zuletzt aktualisiert am 11.12.2022, zuletzt geprüft am 27.12.2022.
- Tourne, G.; Collet, F.; Varlet, M. N.; Billiemaz, K.; Prieur, F.; Lavocat, M. P.; Seffert, P. (2003): Le syndrome de Bartter anténatal. A propos de deux cas. In: *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 32 (8 Pt 1), S. 751–754.
- Trenkel, S.; Seifarth, C.; Schobel, H.; Hahn, E. G.; Hensen, J. (2002): Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. In: *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 110 (2), S. 80–85. DOI: 10.1055/s-2002-23491.
- Ueki, R.; Okutani, R.; Fukushima, A.; Tsuji, T.; Ohata, H.; Tashiro, C. (2000): Perioperative endocrinological findings in a patient with Bartter's syndrome and living-related renal transplantation. In: *Journal of anesthesia* 14 (2), S. 105–108. DOI: 10.1007/s005400050076.
- Vaisbich, Maria Helena; Fujimura, Maria Danisi; Koch, Vera H. (2004): Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (8), S. 858–863. DOI: 10.1007/s00467-004-1527-8.
- Veldhuis, Johannes D.; Bardin, C.Wayne; Demers, Laurence M. (1979): Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting. In: *The American journal of medicine* 66 (2), S. 361–363. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90566-7.
- Vollmer, M.; Koehrer, M.; Topaloglu, R.; Strahm, B.; Omran, H.; Hildebrandt, F. (1998): Two novel mutations of the gene for Kir 1.1 (ROMK) in neonatal Bartter syndrome. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 12 (1), S. 69–71. DOI: 10.1007/s004670050408.

Walsh, Patrick R.; Tse, Vincent; Ashton, Emma; Iancu, Daniela; Jenkins, Lucy; Bienias, Marc et al. (2018): Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. In: *Clinical kidney journal* 11 (3), S. 302–309. DOI: 10.1093/ckj/sfx118.

8. Anhang

8.1. Tabellen

8.1.1. Longitudinaler Verlauf der Parameter der Nierenfunktion (Tabellarische Auswertung)

Serum-Kreatinin

Alter [Jahre]	Minimum [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Median [mg/dl]	Mittelwert [mg/dl]	Standard- abweichung [mg/dl]	NA [Anzahl]
1	0,40	0,74	0,47	0,52	0,12	16
2	0,32	0,53	0,43	0,43	0,07	16
3	0,36	0,71	0,48	0,50	0,12	15
4	0,30	0,68	0,52	0,52	0,12	15
5	0,29	0,94	0,54	0,54	0,18	10
6	0,37	0,90	0,60	0,60	0,15	10
7	0,29	0,69	0,55	0,53	0,13	10
8	0,42	1,10	0,66	0,68	0,16	8
9	0,47	1,15	0,64	0,70	0,20	9
10	0,39	1,05	0,71	0,71	0,17	9
11	0,38	1,05	0,74	0,70	0,17	7
12	0,30	1,19	0,66	0,68	0,24	6
13	0,43	1,10	0,75	0,76	0,20	10
14	0,50	1,44	0,73	0,78	0,28	8
15	0,45	1,48	0,79	0,82	0,28	8
16	0,54	1,35	0,78	0,84	0,19	8
17	0,49	1,70	0,87	0,89	0,33	11
18	0,46	1,98	0,91	0,97	0,41	10
19	0,50	1,89	0,89	0,92	0,32	8
20	0,46	1,88	0,89	0,97	0,41	10

Albumin/Kreatinin-Quotient

Alter [Jahre]	Minimum [mg/g]	Maximum [mg/g]	Median [mg/g]	Mittelwert [mg/g]	Standard- abweichung [mg/g]	NA [Anzahl]
1	333,33	333,33	333,33	333,33	-	22
2	72,58	72,58	72,58	72,58	-	22
3	13,33	22,58	17,96	17,96	6,54	21
4	18,75	21,03	19,89	19,89	1,62	21
5	8,70	87,25	12,50	36,15	44,30	20
6	1,81	25,00	7,07	10,24	10,18	19
7	8,20	20,58	10,47	13,08	6,59	20
8	7,69	68,97	10,90	24,61	29,65	19
9	8,23	89,29	11,76	26,44	29,28	16
10	6,25	80,88	26,95	30,22	30,08	18
11	5,44	62,89	12,50	25,18	22,07	16
12	5,00	154,55	29,15	38,30	42,89	13
13	3,77	117,98	34,11	37,11	36,95	15
14	2,83	87,25	25,91	33,69	26,74	11
15	3,54	854,27	22,56	120,50	254,68	12
16	2,95	329,67	43,67	72,02	91,49	12
17	1,96	820,00	33,52	150,62	279,23	15
18	5,00	349,82	29,39	57,65	94,04	11
19	9,02	383,42	37,31	111,80	124,58	12
20	20,37	166,67	117,41	88,79	61,22	16

Proteinurie

Alter [Jahre]	Minimum [g/d]	Maximum [g/d]	Median [g/d]	Mittelwert [g/d]	Standard- abweichung [g/d]	NA [Anzahl]
1	0,04	0,08	0,06	0,06	0,03	21
2	0,01	0,10	0,08	0,06	0,05	20
3	0,01	0,12	0,05	0,06	0,06	20
4	0,07	0,10	0,09	0,09	0,02	21
5	0,10	0,14	0,12	0,12	0,01	18
6	0,07	0,16	0,10	0,10	0,04	19
7	0,00	0,23	0,07	0,09	0,08	18
8	0,00	0,22	0,09	0,10	0,07	17
9	0,00	0,32	0,19	0,17	0,10	14
10	0,06	0,23	0,09	0,13	0,07	18
11	0,05	0,32	0,20	0,19	0,08	15
12	0,12	0,49	0,17	0,21	0,12	14
13	0,11	0,32	0,20	0,19	0,07	15
14	0,04	0,30	0,14	0,15	0,07	14
15	0,05	1,04	0,17	0,25	0,30	14
16	0,05	0,23	0,15	0,15	0,05	13
17	0,10	1,01	0,21	0,33	0,32	15
18	0,08	1,48	0,13	0,28	0,40	12
19	0,06	0,58	0,21	0,24	0,18	13
20	0,08	0,46	0,23	0,25	0,13	13

8.1.2. Longitudinaler Verlauf der Serumwerte (Tabellarische Auswertung)

Serum-Natrium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	136	148	141	141,00	4,00	16
2	137	141	139	138,86	1,57	16
3	131	148	140	139,78	4,35	14
4	133	143	138	138,20	2,82	13
5	137	143	139	139,73	2,15	12
6	137	145	140	140,40	2,13	8
7	134	145	139,25	139,32	2,58	9
8	134	143	141	139,53	2,55	6
9	131	145	140	139,64	3,39	9
10	131	144	140	138,53	3,18	8
11	133	145	140	139,53	3,36	6
12	131	146	139	139,22	4,01	5
13	131	145	140	140,00	3,61	10
14	131	144	139	139,29	3,60	9
15	130	143	139	138,73	3,28	8
16	123	146	141	139,27	5,22	8
17	134	145	140	140,62	3,12	10
18	134	144	140	139,38	3,82	10
19	128	144	140	139,07	4,27	8
20	137	143	139,5	139,83	1,90	11

Serum-Kalium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	2,30	4,70	3,40	3,49	0,70	14
2	3,07	4,50	3,50	3,64	0,48	14
3	2,50	4,40	3,70	3,61	0,62	14
4	3,20	4,89	4,00	3,95	0,61	15
5	2,34	4,45	3,50	3,39	0,66	8
6	3,20	4,40	3,75	3,76	0,35	9
7	2,70	4,50	3,40	3,42	0,57	8
8	2,70	4,30	3,38	3,39	0,40	7
9	2,30	4,00	3,45	3,36	0,47	9
10	2,50	4,30	3,40	3,46	0,57	7
11	2,60	4,40	3,50	3,53	0,54	5
12	2,20	4,10	3,30	3,26	0,60	6
13	2,30	4,30	3,40	3,48	0,54	9
14	2,40	4,10	3,40	3,31	0,47	8
15	2,60	4,70	3,30	3,39	0,57	8
16	2,50	3,90	3,30	3,25	0,39	8
17	2,20	4,00	3,35	3,23	0,60	11
18	1,90	3,80	3,40	3,26	0,54	9
19	2,20	4,40	3,15	3,19	0,52	9
20	2,30	3,90	3,00	3,14	0,45	10

Serum - Calcium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	2,30	2,85	2,55	2,55	0,16	15
2	2,30	2,90	2,42	2,50	0,19	15
3	2,30	2,70	2,40	2,44	0,11	14
4	2,30	4,10	2,55	2,70	0,58	15
5	2,30	2,60	2,48	2,46	0,10	11
6	2,20	2,70	2,45	2,47	0,13	9
7	2,30	2,57	2,40	2,42	0,07	8
8	2,20	2,65	2,40	2,42	0,13	8
9	2,30	2,80	2,40	2,43	0,14	9
10	2,10	2,62	2,40	2,39	0,14	9
11	2,20	2,60	2,40	2,44	0,13	6
12	2,20	2,60	2,40	2,38	0,12	6
13	2,30	2,60	2,40	2,42	0,10	19
14	2,30	2,50	2,40	2,42	0,08	8
15	2,20	2,59	2,40	2,41	0,11	8
16	1,80	2,70	2,40	2,36	0,20	8
17	1,80	2,60	2,40	2,34	0,21	12
18	1,90	2,60	2,40	2,39	0,17	10
19	1,80	2,52	2,30	2,30	0,19	8
20	2,20	2,60	2,40	2,38	0,12	11

Serum- Chlorid

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	96,00	104,00	100,00	100,14	3,39	16
2	95,00	104,00	101,00	100,14	3,58	16
3	97,00	106,00	102,00	102,44	2,96	14
4	92,00	107,00	101,00	100,38	4,41	14
5	96,00	104,00	99,00	99,36	2,54	12
6	95,00	104,00	101,50	100,50	2,95	9
7	93,00	104,00	99,75	98,82	3,52	9
8	90,00	103,00	99,50	99,25	3,52	11
9	91,00	106,00	101,00	100,92	4,11	10
10	90,00	106,00	101,00	100,69	4,57	10
11	92,00	106,00	101,00	100,44	4,10	7
12	90,00	106,00	101,00	100,00	4,60	7
13	97,00	110,00	101,00	102,00	3,72	11
14	92,00	106,00	99,00	99,80	3,67	8
15	96,00	105,00	101,00	100,73	3,17	12
16	86,00	108,00	102,00	101,69	5,68	10
17	93,00	106,00	103,00	100,73	4,43	12
18	93,00	106,00	104,00	101,50	4,66	11
19	88,00	106,00	102,50	101,00	4,88	9
20	97,00	107,00	103,00	102,67	3,08	11

Serum-Magnesium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	0,79	1,03	0,87	0,89	0,09	16
2	0,60	1,00	0,90	0,85	0,14	16
3	0,78	1,00	0,88	0,88	0,09	15
4	0,65	1,10	0,84	0,87	0,14	14
5	0,60	1,40	0,87	0,88	0,21	11
6	0,60	1,00	0,84	0,84	0,12	10
7	0,60	1,00	0,84	0,83	0,13	9
8	0,51	1,10	0,90	0,85	0,16	9
9	0,60	1,10	0,89	0,86	0,13	9
10	0,40	1,05	0,90	0,85	0,17	9
11	0,63	1,00	0,90	0,85	0,13	5
12	0,60	1,00	0,89	0,83	0,13	6
13	0,66	1,10	0,90	0,89	0,12	10
14	0,64	1,10	0,90	0,86	0,13	8
15	0,70	1,10	0,84	0,86	0,13	9
16	0,66	1,20	0,81	0,84	0,13	8
17	0,63	1,00	0,83	0,85	0,11	12
18	0,59	1,00	0,84	0,83	0,13	10
19	0,60	1,00	0,83	0,83	0,12	10
20	0,60	0,91	0,80	0,78	0,09	10

Serum-Phosphat

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	1,40	2,52	1,90	1,93	0,36	16
2	1,40	2,00	1,70	1,70	0,23	16
3	1,30	2,00	1,60	1,61	0,21	14
4	1,20	2,46	1,64	1,69	0,42	15
5	1,10	2,09	1,47	1,48	0,25	12
6	1,30	2,10	1,60	1,59	0,25	10
7	1,20	1,95	1,50	1,55	0,21	8
8	1,20	1,79	1,50	1,48	0,14	8
9	1,30	1,90	1,40	1,53	0,23	10
10	1,30	1,92	1,60	1,60	0,20	9
11	1,10	1,90	1,60	1,52	0,23	5
12	1,10	1,80	1,50	1,52	0,21	6
13	1,00	2,00	1,50	1,52	0,26	10
14	0,90	1,70	1,40	1,34	0,23	9
15	0,70	2,10	1,30	1,35	0,31	10
16	1,00	1,80	1,20	1,32	0,22	8
17	0,80	2,40	1,30	1,34	0,47	12
18	0,80	2,10	1,30	1,31	0,33	10
19	1,00	1,90	1,15	1,26	0,27	9
20	0,90	1,40	1,20	1,18	0,18	10

Alkalische Phosphatase

Alter [Jahre]	Minimum [U/l]	Maximum [U/l]	Median [U/l]	Mittelwert [U/l]	Standard- abweichung [U/l]	NA [Anzahl]
1	298,00	660,00	336,50	412,33	151,41	17
2	209,00	332,00	297,00	275,40	55,84	16
3	122,00	748,00	280,00	314,57	200,29	16
4	11,70	373,00	304,00	244,96	137,03	16
5	142,00	811,00	237,50	298,42	186,39	11
6	131,00	431,00	222,00	277,42	113,25	11
7	154,00	695,00	272,00	300,83	153,43	11
8	115,00	567,00	255,00	283,00	110,94	9
9	96,00	416,00	252,00	265,75	100,63	11
10	165,00	445,00	274,50	294,20	112,06	13
11	164,00	845,00	263,00	315,00	183,09	10
12	130,00	462,00	219,00	258,67	115,81	8
13	98,00	488,00	285,00	286,33	136,21	11
14	94,00	507,00	193,50	234,00	118,44	9
15	67,00	374,00	195,00	200,86	103,62	9
16	49,00	295,00	123,00	143,21	70,12	9
17	52,00	279,00	94,50	124,25	67,97	11
18	49,00	347,00	102,00	128,92	83,42	11
19	42,00	135,00	88,00	89,00	30,32	11
20	51,00	145,00	79,00	84,44	33,97	14

Aldosteron

Alter [Jahre]	Minimum [ng/dl]	Maximum [ng/dl]	Median [ng/dl]	Mittelwert [ng/dl]	Standard- abweichung [ng/dl]	NA [Anzahl]
1	3,40	283,50	85,00	99,83	96,87	16
2	9,70	110,00	37,60	48,11	38,42	16
3	9,30	66,20	50,40	42,86	22,75	16
4	11,60	204,00	52,60	69,59	60,74	15
5	2,50	392,20	27,50	62,82	101,76	10
6	12,20	111,00	47,35	49,89	24,41	9
7	7,50	252,90	41,20	58,77	64,41	10
8	6,10	325,00	38,15	63,40	83,07	8
9	9,70	111,50	54,75	50,45	30,97	9
10	2,40	207,30	36,80	49,35	54,45	10
11	6,30	321,50	21,10	50,56	86,90	9
12	8,10	230,00	32,40	53,04	56,17	8
13	6,20	256,70	31,70	59,54	71,11	11
14	8,30	183,20	36,75	55,61	50,86	8
15	0,10	343,00	68,80	91,53	91,53	8
16	17,90	177,00	54,70	79,11	58,71	11
17	17,90	459,00	39,70	89,58	140,31	13
18	15,00	382,80	61,35	95,19	108,30	11
19	7,10	241,00	48,90	74,61	74,75	12
20	13,10	281,00	39,15	77,71	86,97	11

Renin

Alter [Alter]	Minimum [pg/ml]	Maximum [pg/ml]	Median [pg/ml]	Mittelwert [pg/ml]	Standard- abweichung [pg/ml]	NA [Anzahl]
1	40,28	270,00	82,80	114,79	89,91	18
2	34,20	236,00	56,50	92,39	78,14	17
3	20,52	292,00	70,53	104,63	87,57	15
4	27,00	296,00	83,73	117,50	90,89	15
5	29,64	471,20	92,10	157,44	153,33	10
6	28,50	744,04	70,27	151,47	200,46	9
7	22,80	345,04	96,50	134,21	118,72	11
8	27,36	902,99	51,30	157,95	253,08	8
9	1,00	1285,09	56,00	152,73	341,24	10
10	26,20	620,00	54,70	141,07	201,07	12
11	9,10	2092,50	63,90	268,73	554,06	9
12	30,50	1667,00	71,35	246,75	452,23	9
13	16,30	1943,40	68,70	243,45	541,11	11
14	7,80	357,49	54,40	115,22	113,20	8
15	30,50	2305,00	67,25	286,59	643,21	11
16	7,00	498,90	116,40	172,69	149,33	11
17	10,10	1026,00	84,60	177,38	290,80	12
18	14,10	260,00	41,50	81,74	80,13	10
19	13,80	230,00	64,00	85,85	65,48	12
20	16,10	312,00	69,70	92,73	85,75	11

Parathormon

Alter [Alter]	Minimum [pg/ml]	Maximum [pg/ml]	Median [pg/ml]	Mittelwert [pg/ml]	Standard- abweichung [pg/ml]	NA [Anzahl]
1	14,00	108,00	37,50	45,67	33,04	17
2	13,00	143,00	34,00	53,00	44,26	16
3	10,00	61,00	44,00	40,80	19,84	18
4	3,00	83,00	24,50	36,50	29,81	15
5	6,00	91,00	31,00	35,18	24,53	14
6	4,00	149,00	32,50	47,25	42,25	11
7	11,00	138,00	42,00	52,92	32,65	11
8	11,00	80,00	35,00	38,20	19,75	8
9	26,00	136,00	44,00	55,92	33,01	11
10	4,00	123,00	32,00	54,46	40,17	10
11	24,00	119,00	38,50	51,31	29,92	9
12	10,00	175,00	59,00	64,60	43,18	8
13	26,00	101,00	45,00	49,73	23,03	12
14	20,00	133,00	49,50	54,21	29,33	9
15	8,30	378,00	44,00	71,86	99,86	11
16	10,00	189,00	43,00	55,00	47,54	10
17	13,00	81,00	27,00	34,10	22,80	13
18	12,00	132,00	40,00	51,55	36,90	12
19	12,00	124,00	63,00	63,08	41,76	11
20	12,00	222,00	53,50	71,92	62,61	11

Standardbikarbonat

Alter [Alter]	Minimum [mmol/l]	Maximum [mmol/l]	Median [mmol/l]	Mittelwert [mmol/l]	Standard- abweichung [mmol/l]	NA [Anzahl]
1	23,20	26,90	26,00	25,28	1,56	18
2	23,70	29,70	25,70	26,20	2,73	19
3	24,60	28,60	26,60	26,74	1,38	16
4	23,90	29,30	26,30	26,14	2,04	16
5	23,60	31,60	28,25	28,05	2,47	15
6	23,20	36,00	27,25	27,69	3,61	11
7	25,00	31,50	28,85	28,13	2,14	13
8	23,60	32,00	26,10	26,54	2,88	14
9	22,00	32,80	28,00	27,69	3,36	14
10	22,80	32,00	26,70	27,46	2,68	11
11	16,90	32,00	28,60	27,08	4,74	13
12	24,90	33,70	29,40	28,62	2,69	12
13	26,30	29,90	28,10	28,24	1,09	16
14	24,60	35,00	28,45	28,43	3,20	15
15	24,90	28,00	26,45	26,43	1,08	17
16	24,40	34,00	27,00	27,80	3,46	16
17	27,50	28,80	28,25	28,20	0,55	19
18	25,30	32,00	26,35	27,32	2,54	17
19	24,10	31,00	28,00	28,03	2,10	15
20	22,80	31,80	26,00	26,38	2,97	17

**8.1.3. Longitudinaler Verlauf der Werte aus dem Sammelurin
(Tabellarische Auswertung)**

Sammelvolumen in 24 Stunden

Alter [Jahre]	Minimum [ml/24h]	Maximum [ml/24h]	Median [ml/24h]	Mittelwert [ml/24h]	Standard- abweichung [ml/24h]	NA [Anzahl]
1	339	1120	660	662	336	18
2	495	1166	840	856	244	18
3	560	1350	700	917	372	18
4	388	2450	1140	1150	607	14
5	630	2090	1210	1263	509	13
6	440	2300	1260	1360	558	10
7	620	3600	1200	1500	900	12
8	750	4050	1700	1788	838	8
9	920	3800	1950	2173	848	10
10	650	3700	1815	1955	929	11
11	600	3600	2250	2121	880	8
12	1350	5400	2520	2630	1128	9
13	1180	4400	2400	2668	1127	10
14	900	3090	1975	1914	709	11
15	1300	4500	2500	2486	900	12
16	403	5810	2200	2366	1271	10
17	1500	4800	2350	2735	1297	13
18	530	5700	2600	2661	1283	10
19	560	6650	3100	3388	1777	10
20	1520	6700	2350	2916	1549	12

Diurese

Alter [Jahre]	Minimum [ml/kg/h]	Maximum [ml/kg/g]	Median [ml/kg/h]	Mittelwert [ml/kg/h]	Standard- abweichung [ml/kg/h]	NA [Anzahl]
1	1,52	5,74	3,35	3,57	1,52	18
2	1,86	4,42	3,40	3,35	1,04	18
3	2,14	4,85	3,13	3,32	1,16	19
4	1,15	6,90	3,41	3,41	1,98	15
5	1,48	7,18	2,61	3,36	1,96	14
6	0,99	5,24	2,63	2,98	1,37	12
7	1,17	7,45	2,20	3,17	2,27	12
8	1,43	7,34	2,86	3,23	1,69	10
9	1,27	7,04	3,75	3,67	1,76	12
10	1,02	5,88	2,72	2,95	1,52	12
11	0,83	5,21	2,12	2,60	1,22	10
12	1,32	4,92	2,79	2,64	1,11	12
13	0,98	4,51	3,09	2,79	1,33	14
14	0,78	3,05	1,60	1,69	0,86	13
15	1,35	2,91	1,83	1,95	0,53	15
16	0,31	4,24	1,55	1,83	1,08	12
17	1,26	3,88	2,02	2,21	0,85	15
18	0,38	4,58	1,60	1,94	1,28	15
19	0,44	4,54	1,84	2,19	1,17	13
20	1,24	4,29	1,50	1,88	1,01	15

Urin-Osmolalität

Alter [Jahre]	Minimum [mosmol/kg]	Maximum [mosmol/kg]	Median [mosmol/kg]	Mittelwert [mosmol/kg]	Standard- abweichung [mosmol/kg]	NA [Anzahl]
1	122,00	261,00	174,50	183,00	62,42	19
2	160,00	335,00	214,00	230,75	80,90	19
3	126,00	746,00	322,00	369,86	205,68	16
4	164,00	706,00	286,50	351,38	185,04	15
5	120,00	712,00	286,50	354,00	204,62	13
6	154,00	776,00	308,00	386,55	218,05	12
7	144,00	885,00	564,00	493,90	253,36	13
8	168,00	725,00	299,50	372,75	197,98	11
9	213,00	767,00	268,00	378,00	216,41	14
10	209,00	556,00	296,00	321,36	112,21	12
11	162,00	533,00	287,00	308,47	122,50	8
12	184,00	593,00	332,00	365,27	156,78	8
13	223,00	690,00	308,00	353,55	138,52	12
14	120,00	725,00	312,00	366,08	196,65	10
15	210,00	766,00	422,50	469,60	182,21	13
16	163,00	865,00	514,50	494,63	220,84	15
17	172,00	794,00	361,00	445,00	221,97	14
18	206,00	849,00	370,50	438,50	214,10	15
19	132,00	899,00	276,00	359,33	241,90	14
20	220,00	537,00	268,50	331,00	120,24	15

Tagesausscheidung Kreatinin

Alter [Jahre]	Minimum [g/d]	Maximum [g/d]	Median [g/d]	Mittelwert [g/d]	Standard- abweichung [g/d]	NA [Anzahl]
1	0,04	0,12	0,09	0,08	0,04	20
2	0,10	0,14	0,12	0,12	0,02	19
3	0,16	0,25	0,19	0,20	0,04	19
4	0,18	0,32	0,21	0,23	0,06	16
5	0,20	0,41	0,33	0,32	0,08	15
6	0,12	0,63	0,31	0,35	0,16	12
7	0,20	0,68	0,33	0,37	0,16	15
8	0,27	0,74	0,38	0,45	0,15	10
9	0,30	0,71	0,47	0,50	0,15	11
10	0,21	0,94	0,50	0,53	0,20	12
11	0,34	1,12	0,53	0,59	0,21	10
12	0,42	0,96	0,72	0,70	0,16	11
13	0,47	1,12	0,74	0,83	0,21	11
14	0,40	1,38	0,99	0,89	0,33	12
15	0,68	2,27	0,90	1,07	0,49	12
16	0,28	1,47	0,87	0,91	0,39	10
17	0,34	2,05	1,10	1,14	0,51	13
18	0,54	2,32	1,12	1,16	0,46	11
19	0,21	2,04	1,27	1,20	0,56	11
20	0,47	2,31	1,16	1,30	0,57	13

Ausscheidung Prostukaglandin E₂

Alter [Jahre]	Minimum [ng/h/1,73m²]	Maximum [ng/h/1,73m²]	Median [ng/h/1,73m²]	Mittelwert [ng/h/1,73m²]	Standard- abweichung [ng/h/1,73m²]	NA [Anzahl]
1	3,90	105,00	17,70	37,05	42,17	17
2	2,80	42,40	3,34	12,41	17,09	18
3	1,40	26,90	4,10	10,82	11,12	18
4	3,00	90,00	26,05	31,74	28,27	15
5	2,40	49,10	5,20	13,26	16,59	14
6	1,90	61,00	7,79	15,19	16,90	10
7	2,70	84,20	23,85	27,83	25,19	11
8	1,60	47,10	10,15	15,93	15,42	11
9	1,70	169,00	8,15	42,29	66,72	13
10	1,00	339,00	9,25	46,05	103,77	13
11	2,10	118,00	24,50	35,73	33,82	11
12	1,40	274,00	36,50	63,68	82,84	13
13	2,00	2700,00	29,25	466,85	1094,09	17
14	0,43	418,00	21,00	115,86	163,05	16
15	35,50	2210,00	193,00	659,50	904,89	18
16	3,60	1220,00	27,10	207,89	448,02	16
17	5,80	143,00	32,30	52,14	54,00	18
18	3,00	93,50	19,30	38,60	48,24	20
19	18,80	2500,00	27,40	535,56	1098,83	18
20	10,50	147,00	26,50	58,94	58,60	18

Tagesausscheidung Natrium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/d]	Maximum [mmol/d]	Median [mmol/d]	Mittelwert [mmol/d]	Standard- abweichung [mmol/d]	NA [Anzahl]
1	4,40	73,92	16,50	31,61	37,14	20
2	27,84	60,48	39,61	41,89	14,18	19
3	33,81	85,05	71,19	65,31	22,07	19
4	18,00	119,00	66,43	66,49	30,42	16
5	31,35	115,20	77,68	72,75	27,06	15
6	31,15	114,66	72,00	71,16	28,83	12
7	46,29	158,60	87,42	91,37	33,49	14
8	50,68	146,21	84,00	90,53	29,03	12
9	70,20	198,00	117,76	123,10	40,41	10
10	36,00	190,31	100,65	100,62	47,04	12
11	40,20	210,55	143,10	135,73	48,60	12
12	36,16	216,00	156,05	152,15	46,83	11
13	33,60	246,40	182,64	170,92	53,38	11
14	25,00	332,32	132,87	136,13	80,57	10
15	45,50	437,36	211,50	202,73	112,69	12
16	47,15	292,50	181,50	164,32	83,66	10
17	64,35	360,80	160,45	177,86	91,86	13
18	36,20	343,35	126,00	155,69	89,83	11
19	48,16	366,60	181,35	189,18	85,69	11
20	65,40	243,75	165,20	159,20	59,61	14

Tagesausscheidung Kalium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/d]	Maximum [mmol/d]	Median [mmol/d]	Mittelwert [mmol/d]	Standard- abweichung [mmol/d]	NA [Anzahl]
1	8,20	26,88	16,62	17,08	9,61	19
2	16,00	78,06	31,94	37,82	24,63	18
3	22,08	89,60	32,77	48,27	28,98	18
4	28,50	122,10	47,40	53,55	32,15	16
5	18,04	91,96	54,36	60,71	25,05	15
6	30,00	100,80	58,08	65,14	27,08	12
7	47,58	131,44	100,10	92,94	26,97	14
8	30,38	117,70	57,01	68,89	30,28	12
9	37,26	163,40	63,04	75,08	39,65	11
10	25,94	140,60	70,20	77,75	33,29	12
11	29,10	137,70	79,20	74,49	32,67	12
12	25,50	149,35	79,21	83,24	43,67	11
13	31,20	152,10	90,40	93,46	44,46	11
14	27,00	215,76	79,65	96,86	65,39	11
15	28,05	315,24	126,36	132,46	85,77	12
16	32,48	242,00	116,20	111,66	65,02	10
17	48,75	315,90	143,15	151,31	97,26	13
18	37,80	234,24	103,60	111,23	56,90	10
19	41,80	210,60	98,25	104,14	46,19	11
20	42,00	352,50	95,45	131,40	99,52	14

Tagesausscheidung Calcium

Alter [Jahre]	Minimum [mmol/d]	Maximum [mmol/d]	Median [mmol/d]	Mittelwert [mmol/d]	Standard- abweichung [mmol/d]	NA [Anzahl]
1	0,88	2,58	1,52	1,66	0,86	20
2	0,08	3,03	1,54	1,55	1,21	19
3	0,13	2,84	1,18	1,33	1,24	19
4	0,27	4,31	2,27	2,21	1,35	16
5	0,24	4,00	3,20	2,49	1,53	15
6	0,22	5,76	2,60	2,72	2,06	12
7	0,28	9,00	1,55	3,16	3,45	14
8	0,29	15,80	4,00	4,57	4,33	11
9	0,28	11,36	5,74	5,39	3,16	11
10	0,05	13,60	4,94	4,75	3,69	12
11	0,14	13,61	5,24	5,34	4,21	10
12	0,58	14,74	4,95	5,54	4,42	11
13	1,99	16,74	7,46	8,37	4,31	11
14	1,05	7,73	3,92	3,90	2,26	12
15	0,70	12,60	2,61	4,18	3,52	12
16	0,64	23,01	4,30	5,02	5,71	10
17	1,20	10,42	3,44	4,83	3,42	13
18	0,90	9,29	6,17	5,37	3,07	11
19	0,99	15,65	6,81	7,06	4,64	11
20	1,00	18,22	6,41	7,02	4,93	13

Tagesausscheidung Albumin

Alter [Jahre]	Minimum [mg/d]	Maximum [mg/d]	Median [mg/d]	Mittelwert [mg/d]	Standard- abweichung [mg/d]	NA [Anzahl]
1	13,54	13,54	13,54	13,54	Nicht zulässig	22
2	7,56	7,56	7,56	7,56	Nicht zulässig	22
3	2,70	3,92	3,31	3,31	0,86	21
4	3,46	6,71	5,09	5,09	2,30	21
5	2,24	26,65	3,90	9,17	11,70	19
6	0,57	3,50	2,75	2,39	1,29	19
7	2,06	3,51	2,78	2,78	1,03	21
8	3,40	20,40	6,95	9,43	7,81	19
9	3,90	38,00	6,55	13,78	13,84	17
10	1,30	40,70	16,40	16,32	15,38	18
11	1,86	33,96	10,13	15,00	12,62	17
12	3,00	65,28	24,58	25,50	18,35	15
13	3,68	81,90	27,54	30,50	26,75	15
14	3,70	57,04	22,95	22,92	18,06	14
15	4,00	765,00	38,06	110,78	232,29	13
16	3,80	348,60	36,19	74,14	102,30	13
17	3,00	787,20	31,20	180,86	293,36	16
18	4,24	811,80	27,00	103,58	236,00	12
19	10,00	423,40	36,30	115,63	158,92	13
20	15,20	244,85	21,80	88,59	93,94	16

8.2. Erklärung der Ethikkommission



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH
Standort Marburg
Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin II
Mit dem SP Pädiatrische Nephrologie,
Transplantationsnephrologie
Baldingerstraße
35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

PD Dr. med. Carola Seifart (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487

Fax: 06421 586 6585

Sek.: D. Raiss/S. Hausmann

E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg

Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm

Az.: ek_mr_10_2_2020_koemhoff

Marburg, den 10.02.2020

Betr.: „Inwiefern ändert sich die Nierenfunktion im Rahmen eines antenatalen Bartter Syndroms unter der Therapie mit einem Cyclooxygenase-Inhibitor (insbesondere Indometacin) im Vergleich zu Patienten mit antenatalem Bartter Syndrom ohne Therapie mit Cyclooxygenase-Hemmern?“

Sehr geehrter Herr Professor Kömhoff,

vielen Dank für Ihre e-mail vom 10.02.2020. Sie haben zudem die Projektskizze der Dissertation von Frau Stefanie Weil eingereicht und diese mit der Frage verbunden, inwieweit die formale Befassung der Ethikkommission bei einer rein retrospektiven Datenauswertung erforderlich ist.

Sie geben an, dass die Daten von Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom retrospektiv aus den Akten der Patienten der Klinik für Pädiatrie des UKGM's erhoben und ausgewertet werden.

Sofern Ihre Datenauswertung nur retrospektive, routinemäßig erhobene Patientendaten Ihrer Klinik umfasst, die irreversibel anonymisiert sind, d. h., dass auch die Bearbeiter keinen Rückschluss auf die Daten der entsprechenden Personen erhalten können, diese nicht weitergegeben werden und keine zusätzlichen Handlungen am Patienten stattfinden, bestehen keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken gegen dieses Projekt.

Damit sind Sie Ihrer Beratungspflicht nach §15 Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der Landesärztekammer Hessen nachgekommen.

Vorsorglich möchte die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg darauf hinweisen, dass auch bei einer Beratung Ihres Vorhabens durch die Ethikkommission die Verantwortung für die Durchführung des Projekts uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Hinweise zu den datenschutzrechtlichen Aspekten:

Details zu Ihren Informationspflichten gegenüber Studienteilnehmern entnehmen Sie bitte insbesondere Art. 13 ff DS-GVO. Die Ethikkommission prüft die Angaben zu den zuständigen Datenschutzbeauftragten und Aufsichtsbehörden nicht auf Richtigkeit.

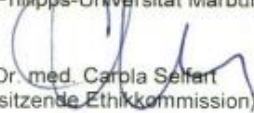
Sekretariat: Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr

Frau Hausmann Montag – Freitag 12.00 – 14.00 Uhr

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. K. Becker, Prof. Dr. F. Czubayko, Prof. Dr. N. Donner-Banzhoff, Dr. B. Greene, Prof. Dr. A. Kirschbaum, Prof. Dr. H. Korbmacher-Steiner, Prof. Dr. R. Maier (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. A. Neubauer, Dr. T. Neubert, B. Nieth, Dr. D. Pedrosa, Prof. Dr. J. Puschke, PD Dr. J.-P. Reese, S. Riedemann, PD Dr. C. Seifart (Vorsitzende), Prof. Dr. Uwe Wagner, Prof. Dr. S. Weber.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg


PD Dr. med. Carola Seifart
(Vorsitzende Ethikkommission)

8.3. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Frankfurt am Main die Damen und Herren:

Bochennek, Bonzelius, Brandes, Braun, Heid, Oelschläger, Kaiser, Klein, Laoutidis, Mendler, Müller, Müller, Röper, Zwicker

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren:

Bartsch, Bauer, Becker, Birk, Blüml, Bösner, Burchert, Denkert, Donner-Banzhoff, Eberhardt, Eschbach, Falkenberg, Fuchs-Winkelmann, Fritz, Geisthoff, Geks, Geraedts, Geßner, Görg, Gress, Greulich, Hegele, Hertl, Hey, Hirsch, Ho Ryun Chung, Homm, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kanngießer, Kalder, Kircher, Klemmer, Knipper, Köhler, Kömhoff, Kruse, Leonhardt, Lohoff, Lüsebrink, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Mand, Moll, Müller, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Opitz, Pagenstecher, Pfützner, Plant, Pöttgen, Printz, Renz, Roelcke, Ruchholz, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Stuck, Thieme, Timmermann, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wack, Wagner, Weber, Weske, Wiesmann, Wollmer, Worzfeld, Wulf

8.4. Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Martin Kömhoff, für die Übertragung des Dissertationsthemas und die Unterstützung in allen fachlichen Fragen danken. Mein großer Dank gilt außerdem den Patientinnen und Patienten, die diese Studie möglich gemacht haben. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Clemens Thölken und dem Team der Biometrie für die umfangreiche Wissensvermittlung bezüglich Statistik, im Rahmen des Kurses „R Studio“. Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. Melanie Birke für die statistische Beratung in Bayreuth.

Neben der fachlichen Unterstützung wäre diese Dissertation, ohne die Unterstützung der Folgenden, aus ganz unterschiedlichen Gründen nicht möglich gewesen:

Ich möchte mich ganz sehr bei meinem Papa bedanken, weil er mir die Freude an Wissenschaft vermachte und mir mit viel Pizza und tröstenden Worten durch die Vorklinik geholfen hat. Ich danke Mama, weil sie sich durch den Text dieser Dissertation gekämpft und Korrektur gelesen hat, wir gemeinsam sämtliche Sprichwörter durcheinanderbringen und weil sie mit vielen Telefonaten so manche Klausurenphase gerettet hat. Außerdem danke ich euch Beiden, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt. Meinem Bruder Felix möchte ich dafür danken, dass er mich liebhat, auch wenn ich gerade alles doof finde.

Ich danke Desiree, deren aufrichtige Freude über jeden Fortschritt mich immer wieder motiviert hat weiterzumachen und dabei nicht zu vergessen, genügend Zeit für Musik einzuplanen. Ich danke Larissa, mit der ich die Begeisterung für Naturwissenschaften (und ja Medizin ist eine Naturwissenschaft!) teilen darf. Ich danke Isi und Sarah, weil sie an mich glauben und wunderbare Freundinnen sind, mit denen man Lachen kann, dass man Bauchweh davon bekommt. Ich danke Toni, weil sie seit Tag eins dieses Studiums als wunderbare Freundin an meiner Seite ist. Toni, Sandra und Tabea danke ich außerdem, weil mit ihnen die Medizin zu einem bunteren Ort wird. Ich danke außerdem Marie, Joachim, Sina und Tobi, weil sie Marburg zu einem Zuhause gemacht haben. Ich danke meiner Tante Sylvi und meiner Oma Ria dafür, dass sie keinen Zweifel an meinem Erfolg hatten. Und ich danke meiner Oma Anna, weil sie mir die Freude am Heilen vermachte hat.

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich bei Stephan: Dafür, dass Du mein Fels in der Brandung bist, dass Du mich in meinen „Ich hab‘ da mal eine Idee“-Phasen unterstützt und dafür, dass ich mich noch immer jeden einzelnen Tag freuen darf, dass wir zusammen durchs Leben gehen. Und selbstverständlich dafür, dass Du immer in den richtigen Momenten Auflauf bestellt hast!

Ohne Euch und Euren Rückhalt, wäre diese Dissertation und das Studium nicht möglich gewesen!