

Aus der Klinik für Kinder und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
komm. Direktorin: Priv. Doz. Dr. med. U. Thyen

**Purpura Schönlein Henoch bei 75 Kindern
-Inzidenz der Glomerulonephritis
in einem unselektierten Kollektiv**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Susanne Tichy

aus Lauf an der Pegnitz

Lübeck 2004

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. M. Kirschstein
2. Berichtstatter: Piv.-Doz. Dr. med. Steffen Holger Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2005

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 12.01.2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhalt	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Historisches	6
1.2 Definition	6
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiologie und Pathogenese	8
2 Fragestellung	11
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	11
2.2 Symptome	11
3 Material und Methoden	12
4.1 Epidemiologie	16
4.1.1 Patientengut	16
4.1.2 Erkrankungsalter	16
4.1.3 Jahreszeitliche Verteilung der Ersterkrankungen	17
4.1.4 Erkrankungsdauer und nachuntersuchte Kinder	18
4.2 Ätiologie	18
4.2.1 Infekte der oberen Luftwege in der Anamnese	18
4.2.2 Antibiotikaeinsatz vor Diagnosestellung	18
4.2.3 Mikrobiologie	19
4.2.4 ASL-Titer	20
4.2.5 ANCA und IgA-Titer	21
4.3 Symptome und Symptomkombinationen	22
4.3.1 Symptomkombinationen	22
4.3.2 Purpura	23
4.3.3 Gelenksymptome	23
4.3.4 Abdominelle Symptomatik	24
4.3.5 Nierensymptomatik	28
4.3.6. Beginn und Dauer der Proteinurie und Hämaturie	30
4.3.7 Hodenbeteiligung	33
4.3.8 Neurologische Symptome	33
4.3.9 Hypertonie	33
4.4 Laborergebnisse	34
4.4.1 SDS- PAGE und Kreatinin	34
4.5. Häufigkeit von operativen Eingriffen	33

5 Diskussion	35
5.1 Epidemiologie	35
5.2 Ätiologie	36
5.2.1 Antibiotika	37
5.2.2 IgA	38
5.2.3 ANCA	39
5.3 Symptomausprägung	40
5.3.1 Purpura	40
5.3.2 Gelenke	41
5.3.3 Abdomen	42
5.3.4 Niere	43
5.3.5 Hoden	46
5.3.6 Neurologie	47
5.3.7 Hypertonus	47
5.4 Laborwerte	48
5.5 Therapie	48
5.6 Prognose	52
6 Zusammenfassung	58
7 Literaturverzeichnis:	59
8 Anhang	74
Datenerhebungsbogen 1	74
Datenerhebungsbogen 2	75
Datenerhebungsbogen 3	76
9 Danksagungen	77

Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ASL:	Antistreptolysin
pANCA:	antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster
cANCA:	antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster
β-häm.Strept. :	β-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A
CRP:	C- reaktives Protein
EEG:	Elektroenzephalogramm
GN:	Glomerulonephritis
H.influenzae:	Haemophilus influenzae
IgA:	Immunglobulin der Klasse A
IgG:	Immunglobulin der Klasse G
IgE:	Immunglobulin der Klasse E
ISKDC:	International Study of Kidney Disease in Children
MUL:	Medizinische Universität zu Lübeck
PSH:	Purpura Schönlein- Henoch
RAST:	Radio Allergo Sorbent Test
RPGN:	Rapid progressive Glomerulo- nephritis
SDS-PAGE:	Sodium Dodecyl Sulfate Polyamide Gel Elektrophorese
S. aureus:	Staphylokokkus aureus
Strept. A:	Streptokokken der Gruppe A
Quick:	Thromboplastinzeit

1 Einleitung

1.1 Historisches

Das Krankheitsbild der Purpura Schönlein-Henoch wurde wahrscheinlich 1801 zum ersten Mal von Heberden beschrieben (38). Er berichtete von einem 5-jährigen Jungen mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Melaena, Gelenkschmerzen und Petechien, dessen Urin blutig tingiert war. 1837 beschrieb Schönlein (94) die Symptomenkombination Arthralgie mit Purpura als "peliosis rheumatica". Sein Schüler Henoch (40) beobachtete 37 Jahre später einen Symptomenkomplex der durch Purpura, Abdominalkoliken mit Melaena gekennzeichnet ist. Drei seiner vier Patienten bekamen außerdem Gelenkschmerzen. In seinem Lehrbuch erwähnte er das Auftreten einer Nephritis als Komplikation. Osler (77) sah das Krankheitsbild zusammen mit einer anaphylaktischen Reaktion und er prägte daher den vor allem in den USA verwendeten Begriff "Anaphylactoid Purpura". In der englischsprachigen Literatur wird der Begriff Henoch-Schönlein Purpura verwendet. Im deutschsprachigen Raum werden die Autorennamen zu: "Purpura Schönlein-Henoch" vertauscht.

1.2 Definition

Die Purpura Schönlein-Henoch (PSH) ist eine systemische Vaskulitis mit Immunkomplexablagerungen in den kleinen Gefäßen. Die Immunkomplexe bestehen hauptsächlich aus Immunglobulinen der Klasse A. Es können jedoch auch IgG und Komplement C3 nachgewiesen werden. Das klinische Bild der PSH ist von der Purpura geprägt. Zusätzlich können akute Bauchschmerzen, Arthralgien sowie eine Nierenbeteiligung auftreten. Seltener werden neurologische Symptome sowie bei Jungen eine Beteiligung der Hoden beschrieben (1, 9, 16, 30, 56).

The American College of Rheumatology erstellte 1990 Kriterien für die Diagnose der PSH (43, 68). Dies geschah, um diese spezielle Art der Vaskulitis von anderen Formen abzugrenzen. Das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Kriterien ist zur Diagnosestellung erforderlich:

Bei Erkrankungsbeginn Alter unter 20 Jahren, palpable Purpura, akute Bauchschmerzen oder bioptisch nachweisbare Granulozyten in den Gefäßwänden kleinerer Kapillaren.

Die Reihenfolge der Symptommanifestationen variiert ebenso wie Schweregrad und Dauer. Chronische Verlaufsformen können über Jahrzehnte dauern und zur terminalen Niereninsuffizienz führen. In mildereren Fällen manifestiert sich die Nierenbeteiligung in Form einer passageren Hämaturie oder Proteinurie. Die Inzidenz einer Nierenbeteiligung wird mit bis zu 80% beschrieben. Die Literaturangaben schwanken hierzu beträchtlich (1, 9, 23, 30, 52, 65, 74, 93, 101, 110).

Arthralgien, die vor allem die mittelgroßen Gelenke wie Hand- und Fußgelenke betreffen, werden nach der Purpura als zweithäufigstes Symptom gefunden. Intestinale Beschwerden treten als akut einsetzende Koliken auf. Es kann zu Erbrechen und Melaena kommen. In seltenen Fällen treten Invaginationen oder Darmperforationen als Komplikationen auf. Tritt die abdominelle Symptomatik als Erstsymptom auf, birgt sie die Gefahr einer Verwechslung mit einem chirurgischen Krankheitsbild und führt nicht selten zur Laparatomie.

Ein weiterer Manifestationsort im Urogenitaltrakt von Jungen ist der Hoden. Es kommt zu Hodenschwellungen oder in schweren Fällen zur Hodentorsion. Als Ursache werden Einblutungen infolge von Nekrosen der kleinen Gefäße angesehen (91). Kher et al. (49) berichten von einem Fall in dem eine hämorrhagische Ureteritis zu einer Ureterstenose mit Hydronephrose führte.

Neurologische Symptome mit einer Inzidenz von 2-5% zeigen sich in Form von Kopfschmerzen, Wesensveränderungen, epileptischen Anfällen, Halbseitenlähmungen und Polyneuropathien (1, 9, 30, 56, 72). Im Zusammenhang hiermit werden auch hypertensive Blutdruckwerte beobachtet. Ob der Hypertonus Ursache oder Folge der Enzephalopathie ist, konnte bisher nicht geklärt werden.

1.2 Epidemiologie

Die PSH gilt als bekannteste Vaskulitis im Kindesalter und ist in dieser Altersgruppe eine der häufigsten Ursachen für eine terminale Niereninsuffizienz. Sie befällt Kinder vor allem im Vorschul- und Schulalter mit leichter Knabenwendigkeit. Der Altersgipfel liegt

zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr. Eine Erkrankung vor dem zweiten Lebensjahr ist selten. Gelegentlich kommt die PSH als "allergische Vaskulitis" auch bei Erwachsenen vor (54). Die Erkrankung beginnt akut und verläuft in einem oder mehreren Schüben. Eine saisonale Häufung der Inzidenz ist für das Winterhalbjahr zu erkennen. Epidemien werden bisher nur in einer Publikation aus Nordamerika beschrieben (29).

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Über die Ursache der PSH besteht Unklarheit. In der Vergangenheit wurden Nahrungsmittelallergien, Impfreaktionen, Medikamente, Infektionskrankheiten sowie eine genetische Prädisposition als mögliche Auslöser diskutiert (51, 57, 58, 60, 64, 73, 78). Das gleiche gilt für Viruserkrankungen wie Masern, Varizellen, Röteln sowie Adenovirusinfektionen (58, 64). Die IgE-Spiegel sollen (24) bei betroffenen Patienten ebenso wie der RAST pathologisch sein. Eventuell könnten sie ein Hinweis auf eine allergische Komponente bei den Krankheitsursachen sein. Die Erkrankung ist häufig nach Infektionen der oberen Luftwege zu beobachten. Eine genetische Disposition spielt eventuell eine Rolle.

Die PSH wird häufiger in Europa, Asien und bei der weißen Bevölkerung Nordamerikas beobachtet. In der schwarzen Bevölkerung scheint die Erkrankung laut einer nordamerikanischen Studie wenig verbreitet zu sein (29, 108).

In der akuten Phase werden häufig erhöhte Serum-IgA-Spiegel beschrieben (7, 11, 20, 21, 47, 59, 63, 78, 93, 106). In einer Arbeit von Knight (50) wird der Verdacht geäußert, dass das Vorhandensein von HLA B35 und DR4 eine mögliche Prädisposition für komplikationsreiche Verläufe mit einer Nierenbeteiligung sein könnte. Er wies auf das Rekurrenieren der Erkrankung in einigen Nierentransplantaten nach Verwandtenspende hin. Der Nachweis von Immunkomplexen, C3, Makrophagen und Monozyten ist in den Hautkapillaren nur während des akuten Krankheitsverlaufs möglich. Die Komplexe werden durch Zerfall von neutrophilen Granulozyten abgebaut.

Die gebildeten Immunkomplexe werden in den Glomeruli der Nieren und in kleinen Kapillargefäßen gefangen und führen dort zu proliferativen und exsudativen

Veränderungen durch Cytokine wie Interleukin 1 β , Tumornekrosefaktor und von Willebrand-Faktor (51, 55, 98, 99, 114). Die Präsenz von Interleukin 1 β und Tumornekrosefaktor im Urin wie auch im Serum könnte laut einer Arbeit von Wu et al. (1) auf eine lokale Produktion dieser Faktoren hinweisen. Sie werden von infiltrierenden Makrophagen, T-Helferzellen und Monozyten produziert. Anschließend kommt es zu mesangialer Entzündung und Zerstörung von Glomeruli. Cytokine induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen an der Zelloberfläche von Endothelzellen und erleichtern das Anhaften von Leukozyten. Die entzündlichen Veränderungen führen anschließend zu Fibrinablagerungen.

Nach den Kriterien der International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) können histologische Veränderungen anhand von Nierenbiopsaten klassifiziert werden. Sie werden in 6 Schweregrade unterteilt. Beginnend mit minimalen Läsionen kommt es zu mesangialen Proliferationen. Dabei steigert sich der Schweregrad von fokalen zu diffusen Veränderungen. In den Stadien III - V kommt es zu einer sogenannten Halbmondbildung im Glomerulus durch Auffüllung der Bowmannschen Kapsel mit glomerulären Epithelien. Dabei gehen die Glomeruli durch Kompression des Kapselraumes zugrunde. Mit immunfluoreszenzmikroskopischen Verfahren kann eine IgA-Ablagerung im Mesangium histologisch nachgewiesen werden. Ablagerungen von kreuzreagierendem Fibrin sind beobachtet worden (76). Eine histopathologische Ähnlichkeit mit der der IgA-Nephritis hat zu Diskussionen über eine Verwandtschaft beider Krankheitsbilder geführt.

Die genaue Klärung der Frage, wie es zur Aktivierung der Immunkomplexbildung kommt und welche Rolle die Aktivierung von eosinophilen Granulozyten bei Patienten mit PSH (70) dabei spielt, ist bisher nicht gelungen. Petersen et al.(78) konnten 1991 eine signifikante Erhöhung von plättchenassoziierten Immunglobulinen bei Kindern mit PSH nachweisen. Die Ursache ist unbekannt. Bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen soll ein Faktor XIII Mangel vorliegen. Wird der Gerinnungsfaktor substituiert, sistieren die Symptome (45). Eine Aktivierung des Komplementsystems ist bisher nicht nachweisbar (98).

Es existiert eine Vielzahl von Erklärungsversuchen zur Ätiologie, ohne dass bisher eine Einzelursache zu finden ist.

2 Fragestellung

2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Anlass zu dieser Arbeit war, dass es bisher nur wenige Veröffentlichungen über die Verläufe größerer Fallzahlen an PSH erkrankter Kinder gibt. Viele Studien kommen aus spezialisierten Abteilungen, die keine Auskunft über Verlauf und Prognose der leichteren PSH-Fälle geben können. Um Aussagen über Epidemiologie und Ätiologie der PSH ableiten zu können, werden folgende Kriterien einbezogen: Erkrankungsalter, Erkrankungsdauer unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht, eventuelle Vorerkrankungen und die Art ihrer Behandlung. Der Bedeutung von IgA- und ASL-Titern für Ursache und Prognose der Erkrankung wird in verschiedenen Publikationen unterschiedliches Gewicht beigemessen. Daher wurden Laborparameter wie IgA- und ASL-Titer bei den Lübecker Patienten untersucht. Um die Differenzierung der PSH von anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu ermöglichen wurde nach ANCA im Serum gesucht.

2.2 Symptome

Die Inzidenz der einzelnen Symptomausprägungen und der Entwicklung schwerer Komplikationen wird in der Literatur widersprüchlich angegeben. Viele Veröffentlichungen beruhen auf einem vorselektionierten Krankengut wie es zum Beispiel an nephrologischen Abteilungen zu finden ist.

Die Häufigkeit bestimmter Symptomausprägungen ist daher bezogen auf die Gesamtinzidenz der PSH verzerrt. Die Universitätskinderklinik in Lübeck behandelt regelmäßig auch blande verlaufende Fälle, da eine weitere Kinderklinik der Regelversorgung am Ort nicht vorhanden ist. Es ist daher möglich aus dem Krankengut Schlüsse über Inzidenz und Verlauf der PSH an nicht vorselektierten Patienten zu ziehen. So können verlässlichere Angaben zur Häufung von Symptomkomplexen und ihrer Auswirkung auf die Prognose gemacht werden. Außerdem soll der Frage nachgegangen werden, ob der frühe Einsatz von Steroiden einen protektiven Einfluss auf die Niere hat. Die Literaturangaben hierzu sind widersprüchlich. Da die Therapieregime im Laufe der Jahre wechselten und sich die Behandlung der Patienten auch an individuellen

Gesichtspunkten orientierte, sind die erhobenen Daten in einigen Punkten schwer vergleichbar. Ziel der Arbeit war es, eine Möglichkeit des Vergleichs und der statistischen Aufarbeitung zu finden.

3 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden die Daten aus 75 Krankenakten retrospektiv aufgearbeitet. Die Patienten befanden sich in der Zeit von Januar 1986 bis einschließlich Februar 1997 stationär in der Klinik für Pädiatrie der MUL. 29 dieser Kinder konnten nach Ihrer Entlassung mindestens einmal in der Poliklinik nachuntersucht werden. Sie waren in der poststationären Behandlung der Hausärzte durch Rezidive oder pathologische Urinbefunde aufgefallen.

Die Diagnose "Purpura Schönlein-Henoch" wurde bei einer palpablen Purpura und einer Thrombozytenzahl von $> 150 \times 10^9/l$, zum Ausschluss einer Immunthrombozytopenie, gestellt (68).

Bei der stationären Aufnahme fanden routinemäßig mindestens eine Differentialblutbilduntersuchung, ein Gerinnungsstatus sowie im Serum die Bestimmung der Elektrolyte und des Kreatininspiegels statt. Fakultativ waren die Bestimmung des IgA-Spiegels, Antistreptolysin-Titers sowie weitere mikrobiologische Untersuchungen. Mit einem ELISA-Test wurde bei 31 Kindern nach p- oder c-ANCA gesucht.

Der Urin wurde bei Aufnahme mindestens einmalig im Sediment untersucht. Zur Verlaufskontrolle dienten tägliche Messungen mit Urinteststreifen (Multistix 10 SG der Firma Bayer). Ergaben sich Auffälligkeiten in Form einer nachgewiesenen Proteinurie oder Hämaturie, folgte die qualitative Analyse der ausgeschiedenen Urinproteine durch die Sodium Dodecyl Sulfate Polyamide Gel Elektrophorese (SDS PAGE) und eine quantitative Proteinanalyse. Bei erhöhter Eiweißausscheidung wurde die glomeruläre Filtration (GFR) nach der Schwartz- Formel (96) bestimmt:

$$GFR (ml/min /1,73/ m^2) = 0,55 \times \text{Körperlänge (cm)} / \text{Plasmakreatinin (mg/dl)}$$

Bei Verdacht auf eine Nierenbeteiligung wurden die Nieren sonographisch untersucht und Nierengröße, Mark / Rinden-Verhältnis sowie die Echogenität beurteilt.

Stationsroutine war die tägliche Blutdruckbestimmung und die Kontrolle des Stuhls auf okkultes Blut mit Hämocult Testbriefchen.

Die weiterbehandelnden Kinderärzte erhielten die Empfehlung, Urinstixuntersuchungen über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nach Entlassung durchzuführen. Zeigte sich in diesem Zeitraum eine später aufgetretene Proteinurie oder Hämaturie wurden diese Kinder in der nephrologischen Sprechstunde der Klinik für Pädiatrie mitbetreut.

Die Einteilung der abdominellen Symptome richtete sich nach den Kriterien Schmerzintensität, Dauer der Schmerzen, sowie des eventuellen Nachweises von okkultem Blut im Stuhl.

Stadium I Leichte Abdominalbeteiligung	Leichte Bauchschmerzen ohne Erbrechen und ohne Nachweis von Blut im Stuhl
Stadium II Mittlere Abdominalbeteiligung	Leichte Bauchschmerzen ≤ 2 Tage, und/oder positiver Blutnachweis im Stuhl und/oder rezidiverendes Erbrechen
Stadium III Schwere Abdominalbeteiligung	Starke Bauchschmerzen über mehr als 2 Tage, Blut im Stuhl und/oder Indikationsstellung zur Laparatomie

Tabelle 1: Stadieneinteilung der abdominellen Symptomatik

Stadium I	Urinbefund, Nierenfunktion und Blutdruck normal
Stadium II	Mikrohämaturie über 10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld und/oder Proteinurie $\leq 0,1$ g/l, Nierenfunktion und Blutdruck normal
Stadium III	Proteinurie $> 0,1$ g/l und/oder Hypertonie bei normaler Nierenfunktion
Stadium IV	Kreatininclearance < 60 ml/min/ 1.73m^2

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Nierenbeteiligung nach Counahan et al.

Eine Nierenbeteiligung wurde immer dann diagnostiziert, wenn entweder eine Hämaturie oder Proteinurie nachweisbar war (62). Der Schweregrad wurde in Anlehnung der Stadieneinteilung nach Counahan et al. (23) eingeteilt.

Als Hypertonie wurden Werte über der 95-er Perzentile nach den Werten der Second Task Force bezeichnet (103).

Die gesammelten Daten wurden untereinander verglichen. Wobei die Symptommanifestation, Symptommhäufung, zeitliches Auftreten, Symptomkombinationen und Ausprägungsgrad betrachtet wurden. Besondere Berücksichtigung fand die Auswirkung einer Cortisontherapie. Die Kinder, die mit Cortison behandelt wurden, erhielten Prednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg/die. Die Jahreszeit und das Alter der Kinder zu Erkrankungsbeginn sowie die Geschlechterverteilung wurden ermittelt.

Die statistische Auswertung (66) erfolgte nach Beratung durch Herrn Prof. Friedrich vom Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Für die Berechnung wurde die Software SPSS Version 10.0 eingesetzt. Folgende post-hoc Tests fanden Anwendung:

- Mann-Whitney U- Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben,
- Kruskal- Wallis Test zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben,
- Anschlussstest nach Tuckey und Kramer zum multiplen Vergleich unabhängiger Stichproben,
- Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Für die Suche nach altersabhängigen Häufungen mit dem Chi-Quadrat-Test wurde in folgende Altersklassen eingeteilt: $\leq 6,0$ Jahre und $\geq 6,1$ Jahre.

Zusätzlich wurde altersklassenunabhängig der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung und einer fehlenden Kontrollgruppe, ist die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit, an einem bestimmten Symptom innerhalb der PSH zu erkranken mittels der binären logistischen Regression nicht möglich. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden auch Box- Plot Diagramme verwendet. Hierbei stellen die oberen und unteren

Begrenzungen die 5er und 95er Perzentilen dar, die Begrenzungen der Box entsprechen den 25er und 75er Perzentilen und deren Mittelstrich dem Median. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden teils zusätzlich zu den absoluten Zahlen Prozentwerte angegeben, obwohl deren Vertrauensbereiche eine Bandbreite von bis zu 50 % haben.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Patientengut

In den Jahren 1986 bis Februar 1997 wurden in der Klinik für Pädiatrie der MUL 75 Kinder mit PSH stationär behandelt. Es handelte sich um 37 Mädchen und 38 Jungen. Die Inzidenz der PSH war über die Jahre ungleichmäßig verteilt. Die genaue Verteilung ist aus Diagramm 1 zu ersehen. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 9,45 Tage.

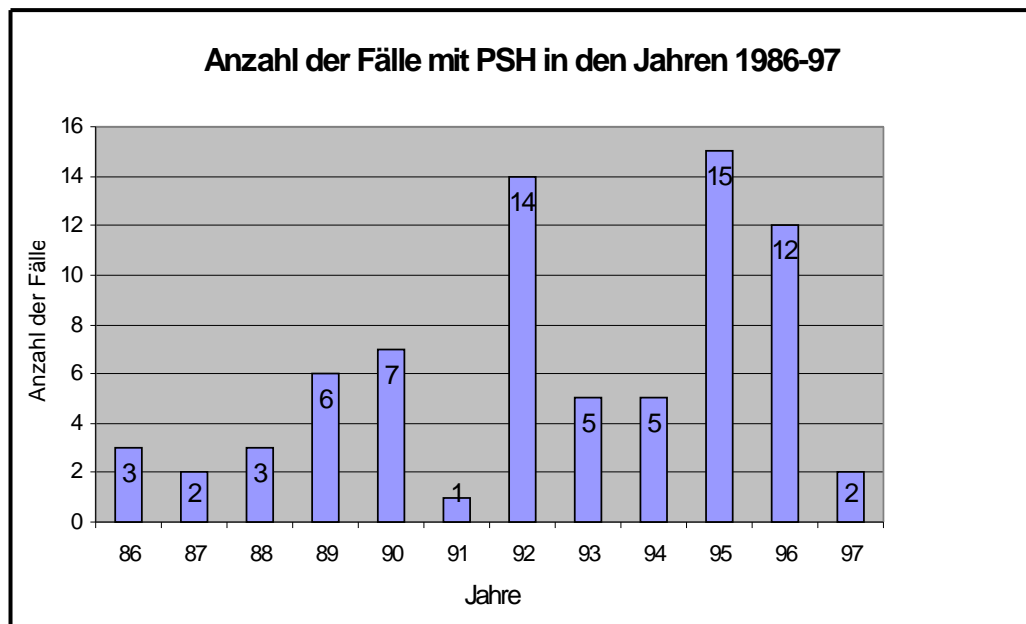


Diagramm 1: Verteilung der 75 Patienten im Untersuchungszeitraum über die Jahre

4.1.2 Erkrankungsalter

Das Erkrankungsalter der Mädchen lag im Median bei 6,0 Jahren (Minimum 0,6; Maximum 13,25 Jahre). Für die Jungen lag das Erkrankungsalter im Median bei 5,15 Jahren (Minimum 2; Maximum 15,2 Jahre).

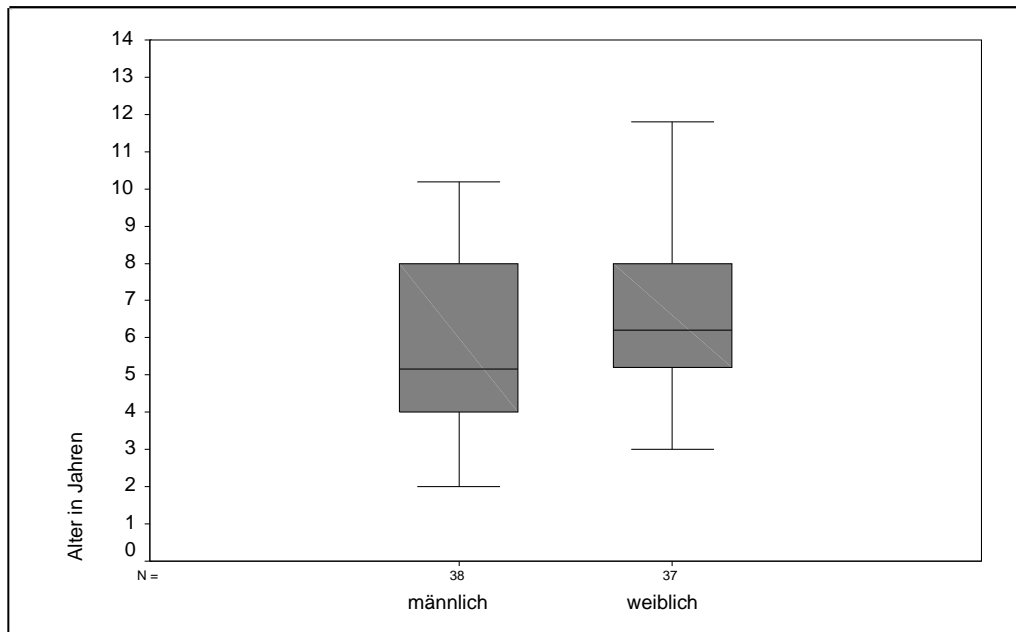


Diagramm 2: Box-Plot für die Altersverteilung bei Krankheitsbeginn. Mediane: Mädchen = 6,25 Jahre, Jungen = 5,16 Jahre

4.1.3 Jahreszeitliche Verteilung der Ersterkrankungen

61,13% der Kinder erkrankten in der kälteren Jahreszeit von Oktober bis März. Zwischen Mädchen und Jungen zeigte sich kein Unterschied im jahreszeitlichen Erkrankungsbeginn.

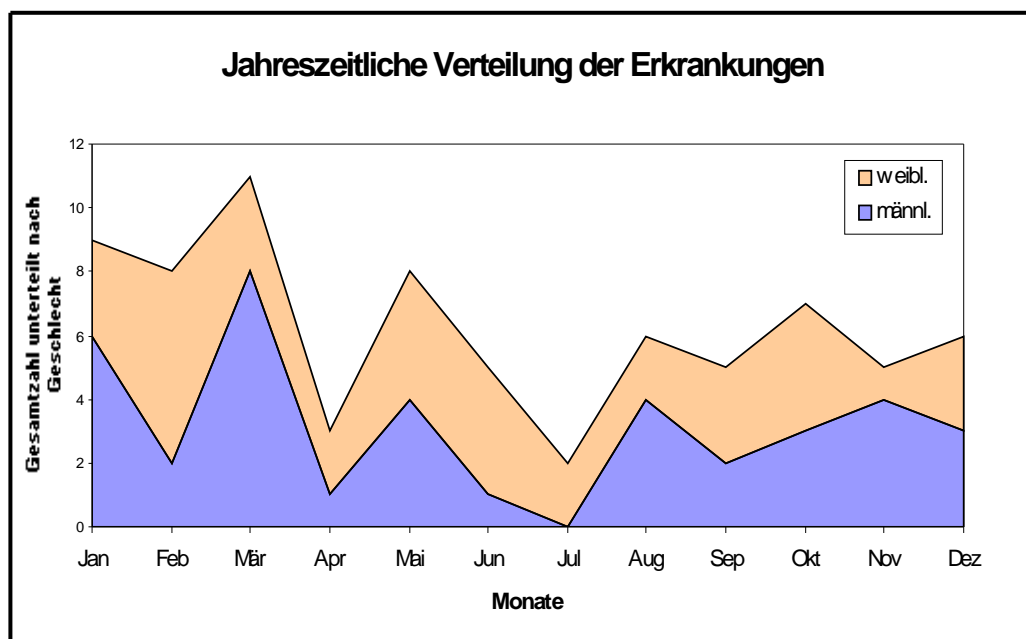


Diagramm 3: Krankheitsbeginn der PSH differenziert nach Geschlecht.

Berücksichtigt wurde der Monat in dem die Ersterkrankung auftrat, Rezidive wurden nicht einbezogen.

4.1.4 Erkrankungsdauer und nachuntersuchte Kinder

Die Kinder ohne Nierensymptomatik waren nach durchschnittlich 4 Wochen symptomfrei. Während des ersten Halbjahres nach der Remission kam es in einigen Fällen im Zusammenhang mit akuten Infektionserkrankungen zu einem Rezidiv der Purpura. 15 Jungen und 14 Mädchen (insgesamt 38,6 % der Kinder) wurden mindestens einmal nach ihrer Entlassung in der Poliklinik nachuntersucht. 16 Kinder erschienen mehrmals, da sie eine Nierenbeteiligung entwickelt hatten und bis zur Remission ihrer Symptome in der Sprechstunde verblieben. 3 Mädchen weisen bis heute Nierensymptome auf. In einem Fall ist die Behandlung der inzwischen volljährigen Patientin von einem Facharzt für innere Medizin übernommen worden. Die beiden anderen Patientinnen mit anhaltender Nierenbeteiligung im Stadium III verblieben in der Behandlung der nephrologischen Sprechstunde der Kinderklinik. Bei einem dieser Mädchen wurde 1,5 Jahre nach Krankheitsbeginn eine Nierenbiopsie durchgeführt. Die histologische Begutachtung ergab eine geringgradige, fokal und segmental akzentuierte mesangioproliferative Glomerulonephritis vom IgA- bzw. Schönlein-Henoch Typ.

4.2 Ätiologie

4.2.1 Infekte der oberen Luftwege in der Anamnese

Anamnestisch gaben 33 Mädchen (89,2%) und 34 Jungen (89,5%) an, in den der Diagnosestellung vorausgegangenen 14 Tagen, Infekte der oberen Luftwege wie Husten, Schnupfen oder Halsentzündungen gehabt zu haben.

4.2.2 Antibiotikaeinsatz vor Diagnosestellung

Insgesamt bekamen 8 (44,4%) der Kinder, die zuvor ein Antibiotikum eingenommen hatten, eine Nierensymptomatik und 8 von 30 Kindern (26,6%) mit einer Nierenbeteiligung hatten zuvor Antibiotika eingenommen.

Statistisch bestand keine Korrelation zwischen einer Antibiotikaeinnahme und der Entwicklung einer renalen Symptomatik. (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,659$; Fisher-Test: $p = 0,784$). Getrennt nach Geschlechtern ist für Jungen im Chi-Quadrat-Test: $p = 0,858$ und im Fisher-Test: $p = 1,0$. Bei Mädchen beträgt im Chi-Quadrat-Test: $p = 0,509$ und im Fisher-Test: $p = 0,680$.

	Mädchen	Jungen
Stadium I	3 (n = 20)	7 (n = 25)
Stadium II	2 (n = 11)	3 (n = 11)
Stadium III	2 (n = 6)	1 (n = 2)

Tabelle 3: Anzahl der Kinder, die vor der Nierenbeteiligung Antibiotika eingenommen hatten und ihr Stadium. n = Gesamtzahl der Kinder mit dem entsprechenden Stadium.

Von den 18 Kindern, die Antibiotika erhielten, beklagten 13 (72,2%) intestinale Symptome, neun davon waren Jungen.

Insgesamt 24,5% der Kinder die eine Abdomenbeteiligung aufwiesen, hatten Antibiotika eingenommen. Bis auf 7 Fälle, sechs Jungen und ein Mädchen mit schwerer Abdominalbeteiligung, hatten die Kinder nur leichte intestinale Beschwerden. Die übrigen 5 Kinder entwickelten nur Haut und Gelenksymptome mit blandem Verlauf.

4.2.3 Mikrobiologie

Bei 20 Mädchen und 23 Jungen wurde der Rachenabstrich mikrobiologisch untersucht, darunter waren 19 (63,3%) von 30 Kindern mit einer Nierenbeteiligung.

Pathologische Keimbesiedlungen waren in 4 Fällen mit einer zweitgradigen und in 2 Fällen mit einer drittgradigen Nierenbeteiligung kombiniert.

Von allen Fällen mit einer Nierenbeteiligung im Stadium III (n = 8) waren 5 Kinder auf Rachenkeime untersucht worden. 2 Abstriche waren pathologisch: Bei einem Mädchen konnte *H. influenzae* und bei einem Jungen β -hämolyisierende Streptokokken der Klasse A nachgewiesen werden.

	Mädchen n =20	Jungen n =23
-häm. Strept.	5	4
S. aureus	2	2
H. influenzae	4	-

Tabelle 4: Ergebnisse der Rachenabstriche

Die Stuhluntersuchungen waren bis auf einen Fall mit Rotaviren negativ. Es besteht statistisch keine Korrelation zwischen der Entwicklung einer Nierenbeteiligung und einem positiven Keimnachweis.

4.2.4 ASL-Titer

Die ASL-Titer wurden bei 23 Mädchen und 21 Jungen bestimmt. Bei 9 Mädchen und 8 Jungen waren die Werte im Sinne eines frischen Infektes erhöht.

Erhöhte ASL-Titer konnten mit keiner Organbeteiligung korreliert werden. Für den Chi-Quadrat-Test ergaben sich $p = 0,118$ für die Nierenbeteiligung und $p = 0,338$ bei der abdominalen Beteiligung.

Addiert man positive ASL-Titer und mikrobiologisch nachgewiesene Streptokokken im Rachenabstrich, waren die Befunde bei insgesamt 27 Patienten positiv, bei 33 negativ.

Von den 27 positiven Befunden sind 16 (59,2%) mit einer Nierenbeteiligung korreliert.

Von den 33 Patienten mit negativen Ergebnissen entwickelten 12 (36,4%)

Nierenbeteiligungen.

Mit den Tests wurden 28 von 30 (93,3%) Kindern mit einer Nierenbeteiligung und 32 von 45 (71,1%) Kindern ohne Nierensymptomatik erfasst.

Eine signifikante Korrelation positiver Ergebnisse mit einer Nierenbeteiligung kann aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht nachgewiesen werden.

	Jungen	Mädchen
Stadium I	5 pos / 13 neg n = 25	6 pos / 10 neg n = 20
Stadium II	6 pos / 4 neg n = 11	3 pos / 3 neg n = 11
Stadium III	1 pos / 1 neg n = 2	4 pos / 2 neg n = 6

Tabelle 5: Patienten, die entweder einen positiven ASL Titer und/ oder einen positiven Streptokokkennachweis aufwiesen. n = Gesamtzahl der Kinder im entsprechenden Stadium der Nierenbeteiligung

4.2.5 ANCA und IgA-Titer

P- und c-ANCA Bestimmungen wurden bei 14 von 37 Mädchen und 18 von 38 Jungen durchgeführt. Bei keinem der untersuchten Fälle waren ANCA positiv.

Erhöhte IgA-Spiegel mit Werten über 2,4 g/l waren unter den Jungen sowohl mit, als auch ohne eine Nierenbeteiligung messbar.

Eine Häufung in einer Gruppe lässt sich statistisch nicht belegen. Von den Mädchen mit Nierenbeteiligungen im Stadium III hatten 4 von 5 akut erhöhte IgA Werte, die auch im weiteren Verlauf anhielten.

	Jungen	Jungen	Mädchen	Mädchen
Stadium I	n = 1 IgA: 3,8g/l	n = 8	n = 0	n = 8
Stadium II	n = 2 IgA: 3,1-3,8g/l	n = 5	n = 0	n = 4
Stadium III	n = 1 IgA: 3,1g/l	n = 0	n = 4 IgA: 2,9-3,3-4,7g/ l	n = 1

Tabelle 6: Schweregrade der Nierenbeteiligung bei 17 Jungen und 16 Mädchen bei denen der IgA-Titer bestimmt wurde. ↑ für Werte über 2,4 g/l, ↔ für Normalwerte. Unter der absoluten Anzahl sind die gemessenen Werte mit Extremen und Median in g/l angegeben.

4.3 Symptome und Symptomkombinationen

4.3.1 Symptomkombinationen

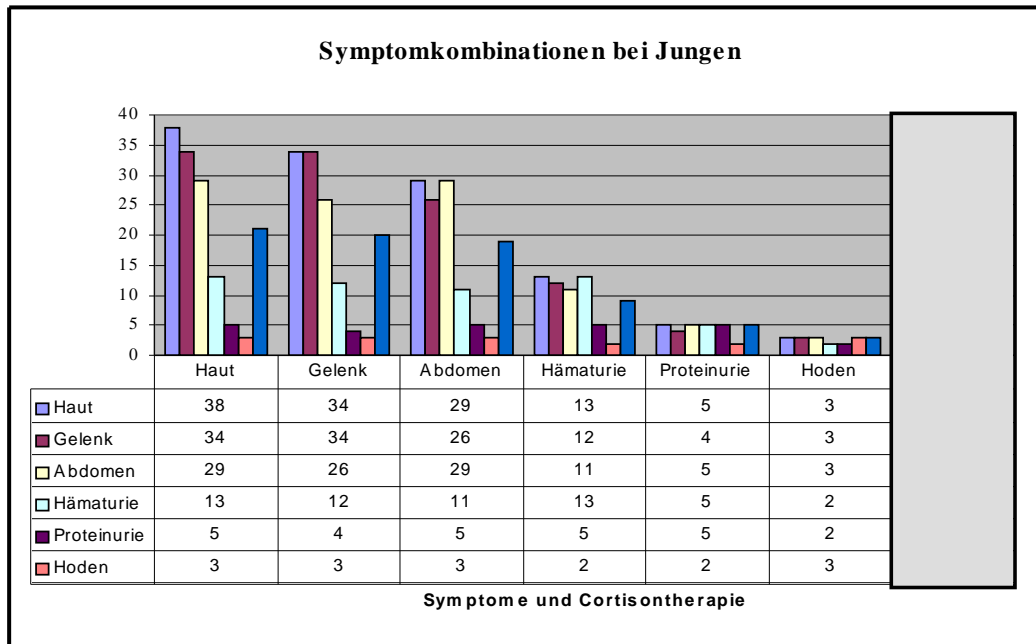


Diagramm 5: Kreuztabelle der Häufigkeit von Symptomkombinationen. Zusätzlich wird angegeben, wie oft eine Cortisonbehandlung abdomineller Beschwerden mit anderen Symptomen kombiniert war.

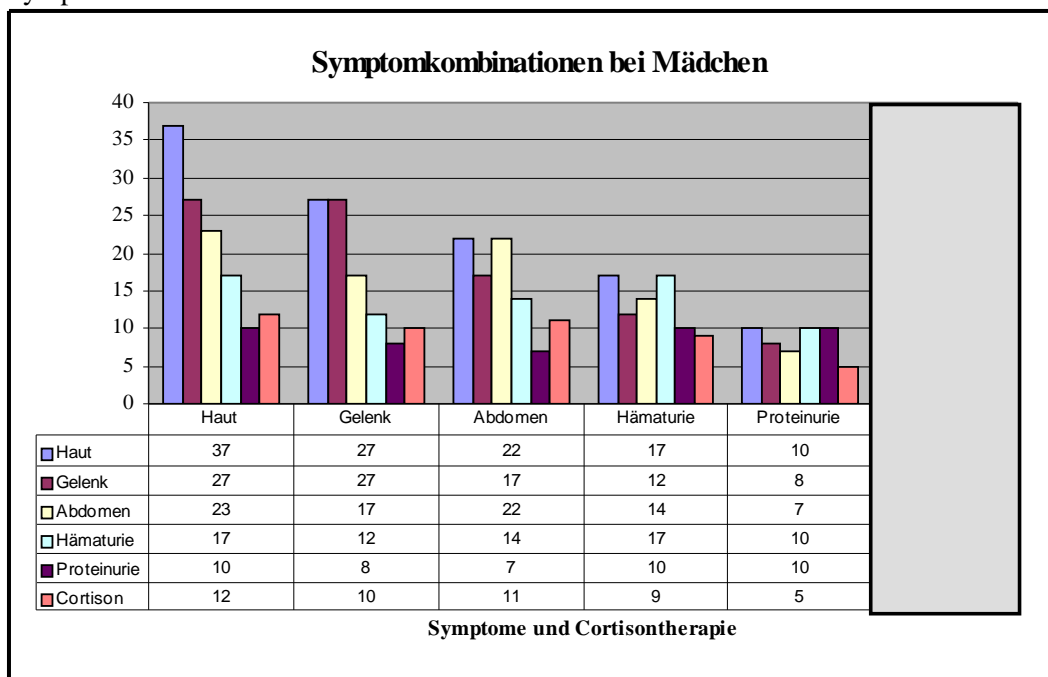


Diagramm 6: Kreuztabelle der Häufigkeit von Symptomkombinationen. Zusätzlich wird angegeben, wie oft eine Cortisonbehandlung abdomineller Beschwerden mit anderen Symptomen kombiniert war.

4.3.2 Purpura

Die Hautsymptome der Purpura bestehen aus makulopapulösen ekchymatösen bis zu 0,5 mm großen, zum Teil konfluierenden, nicht wegdrückbaren Effloreszenzen und waren bei allen Kindern vorhanden. Teilweise fanden sich nur einzelne Petechien, bevorzugt an den Streckseiten der unteren Extremitäten. In ausgeprägten Fällen imponierte der Hautbefund durch ein buntes Nebeneinander unterschiedlicher Stadien der Hämatombildung.

Am Lübecker Patientengut konnten bei 16% der Kinder Hämatome festgestellt werden.

Die makulopapulöse, disseminierte, nur selten konfluierende Purpura überwog.

Gelegentlich wurden livide mummulöse Flecken von bis zu 5 cm Größe beobachtet (8%).

Ein schubweiser Verlauf ist typisch. Immer trat das Exanthem ohne Pruritus auf.

Streckseiten Unteschenkel	Gesäß, Nates	Streckseiten Unterarme, Ellenbogen	Bauch	Gesicht
72	43	19	9	2

Tabelle 7: Verteilung der Effloreszenzen auf die Körperregionen n = 75

Die Hautsymptome traten bei 44 Kindern (58,6%) als Erstsymptom auf. 24 Kinder (32%) hatten zuerst intestinale Beschwerden. 7 Kinder (9,3%) bekamen Gelenksbeschwerden als Erstmanifestation. Bei allen Kindern begann die Purpura innerhalb der ersten beiden Krankheitswochen. In den meisten Fällen waren die Petechien bis zur Entlassung aus der stationären Therapie bereits abgeblasst.

Im Mittel vergingen 6 Tage bis zur Remission. Unter den nachuntersuchten Kindern kam es in 6 Fällen innerhalb eines Monats zum Purpurarezidiv. 5 Kinder wurden mit zusätzlichen Symptomen wie Nierenbeteiligungen oder mit intestinalen Beschwerden wieder stationär aufgenommen.

4.3.3 Gelenksymptome

Gelenksbeschwerden äußerten sich als Schwellungen oder schmerzhafte Arthritiden.

Weiter konnten Ödeme an Fuß- und Handrücken beobachtet werden. Die Kinder waren zum Teil so stark beeinträchtigt, dass sie nicht mehr gehen wollten. Insgesamt litten 61 (81,3%) Kinder unter Gelenksbeschwerden.

Es waren 27 Mädchen (Alter: 3,0- 13,2 Jahre, Median = 6,4 Jahre) und 34 Jungen (Alter 2- 15,2 Jahre, Median = 5,15Jahre). Statistisch zeigte sich kein Unterschied für das Erkrankungsalter (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,624$). Auch die Geschlechtsverteilung war nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,067$; Fisher-Test: $p = 0,082$).

In 8 Fällen trat die Gelenkbeteiligung als Erstsymptom oder gleichzeitig zusammen mit den Effloreszenzen auf.

Die anderen Kinder wiesen die Gelenksbeschwerden innerhalb der ersten Krankheitswoche auf. Bei allen Kindern klangen die Gelenksymptome noch während des stationären Aufenthaltes ab. Die Patienten sollten Bettruhe einhalten und erhielten kühlende Umschläge. 3 Kinder bekamen nichtsteroidale Antirheumatika.

Schmerz n = 61 (81,3%)			Schwellung n = 67 (89,3%)		
Sprung-gelenk	Kniegelenk	Handgelenk	Sprung-gelenk	Knie	Obere Extremität
n = 44 (58,6%)	n = 16 (21,3%)	n = 8 (10,6%)	n = 40 (53,3%)	n = 13 (17,3%)	n = 14 (18,6%)

Tabelle 8: Häufigkeit der Gelenkmanifestation. Gesamtzahl der Kinder: n = 75

4.3.4 Abdominelle Symptomatik

Die abdominalen Beschwerden der Kinder reichten von leichten Bauchschmerzen bis zu rezidivierendem Erbrechen mit kolikartigen Krämpfen und Nachweis okkulten Blutes im Stuhl.

Insgesamt hatten 51 (68 %) Patienten eine abdominelle Mitbeteiligung, darunter waren 22 (62,1%)Mädchen und 29 (76,3%) Jungen. Die Abdomenbeteiligung war nicht altersabhängig (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,531$ im Mann-Whitney-Test: $p = 0,904$).

	Mädchen (n=37) absolut / % Altersverteilung	Cortison- therapie (n =11)	Jungen (n =38) absolut / % Altersverteilung	Cortison- therapie (n =21)
Stadium I Leichte Abdominalbeteili- gung	5 / 13,5% 3,5- 6,4- 7,1 J.	Kein Cortison	6 / 15,8% 3,5- 3,9- 14,5 J.	3 3,5-3,8-14,5 J.
Stadium II Mittlere Abdominalbeteili- gung	5 / 16,2% 6,41- 8,0- 9,0 J.	Kein Cortison	9 / 23,7% 2,75- 4,9- 15,1 J.	4 4,58-5,6- 9,08 J.
Stadium III Schwere Abdominalbeteili- gung	12 / 32,4% 3- 5,5- 11,41 J.	10 3-6,0-11, 4 J.	14 / 36,8% 2,75- 5,8- 10,25 J.	14 2,75-5,8-10,25 J.

Tabelle 9: Angegeben ist jeweils die **absolute Anzahl** und der prozentuale Anteil an der Gesamtzahl der Kinder, getrennt nach Geschlecht. Die Altersangaben entsprechen Lebensjahren für Minimum, Median und Maximum.

In 24 Fällen waren die Bauchschmerzen das erste Symptom der PSH. Nach durchschnittlich 6 Tagen (Minimum 1 und Maximum 15 Tage) kamen weitere Symptome hinzu.

14 von insgesamt 17 Mädchen mit Nierenbeteiligungen hatten gleichzeitig eine intestinale Symptomatik.

Von 13 Jungen mit einer Nierenbeteiligung bekamen 10 eine begleitende abdominelle Symptomatik. Statistisch konnte wegen der geringen Fallzahl kein Zusammenhang errechnet werden.

Eine Nierenbeteiligung Stadium III trat insgesamt 6 mal im Zusammenhang mit intestinalen Beschwerden auf. Davon waren die Beschwerden in 5 Fällen schwer, einmal mittelschwer und einmal leicht.

Bei 14 Mädchen und 16 Jungen mit abdominellen Symptomen war okkultes Blut im Stuhl nachweisbar. Die Blutungen begannen zeitgleich mit der intestinalen Schmerzsymptomatik und hielten bis auf zwei Fälle nicht länger als 6 Tage an. Ein Mädchen und ein Junge setzten 14 Tage lang blutige Stühle ab.

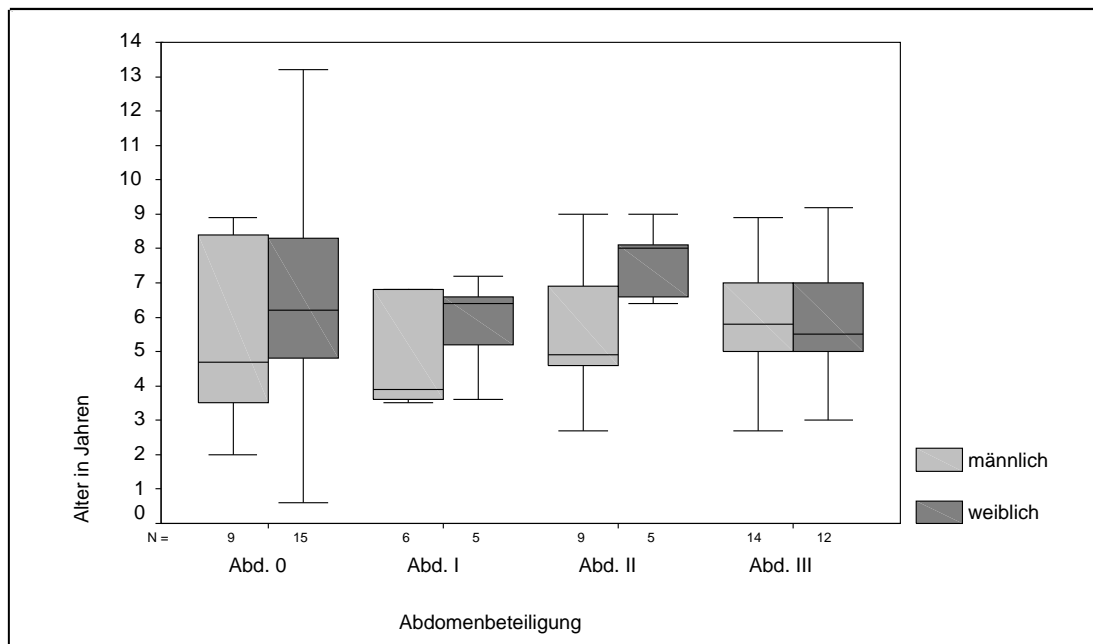


Diagramm 7: Box-Plot für die Altersverteilung in der Abdomensymptomatik.

11 Mädchen und 21 Jungen mit Abdominalbeschwerden wurden mit Cortison behandelt. In diesen Fällen sistierten die Blutabgänge innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Cortisongabe. Von den 6 Mädchen mit einer Nierenbeteiligung im Stadium III wiesen 2 keine abdominelle Symptomatik auf. Eines davon war wegen der Purpura und einer Arthritis mit Cortison behandelt worden.

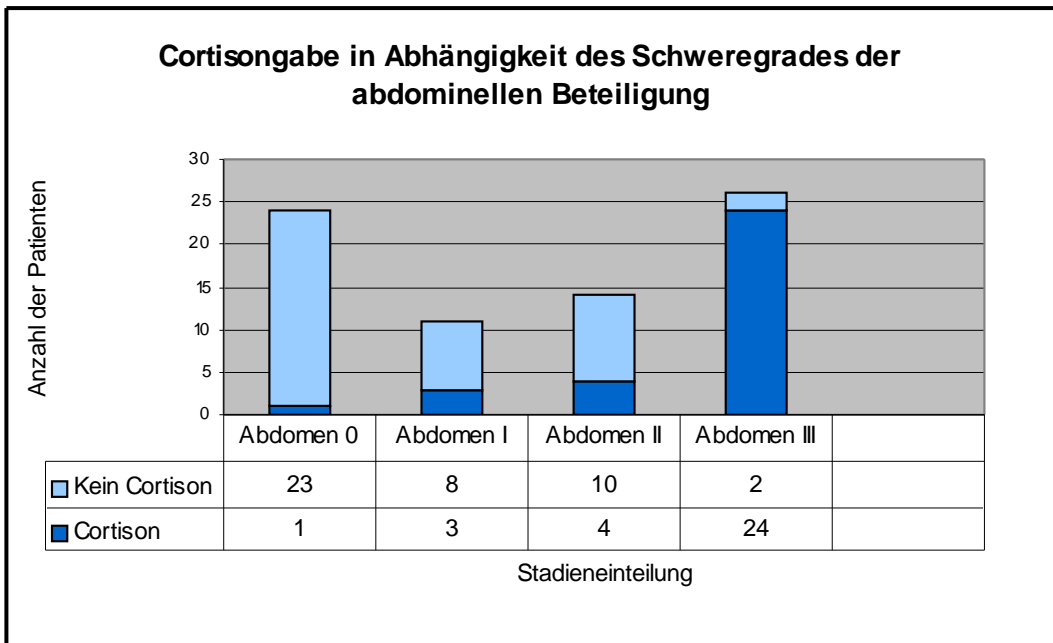


Diagramm 8: Schweregrad der abdominellen Beteiligung. Abdomen 0 gibt die Zahl der Kinder ohne intestinale Beschwerden wieder.

4.3.5 Nierensymptomatik

Insgesamt entwickelten 30 Kinder Nierenbeteiligungen (45,9% der Mädchen und 34,2% der Jungen). Für dieses Symptom ließ sich unabhängig vom Ausprägungsgrad keine geschlechtsbezogene Häufung finden. (Chi-Quadrat –Test: $p = 0,351$).

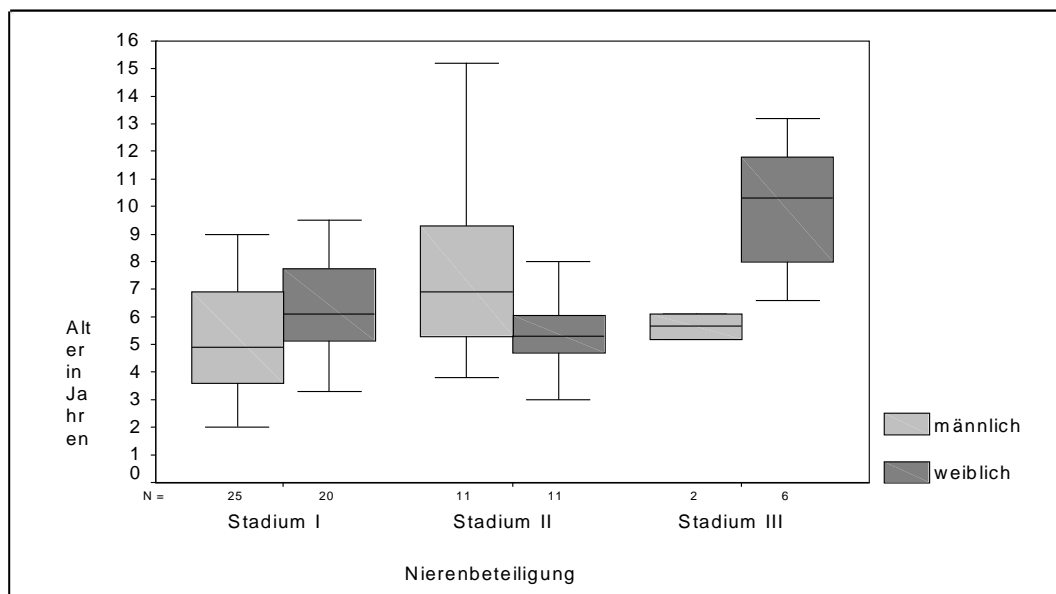


Diagramm 9: Box- Plot für die Altersverteilung innerhalb der Nierensymptomatik.

Statistisch trat nach Kruskal Wallis bei älteren Mädchen eine signifikant schwerere Nierenbeteiligung auf ($p_{\text{Mädchen}} = 0,003$, $p_{\text{Jungen}} = 0,087$).

Im weiteren Test für den multiplen Vergleich unabhängiger Stichproben nach Tukey und Kramer besteht der Unterschied sowohl zwischen Nierenstadium I und III, als auch zwischen II und III.

Eine renale Beteiligung ohne Berücksichtigung des Ausprägungsgrades konnte signifikant gehäuft bei jüngeren Jungen (≤ 6 Jahre) beobachtet werden ($p = 0,03$ Mann-Whitney U Test).

Für Mädchen ergab sich hierfür kein statistischer Unterschied ($p = 0,662$).

	Gesamt n =75		Mädchen n =37		Jungen n =38	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %
Stadium I	45	60%	20	54,1%	25	65,8%
Stadium II	22	29,3%	11	29,7%	11	28,9%
Stadium III	8	10,7%	6	16,2%	2	5,3%
Stadium IV	0	0	0	0	0	0

Tabelle 10: Gesamtzahl der Patienten mit verschiedenen Stadien der Nierenbeteiligung und ihre Differenzierung nach Geschlecht.

In der Gruppe der mit Cortison behandelten Mädchen, konnte statistisch ein signifikant höherer Anteil von Kindern, die eine Nierenbeteiligung entwickelt hatten, gefunden werden (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,014$; Fisher-Test: $p = 0,032$). Mit Ausnahme von 2 Mädchen trat die Nierensymptomatik vor Beginn der Cortisontherapie auf. Ein Mädchen bekam 60 Tage nach Cortisongabe eine Nierenbeteiligung Stadium II und eines nach 30 Tagen eine Beteiligung im Stadium III, die 21 Monate anhielt. Bei den Jungen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit oder ohne Cortisontherapie (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,212$, $p = 0,307$ Fisher).

Mädchen	Niere I	Niere II	Niere III
Abdomen 0	12 / 0 Cortison	1 / 0 Cortison	1 / 1 Cortison
Abdomen I	2 / 0 Cortison	2 / 0 Cortison	1 / 0 Cortison
Abdomen II	3 / 0 Cortison	2 / 0 Cortison	0 / 0 Cortison
Abdomen III	0 / 3 Cortison	1 / 5 Cortison	0 / 3 Cortison

Tabelle 11: In der Kreuztabelle wird die Anzahl der Mädchen mit /ohne Cortisontherapie angegeben n = 37.

Jungen	Niere I	Niere II	Niere III
Abdomen 0	6 / 0 Cortison	3 / 0 Cortison	0 / 0 Cortison
Abdomen I	3 / 1 Cortison	0 / 2 Cortison	0 / 0 Cortison
Abdomen II	4 / 3 Cortison	1 / 1 Cortison	0 / 0 Cortison
Abdomen III	0 / 8 Cortison	0 / 4 Cortison	0 / 2 Cortison

Tabelle 12: In der Kreuztabelle wird die Anzahl der Jungen mit /ohne Cortisontherapie angegeben n =38.

4.3.6. Beginn und Dauer der Proteinurie und Hämaturie

Bei 8 von 13 Jungen mit Nephritis konnte eine Mikrohämaturie diagnostiziert werden. Sie begann in 7 Fällen innerhalb der ersten Woche und sistierte innerhalb von 4 Tagen. Ein Junge hatte erst ab dem 35. Tag eine Hämaturie, welche 9 Monate persistierte. Vier Jungen, deren Nierensymptome innerhalb der ersten 11 Tage begannen, hatten sowohl eine Hämaturie als auch Proteinurie. Hierunter befand sich 1 Junge mit einer Nephritis im Stadium III, dessen Symptome 6 Monate andauerten.

Ein weiterer Junge mit einer Nierenbeteiligung im Stadium III hatte in der ersten Krankheitswoche eine Hämaturie und bekam erst in der 6. Woche eine Proteinurie. Bei ihm war der Nierenbefund 6 Monate pathologisch.

Stadium II			Stadium III
Hämaturie	Proteinurie	Hämaturie + Proteinurie	Hämaturie+ Proteinurie
1 ⇒ 3 Tage	-	5 ⇒ 3 Tage	1 ⇒ 6 Monate
1 ⇒ 2 Tage	-	8 ⇒ 8 Monate	45 ⇒ 6 Monate
1 ⇒ 4 Tage	-	11 ⇒ 5 Tage	-
2 ⇒ 1 Tag	-	-	-
3 ⇒ 4 Tage	-	-	-
3 ⇒ 2 Tage	-	-	-
5 ⇒ 2 Tage	-	-	-
35 ⇒ 9 Monate	-	-	-

Tabelle 13: Beginn und Dauer der Nierensymptome bei den Jungen, angegeben ist der Krankheitstag des Beginns und die ⇒ Dauer in Tagen oder Monaten

Insgesamt 17 Mädchen wiesen eine Nierenbeteiligung auf. In 4 Fällen lag lediglich eine leichte Hämaturie vor, die in der ersten Krankheitswoche begann und innerhalb von 5 Tagen sistierte.

Bei 15 Patientinnen begann die Hämaturie innerhalb der ersten 10 Krankheitstage.

Der späteste Beginn der Hämaturie lag bei 30 Tagen nach Diagnosestellung.

10 Mädchen hatten in der ersten Krankheitswoche eine nachweisbare Proteinurie.

In einem Fall begann die Proteinurie erst am 60-ten Krankheitstag, zeitgleich trat ein Rezidiv der Purpura auf.

In 12 Fällen war die Proteinurie mit einer Hämaturie kombiniert.

Bei den Mädchen dauerte die Nierensymptomatik in 7 Fällen länger als 4 Wochen.

6 von diesen Mädchen waren dem Stadium III zuzuordnen.

Zweimal waren die Symptome über 1,5 Jahre, dreimal bis zum Erhebungszeitpunkt im November 1998 nachweisbar.

Stadium II			Stadium III
Hämaturie	Proteinurie	Hämaturie + Proteinurie	Hämaturie+ Proteinurie
1 ⇒ 3 Tage	-	1 ⇒ 4 Tage	1 ⇒ 2 Monate
1 ⇒ 5 Tage	-	1 ⇒ 3 Tage	1 ⇒ ?
2 ⇒ 3 Tage	-	2 ⇒ 2 Tage	3 ⇒ 24 Monate
6 ⇒ 6 Monate	-	3 ⇒ 4 Tage	30 ⇒ 21 Monate
10 ⇒ 3 Tage	-	5 ⇒ 7 Tage	3 ⇒ ?
-	-	60 ⇒ 5 Tage	6 ⇒ ?

Tabelle 14: Beginn und Dauer der Nierensymptome bei den Mädchen, angegeben ist der Krankheitstag des Beginns und die ⇒ Dauer. ? = Persistenz bis zum Ende der Datenerhebung

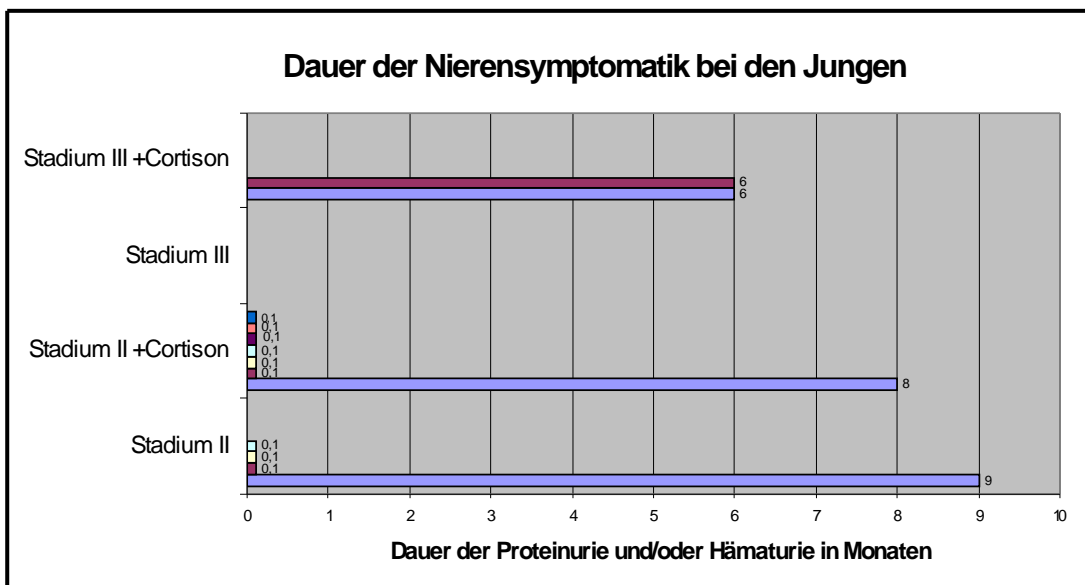


Diagramm 11: Dauer der Nierensymptome bei 13 Jungen (2 im Stadium III, 11 im Stadium II). Die Balken geben jeweils den Verlauf bei einem Patienten wieder, zusätzlich ist angegeben ob der Junge mit Cortison behandelt wurde.

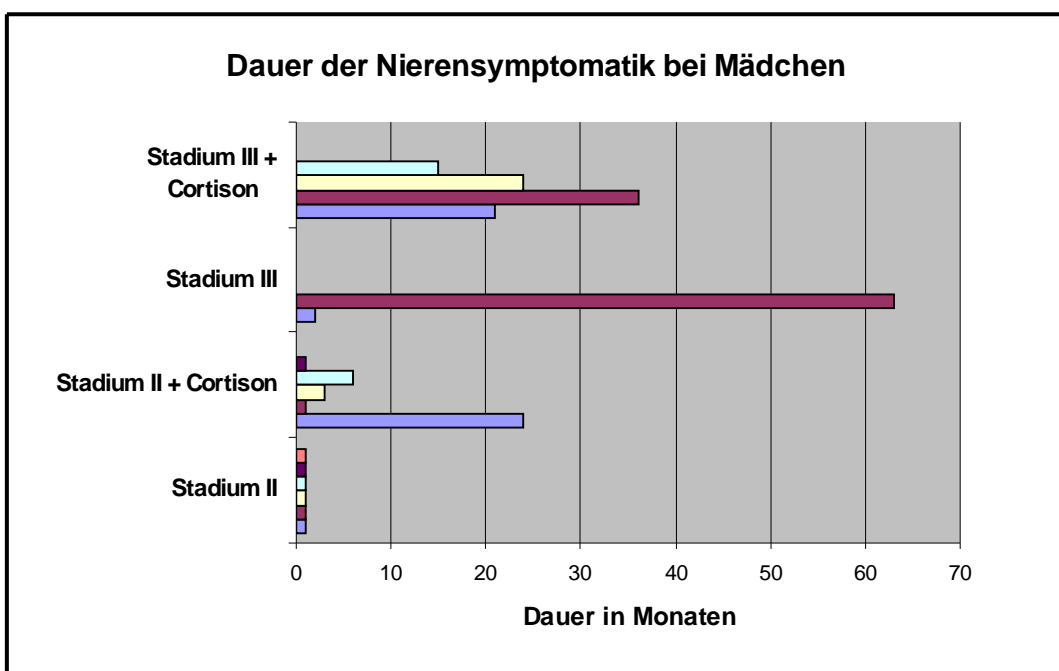


Diagramm 10: Dauer der Nierensymptome bei 17 Mädchen bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (6 im Stadium III, 11 im Stadium II). Die Balken geben jeweils den Verlauf bei einer Patientin wieder, zusätzlich ist angegeben ob das Mädchen mit Cortison behandelt wurde.

4.3.7 Hodenbeteiligung

Drei Jungen hatten eine Hodenschwellung. Die Kinder waren 2,75; 3,8 und 5,9 Jahre alt. Bei dem 3,8 Jahre alten Patienten musste eine einseitige Orchidektomie vorgenommen werden.

Die histologische Untersuchung ergab eine frische, oberflächliche Nekrose mit ausgedehnter interstitieller Blutung und beginnenden demarkierenden Entzündungsreaktionen. Die konservative Therapie mit Hodenhochlagerung und kühlenden Maßnahmen führte bei den anderen Fällen zur spontanen Besserung.

Die betroffenen Kinder waren aufgrund ihrer abdominellen Symptomatik mit Cortison behandelt worden. In den leichten Fällen war die Hodenschwellung zeitgleich mit der Purpura aufgefallen.

Der Junge mit der schwersten Symptomatik hatte seit einer Scharlacherkrankung 2 Monate vor der Orchidektomie Purpuraschübe mit einer Nierenbeteiligung Stadium II, die 8 Monate persistierte.

4.3.8 Neurologische Symptome

Drei Mädchen und 4 Jungen klagten über neurologische Beschwerden in Form mehrtägiger Kopfschmerzen. Konvulsive Anfälle oder Bewusstseinstörungen wie in der Literatur gelegentlich beschrieben, konnten nicht beobachtet werden.

Die Kopfschmerzen hielten in keinem Fall länger als 4 Tage an.

4.3.9 Hypertonie

Eine Hypertonie mit systolischen Werten bis 150 mmHg und diastolischen bis 95 mmHg entwickelte eines der Mädchen mit persistierender Nierenbeteiligung. In ihrem Fall wurde mit einem ACE-Hemmer behandelt.

Bei einem Jungen fiel initial eine passagere Blutdruckerhöhung auf.

4.4 Laborergebnisse

4.4.1 SDS- PAGE und Kreatinin

Der SDS- PAGE als qualitative Untersuchung der Proteinurie wurde bei 22 Mädchen durchgeführt, davon wiesen 7 Fälle ein pathologisches Proteinuriemuster auf.

Von den Jungen wurden 21 untersucht. Hier waren nur 5 Fälle auffällig. Die maximale Eiweißausscheidung betrug bei den Mädchen 3,3 g/l und bei den Jungen 4,21g/ l.

Die Kreatinin Werte waren bei allen Kindern nicht über den Normwert erhöht.

Serumalbumin war nur bei 2 Kindern grenzwertig erniedrigt, die sowohl eine renale wie auch intestinale Symptomatik aufwiesen.

4.5. Häufigkeit von operativen Eingriffen

Eine Hodennekrose trat bei einem 3-jährigen Jungen auf, der mit einem Rezidiv der Purpura und persistierender Hämaturie 2 Monate nach Krankheitsbeginn aufgenommen worden war.

Am vierten stationären Behandlungstag entwickelte er eine stark schmerzhafte Schwellung des linken Hodens und musste orchidektomiert werden.

Bei einem 11-jährigen Mädchen und einen 8-jährigen Jungen wurde wegen starker Bauchschmerzen und sonographisch nachgewiesener intraabdomineller freier Flüssigkeit eine Appendektomie vorgenommen.

Bei beiden Kindern war die wegweisende Purpura erst postoperativ aufgetreten.

Der postoperative Verlauf war in beiden Fällen durch anhaltende Bauchschmerzen gekennzeichnet, die nach Cortisontherapie innerhalb von 3 Tagen sistierten.

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie

Die stationär behandelten PSH-Patienten stellen einen Anteil von 0,1- 0,3% des Gesamtkrankengutes in Kinderkliniken dar (1, 4, 9, 30, 64, 72). Stewart et al. geben die Inzidenz der PSH für Belfast in der Population 2-14 jähriger mit 13,5 /100000/ Jahr an (10).

In Dänemark erkrankten nach Nielsen et al. 14/ 100000 Kinder /Jahr (73). Calvino et al. beobachten eine Inzidenz von 10,4/100000 /Jahr in Nordwestspanien (17).

In Lübeck liegen keine Daten zur Inzidenz der Erkrankung vor. Die Anzahl von Kindern mit mildereren Verlaufsformen, die sich in Behandlung niedergelassener Ärzte befinden, ist nicht bekannt.

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer weist auf die Jahre bezogen eine nicht unerhebliche Variation auf, ohne dass es einen Anhalt für Veränderungen im Erkrankungsverlauf gibt.

Eine mögliche Ursache liegt im Wechsel des betreuenden ärztlichen Personals und dem Wechsel des Therapieregimes. Allgemein verkürzen sich die stationären Liegezeiten über die Jahre.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren bei 5-6 Jahren (1, 9, 13, 30, 110). Die Symptomausprägungen weichen weder in ihrer Kombination noch im Schweregrad über die Jahre ab. Das gilt auch für die Anzahl der durchschnittlich pro Jahr behandelten Patienten.

In der Literatur wird von mehreren Autoren eine Knabenwendigkeit beobachtet. Sie ist im Lübecker Krankengut nicht festzustellen (1, 9, 30, 41, 64, 73, 110, 115). Die Geschlechterverteilung ist im Verlauf der Jahre sehr stabil.

Dieser Trend setzt sich auch bei der saisonalen Verteilung fort. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich in Übereinstimmung mit der Literatur (1, 4, 11, 17, 29) eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit im 1. Quartal.

Farley et al. berichten 1989 (29) über eine Clusterbildung im Winterhalbjahr. Ihnen fällt eine erhöhte Erkrankungsrate bei Angehörigen sozial benachteiligter Gruppen und bei

Kindern hispanischer Abstammung auf. Bei diesen Patienten kommen aber begleitende Infektionen der oberen Luftwege nicht signifikant häufiger vor als im Kontrollkollektiv. Ihrer Meinung nach bedingen die gehäuften Infektionskrankheiten im Winterhalbjahr eine Vorbelastung des Organismus, die eine übersteigerte Immunantwort und IgA- Bildung provoziert. Die PSH wird innerhalb der schwarzen Bevölkerung so gut wie nicht beobachtet. Ob hier die Schwierigkeit eine Rolle spielt, das Hauptsymptom, die Purpura, auf der dunklen Hautfarbe zu erkennen, ist nicht geklärt (29, 108).

Über rassenbedingte Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit kann im Lübecker Kollektiv keine Aussage gemacht werden. Die behandelten Kinder sind ausnahmslos weißer Hautfarbe. Es gibt keine Familie in der mehrere Kinder erkranken. 3 Kinder weisen eine allergische Grunddisposition in Form einer Neurodermitis auf. Eine familiäre Häufung wird auch von keinem anderen Autor beschrieben (1, 30, 63).

5.2 Ätiologie

Zur Ätiologie der PSH existiert eine Vielzahl von Erklärungsversuchen. Eine alleinige Ursache ist nicht bekannt. Es scheint sich um ein multifaktorielles Geschehen zu handeln, dessen Klärung noch weiterer Untersuchungen bedarf.

Verschiedene Infektionserreger werden als Verursacher der PSH angeschuldigt. In der Literatur wird häufig über Infektionen der oberen Luftwege mit Adenoviren, Streptokokken oder anderen Erregern von Erkältungskrankheiten vor Beginn einer PSH berichtet (1, 17, 41, 58, 101, 105, 110).

Sie scheinen eine Triggerfunktion auszuüben (1, 29, 41, 51, 65, 73, 110).

Bei 67 (89%) der 75 Lübecker Patienten besteht anamnestisch eine der PSH vorrausgehende Atemwegsinfektion, was diese These unterstützt. Außerdem sind Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A im zeitlichen Zusammenhang mit der Erkrankung zu beobachten (29, 33).

Eine jordanische Autorengruppe stellt im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, eine signifikant höhere Rate positiver ASL-Titer bei PSH-Patienten fest (4). In einer späteren Studie weisen die Autoren auf einen tendenziellen Zusammenhang zwischen einem erhöhtem ASL-Titer und dem Risiko einer Nierenbeteiligung hin, ohne dass dieses signifikant belegbar ist (3). Zwischen den gemessenen ASL-Titern und der Wahrscheinlichkeit, an PSH zu erkranken soll aber keine statistische Korrelation bestehen (29). Andere Publikationen bezweifeln einen Zusammenhang (51, 58, 63, 76).

Von den Lübecker Patienten mit positivem Streptokokkenbefund im Rachenabstrich oder mit positivem ASL-Titer entwickelten 59% eine Nierenbeteiligung, jedoch nur 36,3% der Patienten mit negativen Infektionsbefunden. Bei 6 der untersuchten Kinder erfolgte bereits prästationär eine Antibiotikumtherapie, so dass ein positiver Keimnachweis nicht mehr zu erwarten war.

Das Ergebnis ist nur eingeschränkt auswertbar, da die Untersuchungen auf Streptokokkeninfektionen lediglich bei 80% der Patienten stattfanden. Die Patienten mit einer Nierenbeteiligung im Stadium III wurden jedoch alle untersucht. Hier fanden sich bei 5 von 8 Patienten Streptokokken.

Insbesondere schwere Nierenbeteiligungen scheinen nach diesen Beobachtungen mit einem positiven Erregernachweis zu korrelieren. Dies deutet auf ein erhöhtes Risiko hin, nach einem Streptokokkeninfekt eine renale Symptomatik zu entwickeln. Aufgrund der kleinen Fallzahl ist eine weiterführende statistische Berechnung nicht möglich.

5.2.1 Antibiotika

Medikamente, insbesondere Antibiotika, werden in einigen Publikationen als mögliche Trigger für die Entwicklung einer PSH angeschuldigt (1, 51, 64, 78).

Farley et al. werten die Anamnese von 24 Kindern aus und können nach Antibiotikatherapien keine Häufung von PSH feststellen. Ihrer Ansicht nach könne eine rechtzeitige antibiotische Therapie bei Streptokokkeninfekten eher protektiv wirken.

Bei den Lübecker Patienten ist nach Antibiotikaeinnahme kein anderer Verlauf der Erkrankung zu beobachten. 27% der Kinder mit einer Nierenbeteiligung hatten zuvor Antibiotika erhalten. Ob sich das Erkrankungsrisiko nach einer Antibiotikatherapie ändert, ist ohne ein Vergleichskollektiv nicht beurteilbar.

Die Infektionserkrankung und/ oder die Antibiotikatherapie als Erkrankungsursache der PSH voneinander zu trennen ist problematisch, da Medikamente im allgemeinen wegen Infektionen der oberen Luftwege gegeben werden und so eine Verschmelzung von Ursache und/oder Wirkung eintritt.

5.2.2 IgA

In der akuten Phase der PSH werden häufig erhöhte Serum-IgA-Spiegel beschrieben (6, 1, 20, 21, 47, 58, 59, 63, 78, 93, 106). Bei den Lübecker Kindern konnten während des stationären Aufenthaltes bei 8 Kindern eindeutig erhöhte IgA-Spiegel festgestellt werden. 5 dieser Kinder entwickelten eine Glomerulonephritis des Stadiums III. Auch im Verlauf waren die Spiegelerhöhungen weiter nachweisbar und stehen im Zusammenhang mit der Schwere der Nierenbeteiligung. In den Fällen, in denen es zum Sistieren der Proteinurie kam, sind danach keine pathologischen IgA-Werte mehr messbar.

Nicht in allen Fällen erfolgte eine Titerbestimmung, so dass keine statistisch eindeutige Aussage möglich ist. Vor allem bei Nierenbeteiligungen im Stadium III scheint eine Korrelation zur Höhe der IgA-Titer zu bestehen. In dieser Gruppe ist bei 75% der Kinder der IgA-Titer gemessen worden, 83,3%, der Werte waren erhöht. Die Anhebung bestand auch im weiteren Verlauf.

Gegenteilige Ergebnisse zeigt eine Studie mit 16 Erwachsenen. Danach besteht eine Korrelation zwischen hohen IgA- Spiegeln und gutartigen Verläufen bei PSH-Nephritis-Patienten (31). Ein anderer Autor kann bezüglich der IgA- Titer keinen Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Nierenbeteiligung feststellen, aber nur die erstgenannten hatten zusätzlich erhöhte IgG-Spiegel (59).

Laut einer Veröffentlichung über 24 PSH Patienten konnten bei der Hälfte der Kinder IgA-Rheumafaktoren gefunden werden, die im Zusammenhang mit rekurrenden Hautsymptomen auftraten. Diese Patienten hatten zusätzlich erhöhte Serum-IgA-Spiegel (93).

Immunhistochemisch finden sich in Haut- und Nierenbiopsaten von PSH-Patienten Ablagerungen von IgA, häufig in Kombination mit IgG und C3 (58, 109). Es gibt Ähnlichkeiten mit der IgA-Nephritis (25). Eine Störung der Regulationsmechanismen in der IgA-Synthese während der akuten Krankheitsphase könnte die Bildung von Immunkomplexen ermöglichen.

Eventuell spielen allergische Reaktionen auf Antigenexpositionen an der Schleimhautoberfläche eine Rolle. Es kommt zur Freisetzung der Interleukine 4 und 5, welche B-Lymphozyten zur Bildung von IgG und IgA anregen. Ablagerungen von Antigen-Antikörperkomplexen in den Nierenkapillaren führen zur Zerstörung der Glomeruli. Eine autoimmunologische Genese der PSH ist zu vermuten (50, 51, 55, 57, 98, 99, 114).

5.2.3 ANCA

Da es sich bei der PSH um eine Vaskulitis handelt, stellt sich die Frage, ob sie ANCA assoziiert ist. Bei allen untersuchten Patienten (42%) in dieser Studie waren ANCA negativ. Zur Unterscheidung von anderen Vaskulitiden wäre es eine differentialdiagnostische Hilfe nach p- und c-ANCA zu suchen. Erstere sind mit der mikroskopischen Polyarteriitis und letztere mit der Wegenerschen Granulomatose assoziiert (43, 68). In der Literatur sind die Angaben über die Assoziation der PSH zu ANCA widersprüchlich. Das Vorhandensein von ANCA bei PSH Patienten in früheren Veröffentlichungen hat sich als technisches Artefakt erwiesen. In diesen Fällen werden auch erhöhte IgA-Spiegel gemessen (86). Andere Autoren deuten die positiven Studienergebnisse als Reaktion des bei PSH gehäuft nachweisbaren IgA-Rheumafaktors mit dem antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (21, 25, 37, 82, 93, 97).

5.3 Symptomausprägung

Die Angaben über die Häufigkeit bestimmter Symptome und ihres Ausprägungsgrades schwanken in der Literatur beträchtlich, wobei insbesondere die Nierenbeteiligung mit einer Inzidenz zwischen 20% und 80% beschrieben wird (1, 9, 22, 30, 36, 52, 64, 72, 73, 100, 110). Im untersuchten Patientengut hatten 40% der Patienten eine Nierenbeteiligung. Die Häufigkeit der übrigen Symptomausprägungen deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (1, 9, 17, 22, 30, 36, 52, 58, 64, 73, 74, 100, 110).

5.3.1 Purpura

Der Purpura kommt bei der Diagnose einer PSH die tragende Rolle zu. Sie hilft auch in Fällen, in denen sie erst als Zweitsymptom auftritt, die richtige Differentialdiagnose zu stellen. Sie weist eine große Manifestationsbreite auf (1, 9, 30, 100). Insgesamt decken sich die Beobachtungen an den Lübecker Kindern mit den Berichten aus der Literatur. Alle Kinder zeigten eine Purpura mit einem gutartigen Verlauf, bei 58% war sie das Erstsymptom. In 6 Fällen trat ein Rezidiv auf. Die Lokalisation der Exantheme mit Schwerpunkt an den Streckseiten der Extremitäten stimmt mit der Literatur überein.

Hautbiopsien zeigen laut Literatur immunfluoreszenzmikroskopisch IgA-Ablagerungen in den kleinen Gefäßen. Diese können insbesondere dann beobachtet werden, wenn das Hautbiopsat direkt aus einem exanthembefallenen Bereich gewonnen wird (39, 80). Eine Therapie der Hautbefunde ist normalerweise nicht notwendig, da sie folgenlos innerhalb weniger Tage abheilen. Kommt es zu einem erneuten Schub, was in Lübeck besonders bei beginnender Mobilisation der Patienten zu beobachten war, sieht man das Nebeneinander verschiedener Stadien.

Die Lokalisation der Exantheme an von der Schwerkraft besonders belasteten Zonen, wie den unteren Extremitäten und dem Gesäß, ist auffällig. Dies ist wahrscheinlich auf die orthostatische Belastung der durch die Vaskulitis geschädigten Gefäßwände und ihrer dadurch bedingten erhöhten Permeabilität zurückzuführen. Für diese Erklärung sprechen Purpurarezidive, sobald die Kinder die Bettruhe während des akuten Schubes aufgeben.

Das Vorhandensein der Purpura scheint mit dem akuten Stadium der Erkrankung zu korrelieren.

Erhöhte IgA-Spiegel sollen insbesondere in der Phase der Purpura messbar sein (20, 21). Entzündungswerte sind normalerweise nur geringfügig erhöht. Wenn überhaupt eine Veränderung auffällt, dann nur während des Exanthems. Die Purpura kann über einige Monate mit immer wieder neuen Schüben rezidivieren.

Von den 29 nachuntersuchten Kindern berichteten 6 über erneute Petechien, insbesondere nach körperlichen Belastungen. Gleichzeitig trat bei diesen Kindern erneut eine Hämaturie auf.

5.3.2 Gelenke

Übereinstimmend mit Literaturangaben (1, 9, 30, 44, 110) handelt es sich bei den Gelenkbeschwerden überwiegend um schmerzhafte Schwellungen oder Gelenkergüsse, die meistens symmetrisch auftraten. 61 von 75 Lübecker Kindern waren betroffen. Diese Arthritiden sind das zweithäufigste Symptom bei PSH-Patienten. Bevorzugt werden dabei die mittelgroßen Gelenke insbesondere der unteren Extremitäten.

Diese Beschwerden sind überwiegend eine gutartige, selbstlimitierende Ausprägungsform der Krankheit. Die Schmerzen können gut mit lokalen physikalischen Maßnahmen beherrscht werden. In wenigen Fällen wurden nichtsteroidale Antirheumatika verordnet. Der Zeitpunkt zu dem sich die Gelenkbeschwerden manifestierten, war mit einer Toleranz von 1 Woche an das Erscheinen der Purpura gebunden. In manchen Fällen ist die Diagnose schwierig, wenn die Gelenkbeschwerden sehr akut einsetzen, ohne dass schon eine Purpura zu erkennen ist. Die Kinder wollen zum Teil nicht mehr gehen, berichten aber über kein Trauma.

In der Literatur wird gelegentlich von diagnostischen Gelenkpunktionen berichtet (1, 69). Dabei lässt sich seröse geringgradig leukozytenhaltige Flüssigkeit abpunktieren. Die Vaskulitis scheint in diesem Bereich nicht zu direkten Gelenkeinblutungen zu führen, ein Hämarthros ist nicht zu finden. In wieweit die Gelenkschleimhaut von Einblutungen betroffen ist, könnte nur durch eine Arthroskopie geklärt werden, für die aber keine Indikation besteht.

Persistierende Beschwerden oder Gelenkschädigungen wie bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind nicht beschrieben (1, 9, 30, 69).

Rezidive wie bei den anderen Ausprägungsformen der PSH sind selten. Die Lübecker Kinder wurden alle gelenksymptomfrei entlassen und wiesen auch bei Nachuntersuchungen keine neuen arthritischen Schübe auf.

5.3.3 Abdomen

Die Beteiligung des Abdomens ist laut Literatur bei 50- 70% der Patienten zu beobachten (1, 7, 9, 10, 17, 30, 44, 58, 69, 83, 89, 91, 92). Insgesamt hatten 68% der Lübecker Patienten eine abdominelle Beteiligung. Die Beschwerden traten in der Hälfte der Fälle als Erstsymptom vor der Purpura auf.

Einzelne Autoren berichten vom verzögerten Auftreten der Purpura (1, 91). In einer Fallbeschreibung liegt ein Zeitraum von 3 Monaten zwischen akuten Bauchschmerzen und dem Auftreten der Purpura (16).

Diese Verzögerung war bei den hiesigen Kindern nicht zu beobachten. In keinem Fall lagen mehr als 14 Tage zwischen Ausbildung der Purpura und intestinalen Symptomen. Die akuten kolikartigen Schmerzen waren durch den Einsatz von Steroiden gut beherrschbar. Auch die Melaena sistierte hierdurch innerhalb von 5 Tagen. In allen Fällen war diese an die klinische Symptomatik geknüpft. Daraus leitet sich eine einfache Erfolgskontrolle der Therapie ab.

Besonders in schweren Fällen wurde in Lübeck konsequent mit Cortison therapiert. Die gute Wirksamkeit der Steroide bei diesem Symptom stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (1, 10, 11, 23, 30, 44, 53, 64, 69, 72, 83, 84, 92, 101,110). Perforationen oder Invaginationen, wie sie gelegentlich in der Literatur beschrieben werden (1, 9, 105) kamen im Lübecker Krankengut nicht vor. Gelegentlich besteht die Schwierigkeit, vor dem richtungsweisenden Auftreten der Hauterscheinungen die richtige Diagnose zu stellen. Zwei der Lübecker Kinder wurden mit Verdacht auf Appendizitis laparotomiert und entwickelten erst sekundär Petechien.

Bei unklarer gastrointestinaler Symptomatik könnte die endoskopische Diagnostik weiterhelfen. Laut Literatur (12, 19, 26, 46, 114) sind Läsionen der Mukosa mit petechialem Charakter bei endoskopischen Untersuchungen sichtbar. Vor allem die distale

Hälfte des Duodenums sei betroffen, seltener Magen und Bulbus. Histologische Untersuchungen der Biopsate zeigen IgA-Ablagerungen in den kleineren Gefäßen, jedoch keine Vaskulitis. Bei einigen Patienten können diese Merkmale gefunden werden bevor die Purpura auftritt. Bei Coloskopien fallen vor allem im Colon descendens unspezifische Schleimhautveränderungen auf (26).

Van Laar et al. (53) berichten von einer 57 jährigen Patientin mit PSH-Nephritis. Nach 2-wöchiger Angina abdominalis ähnlichen Schmerzen und Melaena finden sich endoskopisch im Bereich des Treitzschen Bandes schwere Schleimhautläsionen. Das gesamte Duodenum und der Dünndarm sind betroffen. Um eine Perforation zu verhindern wird hochdosiert Cortison gegeben. Nach 3 Wochen kann bei einer Kontrollendoskopie kein pathologischer Befund mehr erhoben werden.

Zwischen dem Ausprägungsgrad der intestinalen Beteiligung und einer Nierenbeteiligung soll ein Zusammenhang bestehen (65, 84, 100). In einer multivarianten Analyse der Prognosekriterien von Kaku et al. (44) bei 194 Patienten steigt das Risiko eine schwere Nierenbeteiligung zu entwickeln, mit dem Alter, schweren Abdominalsymptomen und einer Faktor VIII -Erniedrigung.

Diese Tendenz scheint sich im Lübecker Krankengut ohne Berücksichtigung des Faktor VIII zu bestätigen. Eine Nierenbeteiligung im Stadium III war in 5 von 8 Fällen mit schweren abdominellen Symptomen kombiniert. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine statistische Auswertung nicht möglich. Für abdominelle Symptome lässt sich keine Altersabhängigkeit wie in anderen Studien (1, 30) erkennen.

Einige Autoren berichten von niedrigen Serumalbuminspiegeln, ohne dass ein Eiweißverlust über die Niere besteht (16, 30, 64). Ursache soll eine Eiweißverlustenteropathie durch Blutungen im Darmtrakt sein (30). Bei den Lübecker Patienten war dieses Phänomen nicht zu beobachten. Keiner der Patienten ohne Proteinurie wies Serumalbuminspiegel unterhalb der Normgrenze auf.

5.3.4 Niere

Im Kindesalter ist die PSH-Nephritis neben der IgA-Nephritis eine der häufigsten Ursachen einer terminalen Niereninsuffizienz (13, 15, 25, 63). Die Häufigkeit von

Nierenbeteiligungen, als schwerwiegendstes und die Prognose bestimmendes Symptom, variiert in zahlreichen Publikationen von 20 bis 80% (1, 2, 5, 9, 21, 23, 30, 36, 44, 48, 52, 58, 64, 72, 73, 74, 100, 101, 110).

Das Fehlen von eindeutigen Diagnosekriterien für die PSH und die geringere Gewichtung der Nierensymptomatik in früheren Studien, sind eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz (115). Im Laufe der Zeit haben sich darüber hinaus die Möglichkeiten der Urindiagnostik verbessert.

Zur Detektion der Glomerulonephritis, die klinisch symptomfrei verlaufen kann, sind regelmäßige, mindestens über 4 Wochen andauernde Urinalysen notwendig, um auch nach Abklingen der Purpura, Nierensymptome zu erkennen. Bei einer Lübecker Patientin trat noch am 60. Tag nach Krankheitsbeginn eine Proteinurie auf. Die Untersuchungen anhand größerer Fallzahlen mit nicht vorselektiertem Krankengut stimmen mit dem in Lübeck gefundenen Anteil einer Nierenbeteiligung von 30- 40% überein (1, 9, 30, 44, 51, 52, 84, 101).

Prozentual häufigere Nierenbeteiligungen erscheinen vor allem in Studien, die aus spezialisierten nephrologischen Abteilungen mit ausgesuchtem Krankengut kommen (23, 31, 36, 108, 110). Es gibt mehrere Veröffentlichungen, die eine Nierenbeteiligung mit mehreren Faktoren wie Alter, Geschlecht, abdominellen Symptomen, Therapieform, Purpurarezidiven oder Faktor VIII- und Faktor XIII- Mangel in Zusammenhang bringen (1, 44, 47, 48, 65, 69, 88, 108, 110).

Die Inzidenz einer Nierenbeteiligung Erwachsener wird höher angegeben, wobei das männliche Geschlecht leicht überwiegt (8, 11, 31, 54, 104). Das kann eine große italienische Studie, in der Kinder und Erwachsene evaluiert werden, nicht bestätigen (21). Bei Kindern scheint das Alter eine wichtige Rolle zu spielen. Kinder unter 6 Jahren lassen eine günstigere Prognose für diese Symptomausprägung erwarten als ältere (1, 5, 41, 84, 8).

Bei den unter 6 jährigen Lübecker Jungen zeigt sich eine signifikant häufigere renale Beteiligung. Tendenziell scheinen bei ihnen aber die leichteren Ausprägungsformen zu überwiegen.

Laut einer Studie von Hurley et al. (41) kommen 8 von 12 schweren Nierenbeteiligungen bei Mädchen vor.

Bei den Lübecker Kindern fällt auf, dass eine Nierenbeteiligung im Stadium III bei Mädchen öfter bei älteren Mädchen auftrat. Der Altersmedian liegt für diese Gruppe bei 10,1 Jahren. Statistisch besteht eine signifikante Korrelation für den Kruskal-Wallis-Test ($p = 0,003$) und den weiterführenden Test nach Tuckey und Kramer. Gleichzeitig klagten in dieser Gruppe 5 von 6 Mädchen über Bauchschmerzen und Melaena. Die Ursache für diese Häufung ist unklar. Ob mit Eintritt in das geschlechtsreife Alter ungünstige immunologische und hormonelle Einflüsse eine Rolle spielen, kann nur vermutet werden.

Ureterstenosen, die selten beobachtet werden (49, 64), traten in Lübeck nicht auf.

Allerdings wurde bei den Kindern keine invasive Diagnostik wie zum Beispiel i.v.-Urogramme durchgeführt, da keine klinische Verdachtsdiagnose bestand. Alle Kinder mit einer nachgewiesenen Urinpathologie erhielten eine Ultraschalluntersuchung der Nieren. Eines der Mädchen wies dabei vergrößerte Nieren beidseits bei leicht verbreitertem Parenchymsaum auf. Zusätzlich war im Douglasraum freie Flüssigkeit nachweisbar. Interessanterweise hatte dieses Mädchen nur eine geringfügige Nierenbeteiligung mit kurzzeitiger Hämaturie über 3 Tage. Nach Sistieren derselben normalisierte sich auch der Ultraschallbefund.

Ein Aufstau im Nierenbeckenkelchsystem lag in keinem Fall vor. Auffällig ist eine verwaschene Mark-Rindengrenze des Nierenparenchyms, die regelmäßig bei den Kindern mit renaler Symptomatik zu beobachten war.

Mehrere Autoren warnen (9, 30, 41, 58, 110), dass auch Wochen nach Erkrankungsbeginn noch eine Glomerulonephritis mit Urinveränderungen auftreten kann. Diesem Umstand wird mit regelmäßigen Urinstix-Untersuchungen bis 5 Wochen nach Diagnose einer PSH Rechnung getragen. Auf diese Weise konnte bei 4 Kindern eine nach der vierten Krankheitswoche aufgetretene Nierensymptomatik entdeckt werden. Das entsprach 13% der diagnostizierten Nierenbeteiligungen.

Auffällig ist, dass alle pathologischen Urinbefunde bei den Jungen nach spätestens 9 Monaten sistierten, bei 3 Mädchen jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anhielten.

Schwere Krankheitsverläufe bis zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz wurden bisher nicht beobachtet. Bei den 3 Mädchen besteht jedoch eine fortdauernde große Proteinurie.

Mit Erreichen des fortpflanzungsfähigen Alters wird Mädchen empfohlen eine konsequente Kontrazeption zu betreiben, da in der Literatur (35, 36, 88) vor einem signifikant erhöhten Gestoserisiko ehemaliger PSH Patientinnen gewarnt wird. Dabei scheinen auch die jungen Frauen betroffen zu sein, bei denen eine unkomplizierte PSH ohne Nierenbeteiligung vorgelegen hat. Über den Verlauf von Schwangerschaften bei ehemaligen PSH-Patientinnen aus Lübeck liegen keine Daten vor. Der immunologische Status einer Schwangeren könnte neben der erhöhten Nierenbelastung in der Schwangerschaft eine Rolle für Komplikationen bei ehemaligen PSH-Patientinnen spielen.

Bei einigen Kindern kommt es bei fieberhaften Infekten nach einer PSH zum Rekurren der Hämaturie. 5 der Lübecker Patienten berichteten bei Nachuntersuchungen vom erneuten Auftreten einer Makrohämaturie bei fieberhaften Infekten, gleichzeitig waren bei 4 Kindern erhöhte IgA-Spiegel messbar. Dieses Phänomen scheint ein Zeichen der noch aktiven Krankheit zu sein. Von einigen Autoren (20, 93) werden zeitgleich mit Rezidiven erhöhte IgA- Spiegel gefunden. Diesem Zusammenhang von einerseits persistierenden IgA-Spiegelerhöhungen und rekurrenden Makrohämaturien als Parameter für eine weiterhin aktive PSH sollte in weiteren Studien nachgegangen werden.

5.3.5 Hoden

Der Anteil von Jungen mit einer Hodenbeteiligung in Form von schmerzhaften Schwellungen oder nekrotisierenden Einblutungen wird bei den meisten Autoren mit 0,5-4% angegeben (1, 9, 30, 84). Eine Publikation der Yale Universität (91) gibt einen Anteil von Hodenschwellungen bis zu 38% an. Auffällig sind bei diesem Krankengut vorausgehende intestinale Symptome ohne Purpura. Diese tritt bei 20% der 20 untersuchten Patienten erst nach 3- 6 Wochen auf. Das Symptom ist im Allgemeinen selbstlimitierend und führt nur selten zu einer Hodentorsion (61).

Drei Lübecker Jungen entsprechend 7,8% zeigten eine Hodenbeteiligung. Einer der Jungen entwickelte allerdings eine Hodentorsion, die zur Orchidektomie führte. Wegen zusätzlicher Symptome in Form einer Proteinurie und einer starken Abdomenbeteiligung erhielt er 3 Tage vor Diagnose der Hodentorsion Cortison. Die beiden anderen Kinder mit einer Hodenschwellung bekamen ebenfalls Cortison, jedoch erst nach Auftreten der Schwellung. In allen Fällen lag eine schwere intestinale Beteiligung vor. Es scheint einen Zusammenhang der beiden Symptome zu geben, die hier anhand der geringen Fallzahl nicht bewiesen werden kann.

5.3.6 Neurologie

Die Angaben der Literatur zur Inzidenz neurologischer Symptome schwanken zwischen 2 und 5 % (1, 30, 56, 64, 101, 110). In Extremfällen kann sie mit einer Enzephalopathie zum Tode führen. Man nimmt an, dass Veränderungen der Kapillarpermeabilität lokale Ödeme sowie Einblutungen bedingen, die zu einer lokalen Ischämie führen.

Bei dem hiesigen Patientengut beschränkten sich die Beschwerden auf starke, das Allgemeinbefinden beeinträchtigende, Kopfschmerzen, die einen selbstlimitierenden Charakter aufwiesen. Ein EEG zur weiteren Diagnostik war nicht indiziert.

5.3.7 Hypertonus

Patienten mit einer PSH-Nephritis sollen laut Literatur (21, 36, 58, 64, 88) häufiger einen Hypertonus entwickeln. Dies gilt besonders für Betroffene mit gravierender Nierensymptomatik. Bei einzelnen Fällen soll der Hypertonus passager, ohne begleitende Nephritis vorkommen. Die Ursachen sind unklar (16, 28, 111). Eventuell ist eine mögliche Enzephalopathie im Rahmen der Erkrankung für vorübergehende Blutdruckerhöhungen verantwortlich.

Von den Lübecker Kindern entwickelte nur eines einen Hypertonus im Zusammenhang mit einer Nierenbeteiligung Stadium III. Das Mädchen sprach auf die Therapie mit einem ACE-Hemmer gut an. Hierbei spielt neben der antihypertensiven Wirkung der antiproteinurische und nephroprotektive Effekt eine wichtige Rolle. Alle anderen Kinder wiesen normotensive Werte und in den meisten Fällen nur eine geringgradige

Nierenbeteiligung auf. Der Überwachung des Blutdruckes sollte ein hoher Stellenwert eingeräumt werden.

5.4 Laborwerte

Typische richtungsweisende Laborveränderungen sind bei der PSH nicht vorhanden.

Während des akuten Schubes fallen moderat erhöhte Entzündungsparameter insbesondere des CRP-Wertes auf. Gelegentlich findet man eine Thrombozytose.

Da die Prognose der Erkrankung von der Nierenbeteiligung bestimmt wird, ist besondere Aufmerksamkeit auf Veränderungen der spezifischen Nierenfunktionsparameter zu richten. Ein Screening kann dabei durch Urinteststreifen erfolgen. Fallen hierbei pathologische Veränderungen auf, ist die Überprüfung der Nierenfunktion durch Bestimmung der Retentionswerte notwendig. Eine quantitative Erfassung der Eiweißverluste sollte obligat sein.

Bei der Proteinurie handelt es sich um eine unselektive glomeruläre Proteinurie. Da die Nierenbeteiligung häufig als letztes Symptom während einer PSH in Erscheinung tritt, ist die Urinkontrolle über die Zeit der stationären Behandlung hinaus fortzusetzen.

In einer neuen Studie wird auf das Plasmaalbumin als möglichen Prognosefaktor hingewiesen. Tubulointerstitielle Veränderungen sollen mit einer Hypoalbuminämie signifikant korrelieren und die Prognose widerspiegeln (32). Dieser Hinweis muss durch weitere Studien erhärtet werden. Hinzu kommt der mögliche Eiweißverlust über den Darm bei abdominellen Beteiligungen (16, 30, 64). Der Albuminwert könnte also nur nach Abklingen letztgenannter Symptome bei chronischen Verläufen weitere Hinweise liefern und zur klinischen Verlaufsbeobachtung dienen.

Nur bei zwei Lübecker Patienten sind initial grenzwertig erniedrigte Albuminwerte aufgefallen. Beide Kinder hatten gleichzeitig sowohl eine abdominelle, als auch renale Beteiligung.

5.5 Therapie

Die Angaben in der Literatur zum Nutzen einer Steroidtherapie sind zunächst in zwei Indikationsbereiche zu trennen.

Die Wirksamkeit der Therapie ist bei abdominalen Symptomen allgemein anerkannt (10, 12, 14, 23, 44, 53, 65, 69, 83, 84, 92, 101, 110). Rosenblum et al. zweifeln allerdings auch hier den Wert der Behandlung an, da sie von der Selbstlimitierung des Symptoms ausgehen. In der retrospektiven Studie profitiert die mit Cortison behandelte Gruppe nicht. Allerdings entwickelte einer der Patienten eine Invagination, ohne zuvor Cortison erhalten zu haben (89). Die Vermutung liegt nahe, dass diese Komplikation unter Cortisongabe nicht aufgetreten wäre.

Eine Cortisontherapie zur Prävention der progredienten Niereninsuffizienz ist umstritten. Tancrede- Bohin et al. können in ihrer Studie an 57 Patienten keinen protektiven Einfluss auf die Nieren feststellen. Es handelt sich in der Untersuchung ausschließlich um Patienten über 15 Jahre (101). In einer amerikanischen Studie wurde eine Hälfte der Kinder ohne Nierensymptome mit Steroiden therapiert, die Kontrollgruppe nicht (92). In beiden Gruppen entwickelten 20% im weiteren Verlauf eine Nierenbeteiligung. Über nähere Einzelheiten zur Schwere der Abdomenbeteiligung und dem Grund für die Steroidgabe fehlen in der retrospektiven Studie die Angaben.

Andere Autoren befürworten einen möglichst frühzeitigen Einstieg in die Cortisontherapie um einen protektiven Effekt für die Nieren zu erreichen (10, 14, 69, 84).

Mollica et al. (69) testeten in ihrer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie an 221 Patienten den frühzeitigen Steroideinsatz vor Auftreten der Nierensymptome. Danach fiel kein Patient aus der mit Steroiden behandelten Gruppe mit einer Nierensymptomatik auf. In der Kontrollgruppe entwickelten 12 von 84 Patienten im Verlauf eine Nierenbeteiligung.

Ob und in welcher Ausprägung abdominale Beschwerden vorhanden waren, geht aus der Studie nicht hervor. Alle Patienten mit initial aufgetretener Nierenbeteiligung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Andere Autoren weisen jedoch auf den Zusammenhang einer initial schweren Nierensymptomatik mit der Langzeitprognose derselben hin (36, 52). Somit schließt die Studie von Mollica et al. eine mögliche Hochrisikogruppe von vornherein aus.

Eine neuere japanische Studie mit 194 Kindern beobachtete bei einer Risikogruppe von älteren Kindern, die eine ausgeprägte Purpura, schwere intestinale Symptome und eine nachgewiesene Faktor XIII-Erniedrigung aufwiesen, einen signifikanten Vorteil der Steroidtherapie (44).

In einer unkontrollierten retrospektiven Studie wurden Steroide bei fortgeschrittenen Stadien der GN zusammen mit Azathioprin mit Erfolg eingesetzt. Das Fortschreiten der Erkrankung konnte hiermit zumindest gebremst werden (10).

Die Kombination von Prednisolon mit Azathioprin, wird in einer retrospektiven Studie bei 20 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Veränderungen der Niere mit Erfolg angewendet. Zum statistischen Vergleich werden Patientenkollektive aus der Literatur herangezogen (32). Die Autoren legen besonderen Wert auf einen ausreichend langen Behandlungszeitraum, der bei mindestens einem Monat liegen sollte.

Einige Kliniken erzielen mit einer Steroidpulstherapie als Ultima ratio im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz Erfolge (71, 113). Derzeit liegen keine weiteren prospektiv randomisierten Studien zum Nutzen der Cortisontherapie vor.

Der Krankheitsverlauf bei den Lübecker Kindern zeigt keinen belegbaren günstigen Einfluss einer Cortisontherapie auf die Nierenbeteiligung. Allerdings erhielten sie das Medikament bis auf 2 Fälle, erst nach Auftreten der Nierensymptomatik zur Therapie starker Abdomenbeteiligungen. Die Behandlungsdauer ist auf die abdominellen Beschwerden ausgerichtet. Möglicherweise dauerte die Cortisontherapie nicht lange genug, um einen Effekt zu erzielen. Eine Progredienz der nephrologischen Befunde von Stadium II zu III konnte bei einem der Jungen festgestellt werden, der zunächst eine Hämaturie hatte. Anfänglich erhielt er wegen seiner Bauchschmerzen Cortison und entwickelte erst in sechster Krankheitswoche eine Proteinurie.

Ein Mädchen mit persistierender Proteinurie hatte kein Cortison erhalten. Ob die anhaltende Nierenbeteiligung auf die nicht erfolgte Cortisongabe zurückzuführen ist, ist nicht beurteilbar. Ebenso spekulativ ist die Frage, ob der Anteil der Kinder mit einem Stadium III höher wäre, wenn weniger Cortison eingesetzt worden wäre. Bei den

Lübecker Kindern scheint die Symptomkombination Nieren- und Abdomenbeteiligung eine besonders schlechte Prognose zu haben. Darin übereinstimmend beobachten andere Autoren bei Kindern mit abdominellen Beschwerden ein höheres Risiko für eine Nierenbeteiligung (5, 9, 30).

Eine niederländische Publikation berichtet von zwei Patienten, bei denen gute Ergebnisse mit der Plasmapherese bei einer RPGN mit erhöhten IgA-Spiegeln erzielt wurden. Man verspricht sich durch die Reduzierung der zirkulierenden IgA eine Verringerung der Immunkomplexablagerungen mit Verbesserung der Prognose. Zu dieser Hypothese sind kontrollierte Studien notwendig (47).

Eine Therapie mit Cytokinen oder speziellen Antikörpern steht bisher noch nicht zur Verfügung. Einen ähnlichen Therapieansatz haben alle immunsuppressiv wirkenden Medikamente, die erprobt wurden. Hier muss der fragliche Nutzen (65, 110) kritisch unter Berücksichtigung der nicht unerheblichen Nebenwirkungen beurteilt werden (6, 10, 41, 42, 58, 71, 75, 78, 107, 113).

Eine türkische Studie berichtet von Patienten die von einer Dreierkombination aus Cyclophosphamid, Dipyridamol und einer Prednisolonpulsstherapie profitierten. 3 der 12 Patienten befanden sich zu Therapiebeginn im Stadium der RPGN. Am Ende der Therapie erreichten 7 Patienten eine Vollremission, 4 eine Besserung und nur ein Patient wies eine weitere Verschlechterung auf (75).

Über ähnliche Erfolge berichten Niaudet et al. (71) und Ijjima et al. (42). Die Autoren setzen die Therapie erst als Ultima ratio bei fortgeschrittenen Niereninsuffizienzen ein. Diese Behandlung ist nur in Fällen von rasch fortschreitendem Nierenfunktionsverlust und nephrotischem Syndrom indiziert.

In einer prospektiven aber unkontrollierten Studie an Erwachsenen wurden auch intramuskuläre IgG Gaben verwandt (90). Sie zeigt zumindest bei moderaten Glomerulonephritiden Teilerfolge. Der Einsatz wird bei Kindern jedoch zurückhaltend beurteilt, da einerseits infektiöse Risiken bestehen, andererseits dürfte die Compliance bei dieser unangenehmen Therapie, mit intramuskulären Injektionen der Immunglobuline über mehrere Monate eher niedrig sein.

Alle genannten Therapieformen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausreichend erprobt um sie standardisiert einzusetzen. Im Einzelfall kann eine solche Therapie als Ultima ratio bei progredienten Verläufen, unter Abwägung von Nutzen und Risiko, sinnvoll sein.

Eine Therapieform ohne bisher bekannte Nebenwirkungen ist die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) (27, 34, 81, 112). Die glomeruläre Filtrationsrate kann bei IgA-Nephritis mit Fischölpräparaten deutlich verbessert werden. Die Wirkung wird auf die Reduktion der Thrombozytenaggregation mit Vasodilatation zurückgeführt. Es soll zu einer Verringerung immunologischer Reaktionen kommen, die durch Interleukin und Tumornekrosefaktor vermittelt werden (27, 112).

Allen Therapieformen ist das Fehlen von größeren kontrollierten Doppelblindstudien gemeinsam.

5.6 Prognose

Die PSH wurde in Studien der 70 er Jahre als selbstlimitierende Erkrankung mit in seltenen Fällen auftretenden Komplikationen eingestuft (1, 2). Danach entwickeln 2 % der Kinder eine chronische Niereninsuffizienz. In der nicht vorselektierten Population einer englischen Studie (100) haben 20% der Patienten eine initiale Nierenbeteiligung, 67% davon sind nach 10 Jahren symptomfrei, 33% weisen persistierende Proteinurien auf, ein Patient stirbt an einer terminalen Niereninsuffizienz. Daraus ergibt sich ein Anteil von 1,1% Langzeitmorbidity und eine Mortalität von unter 1%.

Andere Veröffentlichungen über den Langzeitverlauf der PSH können diese positive Einstufung nicht bestätigen (13, 22, 23, 36, 58, 65, 115). Goldstein et al. beobachten bei den Patienten mit initial schwerer Nierenbeteiligung die sich auch im Biopsieergebnis niederschlägt die schlechteste Prognose (36). Diese Ergebnisse kommen aus spezialisierten nephrologischen Abteilungen mit Vorselektion der Patienten und weisen einen langen Beobachtungszeitraum auf.

Eine Studie von Coppo et al. (22) mit 57 Patienten, die initial wegen ihrer Nierenbeteiligung biopsiert wurden, zeigt, dass 75% der Kinder im Verlauf in ein günstigeres Krankheitsstadium einzustufen waren. Die anderen Kinder litten jedoch nach 5-8 Jahren unter einer verminderten Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz. Patienten mit initial erhöhten Blutdrücken haben danach eine geringfügig schlechtere Prognose.

Nach einer großen Langzeitstudie, über 23 Jahre, waren bei 67% der 78 Kinder aus mehreren englischen Kliniken keine Zeichen einer Nephritis mehr feststellbar. 28% entwickelten eine prä- bis terminale Niereninsuffizienz, darunter 7, die bei Kontrollen in der Zwischenzeit völlig symptomfrei waren. Die Patienten mit einer RPGN zeigten alle keine Verbesserung ihrer Nierenfunktion (110).

Eine Veröffentlichung aus der Kindernephrologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule in Hannover (13) gibt den Anteil der PSH- Patienten unter allen behandelten Kindern mit terminalen Niereninsuffizienzen mit 22% an.

Bunchman et al. berichten, dass 25% der Kinder die nach einer GN terminal niereninsuffizient werden, eine PSH hatten (13). Leider gibt es keine Langzeituntersuchungen über Kinder, die während ihres akuten Stadiums keine Nierensymptomatik aufwiesen.

Koskimes et al. (51) beobachten eine terminale Niereninsuffizienz bei 3,6% von 28 Fällen. 15% aller dialysepflichtigen Kinder in Europa sind ehemalige PSH Patienten (64).

In Finnland beträgt die jährliche Inzidenz der PSH-GN 2/1 Mio Kinder unter 15 Jahre (87).

Ronkainen et al. (87) berichten in ihrer retrospektiven Studie über den 5-Jahres Verlauf bei 19 Patienten mit initialer GN. Auch in dieser Studie finden sich nur 15,7% die im Verlauf keinerlei Nierensymptome mehr aufweisen. 13,5% zeigen weiterhin schwere Symptome bis hin zum Nephrotischen Syndrom. Alle anderen haben Proteinurien. Die Biopsieergebnisse korrelierten nicht mit der weiteren Prognose. Mädchen haben tendenziell im Verlauf eine schlechtere Prognose als Jungen. Die klinischen Verläufe sollten ihrer Meinung nach eher zur Therapieentscheidung herangezogen werden als

Biopsieergebnisse (87). In der Untersuchung korrelierten histologische Veränderungen nicht mit den Langzeitverläufen von 19 Patienten mit großen Proteinurien.

Versuche die Prognose mit Hilfe einer Nierenbiopsie weiter einzugrenzen sind bisher umstritten. Kawasaki et al. kombinieren die Ergebnisse einer initialen Nierenbiopsie mit weiteren Risikokriterien wie anfänglicher schwerer Nierenbeteiligung, Hypertonus und Faktor XIII Erniedrigung, um eine Verlaufsprognose machen zu können (48).

Eine kanadische Gruppe (32) hat Nierenbiopsien von 20 PSH Patienten vor und nach einer Prednisolon/ Azathioprintherapie untersucht. Tubulointerstitielle Veränderungen sollen in ihrem Ausmaß ein wesentlich besseres Prognosekriterium sein als glomeruläre Veränderungen. Hypoalbuminämien spiegeln den Verlauf wider. Grad der Proteinurie, Hämaturie oder ein Hypertonus zeigen danach keine Prognoserelevanz.

Bei Erwachsenen soll eine gute Korrelation zwischen Krankheitsverlauf und histologischen Veränderungen des Nierengewebes bestehen (102). Andere Autoren sehen in den histologischen Veränderungen lediglich eine gute Korrelation zum Ausmaß der geschädigten Strukturen (65, 115). Eine Vorhersage, ob eine weitere Progredienz erfolgt, ist aber nach der Studie von Coppo et al. nur eingeschränkt möglich (22).

Im Allgemeinen ergibt sich bisher keine therapeutische Konsequenz aus einer Nierenbiopsie. Daher sollte die Indikation zu diesem Eingriff zurückhaltend gestellt werden, um mögliche Komplikationen zu vermeiden.

In Lübeck besteht die Indikation zur Biopsie nur nach persistierender großer Proteinurie über den Verlauf von mindestens 3 Monaten. Die histologische Klassifikation erfolgt nach den Vorgaben der International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC).

In Lübeck war in keinem Fall ein nephrotisches Syndrom oder eine RPGN zu diagnostizieren. Bis auf 3 Fälle mit persistierender Proteinurie besteht eine Vollremission der Symptome. Dies entspricht einer Langzeitmorbidity von 4%.

Aufgrund des großen Einzugsgebietes der Lübecker Universitätskinderklinik und des Fehlens anderer Kinderkliniken der Regelversorgung, ist das Patientenkontinuum nicht vorselektiert. Somit werden hier auch regelmäßig mildere Verlaufsformen der PSH behandelt. Der Verlauf entspricht somit eher dem Gesamtaufkommen der PSH als die Statistik spezialisierter Abteilungen mit selektiertem Patientengut erwarten läßt.

Im Allgemeinen zeigen sich renale Symptome in den ersten Krankheitswochen. Komplette Remissionen sind in allen Fällen wahrscheinlich, die anfänglich nur eine Mikrohämaturie oder eine geringfügige Proteinurie aufweisen (23, 36, 41, 52, 65). Andererseits wird vor schweren Verläufen bei spät auftretenden Nierenbeteiligungen gewarnt (41).

Eine RPGN mit nephrotischem Syndrom stellt einen Notfall zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit intravenöser Prednisolonstoßtherapie und Cyclophosphamidtherapie dar. Die Dialyse und gegebenenfalls Transplantation ist beim Scheitern dieser Maßnahmen notwendig. In Nierentransplantaten kann es nach Meulders et al. zum Rekurieren der PSH kommen. Sie berichten in einer Auswertung von 14 eigenen Transplantaten und einer Literaturübersicht von bis zu 50% der Transplantate in denen die PSH zumindest histologisch nachweisbar ist (14, 18, 67). Klinisch fällt das Rezidiv in 20% der Fälle auf, wobei zu 12% Funktionsverluste und 8% Transplantatversagen vorkommen. Das Risiko steigt mit einem rapid progressiven Verlauf der GN vor Transplantation. Kinder scheinen weniger Rezidive zu erleiden. Bei Verwandtenspenden soll eine leicht erhöhte Rezidivneigung zu bestehen. Fremdspenden sollten daher bevorzugt werden (67).

Ein anderer Autor konnte bei 14 Fällen kein PSH-Rezidiv beobachten (13). Es scheint sich um Ausnahmen zu handeln, so dass eine PSH keine Kontraindikation zur Nierentransplantation darstellt (110).

Den Eltern an PSH erkrankter Kinder kann derzeit aufgrund unsicherer Prognosekriterien leider keine Vorhersage gemacht werden, ob ihr Kind eine Niereninsuffizienz entwickeln wird. Tritt nur eine Hämaturie auf, ist die Chronifizierung zwar unwahrscheinlich, es gibt

jedoch leider Ausnahmen. Bei unter 2- jährigen Kindern ist die PSH selten und hat eine gute Prognose, da renale Beteiligungen selten sind und folgenlos ausheilen (5). Zum Ablauf der PSH bei Erwachsenen gibt es wesentlich negativere Daten. Zum einen scheint hier die Nierenbeteiligung mit einer höheren Inzidenz aufzutreten, zum anderen ist der Langzeitverlauf deutlich ungünstiger (11, 22, 31, 101). Leider gibt es wenige Publikationen, die das Krankheitsbild beim Erwachsenen beschreiben. Ob die Inzidenz der PSH bei dieser Gruppe insgesamt niedriger ist, kann vermutet werden. Eventuell sind differentialdiagnostische Schwierigkeiten eine Ursache für die seltenere Diagnosestellung bei Erwachsenen.

Hinweise, dass ältere Kinder, vor allem Mädchen mit einer schweren intestinalen Beteiligung, eher gefährdet sind eine schwere Nierenbeteiligung zu bekommen, müssen durch Langzeitstudien erhärtet werden.

Schwangerschaften ehemaliger PSH Patienten sollten engmaschig überwacht werden, da es auch bei zuvor nierengesunden PSH Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Proteinurie und Hypertonus zu geben scheint (35, 36, 88).

Aufgrund der gefürchteten Nierenbeteiligung sollte bei jedem Kind mit einer PSH eine sorgfältige Überwachung auch über das Stadium der akuten Erkrankung hinausgehen (2, 4 , 52, 100, 110). Wenn eine Kooperation und Überwachung der Nierenparameter durch den Hausarzt gewährleistet ist, müssen die Kinder nicht zwingend stationär bis zum Abklingen der Symptome behandelt werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt. Insbesondere der Frage, warum eine schwere Nierenbeteiligung bei Mädchen öfter auftritt, sollte in kontrollierten Studien nachgegangen werden. Des Weiteren müsste der Einfluss der abdominalen Beteiligung auf die Niere näher untersucht werden.

Nach meiner Einschätzung besteht ein Zusammenhang zwischen einem vorausgegangenem Streptokokkeninfekt und einem höheren Risiko für eine Nierenbeteiligung. Ein protektiver

Effekt der Cortisontherapie auf die Niere ist zwar umstritten, aber bei frühem Einsatz eventuell in Risikofällen indiziert. Insbesondere bei älteren Mädchen nach Streptokokkeninfekt, sollte früh mit einer Cortisontherapie zur Prävention der Nierenbeteiligung begonnen werden. Vielleicht ist damit auch das mögliche zusätzliche Risiko für die Niere bei gleichzeitiger abdomineller Beteiligung zu reduzieren.

6 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie werden die Krankenblätter der Universitätsklinik zu Lübeck von 37 Mädchen (0,6- 13,25 Jahre) und 38 Jungen (2,0- 15,16 Jahre) mit PSH aufgearbeitet. Die statistische Auswertung erfolgt mit post-hoc Tests: Mann-Whitney U-Test, Kruskal- Wallis Test, Anschlusstest nach Tuckey und Kramer und Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Ergebnisse: 61,13% der Kinder erkranken im Winterhalbjahr. 89,2% der Mädchen und 89,5% Jungen haben Infekte der oberen Luftwege. Positive ASL-Titer oder pathologische Rachenabstriche sind zu 59,2% mit einer Nierenbeteiligung korreliert. 45,9% der Mädchen und 34,2% der Jungen leiden unter einer Nephritis. 5 von 8 Kindern mit einer schweren Glomerulonephritis haben erhöhte IgA-Titer. Eine Nierenbeteiligung Stadium III findet sich gehäuft bei älteren Mädchen. Altersunabhängig zeigen 68 % der Kinder intestinale Symptome, 81,3% beklagen Gelenkbeschwerden. Keines der untersuchten Kinder entwickelt ein nephrotisches Syndrom oder eine RPGN. Bis auf 3 Fälle mit persistierender Proteinurie besteht Vollremission der Symptome. Das entspricht einer Langzeitmorbidity von 4%.

Diskussion: Streptokokkeninfekte der oberen Luftwege scheinen eine Nierenbeteiligung zu begünstigen. Schwere Nephritiden korrelieren mit hohen IgA-Titern und einer schweren abdominalen Symptomatik. Bei Jungen unter 6 Jahren treten gehäuft leichte renale Beteiligungen auf. Gravierende Nierenbeteiligungen zeigen sich vor allem bei älteren Mädchen. Der Anteil von Nierenbeteiligungen deckt sich mit Literaturangaben, die auf größeren Fallzahlen mit nicht selektiertem Krankengut beruhen. Nephrologische Abteilungen publizieren ungünstigere Zahlen.

Therapie und Prognose: Die Literaturangaben über die Wirksamkeit von Cortison zur Prävention der progredienten Niereninsuffizienz sind widersprüchlich. Bei den Lübecker Kindern ist die Nierenbeteiligung bereits vor Cortisongabe diagnostiziert. Cortison hat hier keinen positiven Einfluß auf die Prognose. Die gute Wirksamkeit von Cortison auf eine abdominale Symptomatik stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein. Nach den Ergebnissen dieser Studie besteht die Gruppe mit dem höchsten Risiko, eine

chronische Glomerulonephritis zu entwickeln, aus älteren Mädchen, bei denen nach Streptokokkeninfektionen Nieren- und schwere Abdomenbeteiligungen kombiniert sind.

7 Literaturverzeichnis:

1. Allen DM, Diamond LK, Howell DA:
Anaphylactoid Purpura in children (Schönlein-Henoch Syndrome).
Am J Dis Child 99, 833-854 (1960)
2. Alon U:
Henoch-Schönlein nephritis
Eur J Pediatr 148, 787(1989)
3. Al-Sheyyab M, Batieha A, El-Shanti H, Daoud A:
Henoch-Schonlein purpura and streptococcal infection: a prospective case-control study.
Ann Trop Paediatr 19, 253-255 (1999) (Abstract)
4. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Batieha A, Daoud AS:
Henoch-Schonlein purpura: clinical experience and contemplations on a streptococcal association.
J Trop Pediatr 42, 200-203 (1996) (Abstract)
5. Al-Sheyyab M, El-Shanti H, Ajlouni S, Sawalha D, Daoud A:
The clinical spectrum of Henoch-Schonlein purpura in infants and young children.
Eur J Pediatr 154, 969-972 (1995)
6. Andrassy K, Waldherr R, Hergesell O, Ritz E:
Formen und Diagnostik der Vaskulitiden
Dtsch med. Wochenschr 121, 945-948 (1996)
7. Andreoli SP:
Chronic Glomerulonephritis in Childhood
Pediatr Nephrol 42, 1487-1498
8. Ballard HS, Eisinger RP, Gallo G:
Renal Manifestions of the Henoch-Schönlein Syndrome in adults
Am J Med 49, 328-335 (1970)

9. Balmelli C, Laux- End R, Rocco Di D, Carvajal- Busslinger MI, Bianchetti MG:
Purpura Schönlein- Henoch: Verlauf bei 139 Kindern
Schweiz Med Wochenschr 126, 293-298 (1996)
10. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP:
Response of crescentic Henoch-Schönlein Purpura nephritis to corticosteroid and
azathioprine therapy
Clin Nephrol 49, 9-14 (1998)
11. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M:
Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors
in 303 patients.
Medicine 77, 403-418(1998)
12. Blöchinger M, Schmitt W, Beer M, Seib HJ:
Purpura Schönlein Henoch mit intestinaler Beteiligung
Z Gastroenterol 35, 1013-1017 (1997)
13. Bökenkamp A, Hoyer PF, Ehrich JHH, Brodehl J:
Das klinische Spektrum nephritischer Syndrome
Monatsschr Kinderheilkd 140, 122-127 (1992)
14. Buchanec J, Balanda V, Belakova S, Manarik M, Zibolen M:
Incidence of renal complications in Schönlein- Henoch Purpura syndrome in
dependence of early administration of steroids.
Int J Nephrol 20, 409-412 (1988)
15. Bunchman TE, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL:
Anaphylactoid pupura: Characteristics of 16 patients who progressed to renal failure.
Pediatr Nephrol 2, 393-397 (1988)
16. Byrn JR, Fitzgerald JF, Northway JD, Anand SK, Scott JR:
Unusual manifestations of Henoch-Schönlein Syndrome
Am J Dis Child 130, 1335-1337 (1976)

17. Calvino MC, LLorca J, Garcia- Porrua C, Fernandez- Iglesias JL, Rodriguez- Ledo MA:
Henoch- Schönlein Purpura in Children from Northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study
Medicine 80, 279-290 (2001)
18. Cameron JS:
Glomerulonephritis in renal transplants.
Transplantation 34, 237 (1982)
19. Cappell MS, Gupta AM:
Colonic lesions associated with Henoch-Schönlein purpura.
Am J Gastroenterol 85, 1186-1188 (1990)
20. Casanueva B, Rodriguez-Valverde V, Merino J, Arias M, Garcia- Fuentes M:
Increased IgA- producing cells in the blood of patients with active Henoch-Schönlein purpura.
Arthr Rheum, 26, 854-860, (1983)
21. Coppo R, Cirina P, Amore A, Sinico RA, Radice A, Rollino C:
Properties of circulating IgA molecules in Henoch-Schönlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (IgA- ANCA): new insight into a debated issue
Nephrol Dial Transplant 12, 2269-2276 (1997)
22. Coppo R, Mazzucco L, cagnoli L, Lupo A, Schena FP:
Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children
Nephrol Dial Transplant 12, 2277-2283 (1997)
23. Counahan R, Winterborn MH, White RHR, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, Swetschin H, Cameron JS, Chantler C:
Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children
Br Med J 2, 11-14 (1977)
24. Davin JC, Pierad G, Dechenne C, Grossmann D, Nagy J, Quacoe M, Malaise M, Hall M, Jansen F, Chantraine JM, Mahieu PR:
Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura
Pediatr Nephrol 8, 169-171 (1994)

25. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ:
What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura nephritis.
Kidney Int 59, 823-834 (2001)
26. Di Febo G, Gizzi G, Biasco G, Miglioli M:
Colonic involvement in adult patients with Henoch-Schönlein purpura
Endoscopy 16, 36-39 (1984)
27. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE:
A controlled Trial of Fish Oil in IgA Nephropathy
N Engl J Med 3, 1194-1229 (1994)
28. Dubois D:
Severe hypertension in Schönlein- Henoch Purpura without hematuria.
J Pediatr 75, 731-732 (1969)
29. Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler J, Hurwitz E:
Epidemiology of a Cluster of Henoch-Schönlein Purpura
Am J Dis Child 143, 798-803 (1989)
30. Fischer PJ, Hagge W, Hecker W:
Purpura Schönlein- Henoch. Eine klinische Studie an 119 Patienten unter besonderer Berücksichtigung ungewöhnlicher Komplikationen
Monatsschr Kinderheilkd 138, 128-134 (1990)
31. Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi S, Casanova S, Damilano I, Mihatsch MJ, Zucchelli P, Ponticelli C:
Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult
Clin Nephrol 31, 60-66 (1989)
32. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK:
Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study.
J Pediatr 136, 370-375 (2000)

33. Gairdner D:
The Schönlein-Henoch syndrome
Q J Med 17, 95-122 (1948)
34. Galla JH, Kohout EC, Alexander R, Mestecky J:
Racial differences in the prevalence of IgA-associated nephropathies.
Lancet 2, 522 (1984)
35. Goff le C, Chatelier C, Lobbedez T, Henri P, Levatier B, Ryckelynck JPh:
Purpura rhumatoide au cours d'une grossesse
Nephrologie 18, 27-29 (1997)
36. Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C:
Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis
Lancet 339, 280-282 (1992)
37. Gross WL
Vaskulitiden: Neues zu Klassifikation, Pathogenese und Therapie
Dtsch Ärztebl 92, 1372-1382 (1995)
38. Heberden W
Commentarii di morboriana historia et curatione.
London, Payne, (1801)
39. Helander SD, Castro de FR, Gibson LE:
Henoch-Schönlein Purpura: Clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA
deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis
Acta Derm Venereol 75, 125-129 (1995)
40. Henoch EH:
Über eine eigentümliche Form von Purpura
Berl Klin Wochenschr 11, 641-643 (1874)
41. Hurley RM, Drummond KN:
Anaphylactoid purpura nephritis: clinicopathological correlations
J Pediatr 81, 904- 911 (1972)
42. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N:
Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children
Pediatr Nephrol 12, 244-248 (1998)

43. Jennette, JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, Cluskey Mc RT, Sinico RA, Rees AJ, Es van LA, Waldherr R, Wiik A:
Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference
Arthr Rheum 37, 187-192 (1994)
44. Kaku Y, Nohara K, Honda S:
Renal involvement in Henoch-Schonlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors
Kidney Int 53, 1755-1759 (1998)
45. Kamitsuji H, Tani K, Yasui M, Taniguchi A, Taira K, Tsukada S, Iida Y, Kanki H, Fukui H:
Activity of blood coagulation Faktor XIII as a prognostic indicator in patients with Henoch-Schönlein purpura
Eur J Pediatr 146, 519-523 (1987)
46. Kato S, Shibuya H, Naganuma H, Nakagawa H:
Gastrointestinal endoscopy in Henoch-Schönlein Purpura
Eur J Pediatr 151, 482-484 (1992)
47. Kauffmann RH, Houwert DA:
Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes.
Clin Nephrol 16, 155-160 (1981)
48. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H:
Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein Purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis
Clin Nephrol 60, 153-160 (2003)
49. Kher KK, Sheth KJ, Makker SP:
Stenosing ureteritis in Henoch-Schönlein Purpura
J Urol 129, 1040-1042 (1983)

50. Knight JF:
The rheumatic poison: a survey of some published investigations of the immunopathogenesis of Henoch-Schönlein purpura.
Pediatr Nephrol 4, 533-541 (1990)
51. Kobayashi M, Koyama A, Narita M, Shigematsu H:
Intraglomerular monocytes in human glomerulonephritis.
Nephron 59, 580-585 (1991)
52. Koskimes O, Mir S, Rapola J, Vilska J:
Henoch-Schönlein nephritis: long- term prognosis of unselected patients
Arch Dis Child 56, 482- 484 (1981)
53. Laar van JA, Meijssen MAC, Van`t Veen A, Tjong HL, Blankenstein van M:
Schönlein- Henoch Purpura with severe duodenal involvement treated with corticosteroids
Endoscopy 30, 68 (1998)
54. Lahita RG:
Influence of age on Henoch-Schönlein Purpura
Lancet 350, 1116-1117 (1997)
55. Lai KN, Leung JCK, Li PKT, Lui SF:
Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in IgA nephropathy.
Clin Exp Immunol 85, 140-145 (1991)
56. Lesgold Belman A, Leicher CR, Moshe SL, Mezey AP:
Neurologic manifestations of Schönlein- Henoch Purpura: Report of three cases and review of the literature
Pediatr 75, 687-692 (1985)
57. Levitt LM, Burbank B:
Glomerulonephritis as a complication of the Schoenlein- Henoch syndrome.
New Engl J Med 248, 530 (1953)
58. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy- Bentolila, Habib R:
Anaphylactoid Purpura nephritis in Childhood: natural history and immunopathology.
Adv Nephrol 6, 183-228 (1976)

59. Levinsky RJ, Barratt TM:
IgA immune complexes in Henoch-Schönlein Purpura.
Lancet 24, 1100-1103 (1997)
60. Liew SW, Kessel I:
Letter: Mycoplasmal pneumonia preceding Henoch-Schönlein purpura.
Arch Dis Child 49, 912 (1974)
61. Loh HS, Jalan OM:
Testicular torsion in Henoch-Schönlein syndrome
Br Med J 2, 96- 97 (1974)
62. Martini A, Ravelli A, Beluffi G:
Urinary microscopy in the diagnosis of hematuria in Schönlein- Henoch purpura
Eur J Pediatr 144, 591-593 (1986)
63. Meadow SR, Scott DG:
Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash
J Pediatr 106, 27-31 (1985)
64. Meadow SR:
Schönlein- Henoch syndrome.
Arch Dis Child 54, 822-824 (1979)
65. Meadow SR:
The prognosis of Henoch-Schönlein nephritis.
Clin Nephrol. 9, 87-90 (1978)
66. Medizinische Dokumentation im Gesundheitswesen
Hrsg.:I. Kästner- Schindler
1983 Ecomed- Verlag
67. Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C:
Course of Henoch-Schonlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature.
Transplantation 58;1179-86 (1994)

68. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, Shane Mc DJ, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ:
The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura
Arthr Rheum 33, 1114- 1121
69. Mollica F, Volti SL, Garozzo R, Russo G:
Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura
Eur J Pediatr 151, 140-144 (1992)
70. Namgoong MK, Lim BK, Kim JS:
Eosinophil cationic protein in Henoch-Schönlein purpura and in IgA nephropathy
Pediatr Nephrol 11, 703- 706 (1997)
71. Niaudet P, Habib R:
Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis
Pediatr Nephrol 12, 238-243 (1998)
72. Niederhoff H, Sutor AH:
Purpura Schönlein- Henoch. In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR (Hrsg) *Pädiatrie in Praxis und Klinik*, BD 2. Fischer/ Thieme, Stuttgart New York, 10.160-10.166 (1989)
73. Nielsen E:
Epidemiology of Schönlein- Henoch Purpura
Acta Paediatr Scand 77, 125-131 (1988)
74. Olbing H:
Glomerulonephritis bei Purpura Schönlein_ Henoch. In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR (Hrsg) *Pädiatrie in Praxis und Klinik*, BD 2. Fischer/ Thieme, Stuttgart New York 957-958 (1989)

75. Öner A, Tinaztepe K, Erdogan Ö:
The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis
Pediatr Nephrol 9, 6-10 (1995)
76. Ono T, Muso E, Suyama K, Oyama A, Matsushima H, Yashiro M, Kuwahara T, Yoshida H, Kanatsu K, Sasayama S:
Intraglomerular Deposition of intact cross-linked Fibrin in IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura Nephritis
Nephron 74, 522-
77. Osler W:
Visceral manifestations of the erythema group of skin diseases.
Am J Med Sc 127, 1 (1904)
78. Pedersen CB, Bruun NE, Ravn LI, Andersen G:
Immunosuppression in rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis
Clin Nephrol 45, 135 (1996)
79. Petersen S, Taaning E, Söderström T, Pilgaard B, Tranebjaerg L, Christensen T, Nielsen HE:
Immunoglobulin and complement studies in children with Schönlein- Henoch Syndrome and other vasculitic diseases
Acta Paediatr Scand 80, 1037-1034 /1991)
80. Piette WW, Stone MS:
A cutaneous sign of IgA-associated small dermal vessel leukocytoclastic vasculitis in adults (Henoch-Schönlein Purpura)
Arch Dermatol 125, 53-56 (1989)
81. Piette WW:
What is Schönlein- Henoch purpura, and why should we care
Arch Dermatol 133, 515-518 (1997)
82. Quiros AB, Blanco C, Solis P, Conde F, Gomez S:
Anti- immunoglobulin antibodies in children with Schönlein- Henoch syndrome. Absence of serum anti- IgA antibodies
Eur J Pediatr 153, 103-106 (1994)

83. Rebstöck W:
Moderne Therapiekonzepte der Glomerulonephritis
Nieren- Hochdruckkrh. 27, 258-261 (1998)
84. Reinehr T, Bürk G, Berger T, Doeker B, Andler W:
Steroide zur Prophylaxe der Purpura Schönlein Henoch Nephropathie?
Klin Pädiatr 212; 99-102 (2000)
85. Rodriguez- Valverde V, Blanco R, Martinez- Taboada VM:
Reply to the letter by Uthman et al.
Arthritis Rheum 41, 1518-1520 (1998)
86. Ronda N, Esnault VLM, Layward L:
Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-
Schönlein Purpura
Clin Exp Immunol 95, 49-55 (1994)
87. Ronkainen J, Ala- Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimes O, Örmälä
T, Nuutinen M.
Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic- range proteinuria
Clin Nephrol 60, 80- 84 (2003)
88. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimes O:
The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a
retrospective cohort study
Lancet 360, 666- 670 (2002)
89. Rosenblum ND:
Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schönlein
purpura
Pediatr 79, 1018-1021 (1987)
90. Rostocker G, Desvaux- Belghiti D, Pilatte Y, Petit- Phar M, Philippon C, Deforges
L, Terzidis H, Intrator L, Andre C, Adnot S, Bonin P, Bierling P, Remy P, Lagrue G,
Lang P, Weil B:
Immunomodulation with Low- Dose Immunoglobulins for moderate IgA
Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura
Nephron 69, 327- 334 (1995)

91. Sahn JD:
Schönlein- Henoch Syndrome: Observations on some atypical clinical presentations
Eur J Pediatr 49, 614- 616 (1972)
92. Saulsbury FT:
Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura
Pediatr Nephrol 7, 69-71 (1993)
93. Saulsbury FT:
IgA rheumatoid factor in Henoch-Schönlein purpura
J Pediatr 108, 71-76 (1986)
94. Schönlein JH:
Allgemeine und specielle Pathologie und Therapie
Literaturcomptoir, Herisau vol 2.:48 (1837)
95. Schwartz Gj, Brion LP, Spitzer A:
The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in
infancy, childhood, and adolescence
Pediatr Clin North Am 34, 573- 590 (1987)
96. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A:
A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length
and plasma creatinine.
Pediatr 58, 259-263 (1976)
97. Sinico RA, Tadros M, Radice A, Pozzi C, Qarengi M, Comotti C, Gregorini G,
Castiglione A, Arrigo G, Dámico G:
Lack of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Henoch-Schönlein purpura and
IgA Nephropathy
Clin Immunol Immunopathol 73, 19-26 (1994)
98. Smith GC, Davidson JE, Hughes DA, Holme E, Beattie TJ:
Complement activation in Henoch-Schönlein purpura
Pediatr Nephrol 11, 477- 480 (1997)

99. Söylemezoglu O, Sultan N, Gursel T, Buyan N, Hasanoglu E:
Circulating adhesion molecules ICAM-1, E- selectin and von Willebrand factor in Henoch-Schönlein purpura
Arch Dis Child 75, 507-511 (1996)
100. Stewart M, Savage JM, Bell M, Mc Cord B:
Long term renal prognosis of Henoch-Schönlein Purpura in an unselected childhood population
Eur J Pediatr 147, 113-115 (1988)
101. Tancrede- Bohin E, Ochonsky S, Vignon- Pennamen M-D, Flageul B, Morel P, Rybojad M:
Schönlein- Henoch Purpura in adult patients: predicative factors for IgA glomerulonephritis in a retrospective study of 57 cases
Arch Dermatol 133, 438-442 (1997)
102. Thervet E, Pillebout E, Guillevin L:
Outcome after childhood Henoch-Schoenlein purpura. Author reply
Lancet 361, 81 (2003)
103. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents.
Pediatr 98, 649-658 (1996)
104. Uthman I, Kassak K, Nasr FW:
Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: comment on the article by Blanco et al.
Arthritis Rheum 41, 1518 (1998)
105. Vogt M, Maier M, Benz C, Kaufmann V:
Schönlein- Henoch Syndrom mit schwerer Abdominalbeteiligung beim Erwachsenen
Dtsch. Med. Wschr. 121, 871-875 (1996)

106. Waldo FB:
Is Henoch-Schönlein Purpura the systemic form of IgA Nephropathy
Am J Kidney Dis 12,373-377 (1988)
107. Wardle EN:
IgA Nephropathy: to treat or not to treat
Nephron 79, 221 (1998)
108. Wedgewood RJP, Klaus MH:
Anaphylactoid purpura (Schönlein Henoch syndrome):
A long term follow- up study with special reference to renal involvement.
Pediatr 16, 196-206 (1955)
109. White RHR, Yoshikawa N:
Henoch-Schönlein Nephritis. In: Baratt TM, Holiday M (Hrsg) Pediatric Nephrology
Williams & Williams, Baltimore, S. 729-738 (1993)
110. White RHR:
Henoch-Schönlein Nephritis: a Disease with Significant Late Sequelae.
Nephron 68, 1-9 (1994)
111. Whyte DA, Van Why SK, Siegel NJ:
Severe hypertension without urinary abnormalities in a patient with Henoch-
Schönlein purpura
Pediatr Nephrol 11, 750-751 (1997)
112. Willich SN, Winther K:
Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) in der klinischen Anwendung
Dtsch. Med. Wschr. 120, 227-233 (1995)
113. Worth DP
Immunosuppression in rapidly progressive Henoch- Schoenlein nephritis
Clin Nephrol 45, 135-136 (1996)
114. Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai C-Y:
Increased excetion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine
from patients with IgA nephropathy and Schonlein- Henoch purpura
Nephron 74, 79-88 (1996)

115. Yoshikawa N, White RHR, Cameron AH:
Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schönlein nephritis.
Clin Nephrol 16, 223-229 (1981)

8 Anhang

Datenerhebungsbogen 1

Name: _____

geb.:

Alter: Jahre Größe: cm Gew.: kg altersentspr.: Ja / Nein Ergänzt.:

Aufn.dat.: Dauer d. stat. Aufenth.:

Aufn. Diagnose:

Wiederaufn.: Grund:

Nachkontr.: Grund:

Anamnese:

Vorerkr.: chron. Erk.: evtl.: Infekte in letzter Zeit :

Eventuelle Vormedikation:

Allergien:

Familie:

Aufnahmebefund:

Blutdruck: mm/Hg Puls. /min Temp.: °C EZ: AZ:

subjektiv:

Petechien:

Gelenke:

Abdomen:

Niere:

Sonstiges:

Labor:

Sonographie:

Entlassungsbefund:

Datenerhebungsbogen 2

Name: _____

Zusammenfassung Therapie und Verlauf

Organ	Befund	Stadium	Erläuterung	Ja	Nein
<u>Niere</u>	Proteinurie				
	Hämaturie				
	Creatinin				
<u>Intestinum</u>	Blut im				
	Schmerzen				
	Durchfall				
	Erbrechen				
<u>Haut</u>	Arme				
	Beine				
	Rumpf				
	Sonstige				
<u>Gelenke</u>	Schwellung				
	Schmerzen				
<u>Cerebrum</u>					
<u>Hoden</u>					
<u>sonstige</u>					
<u>Fieber</u>					
<u>Therapie</u>	Cortison				
	symptomatisch				
<u>Residuen</u>	Niere				
	Darm				
	Haut				
<u>Rezidiv</u>					
<u>Poliklinik</u>	Datum				
	Anzahl				

Datenerhebungsbogen 3

Gerinnung

	Dat.:	Dat.:
TZ		
Quick		
PTT		
Fibr		
Faktor VIII		
Faktor IX		
Faktor 13		

Blutbild

	Dat.:	Dat.:
Leuko		
Ery		
Hb		
Hkt		
MCV		
MCH		
Thromb		
Stab		
Seg		
Eos		
Baso		
Mono		
Lympho		
Plasmaz		
CRP		
BSG		

Elektrolyte

	Dat.:	Dat.:
Na ⁺		
K ⁺		
Ca		
Cl		
Alb		
Glu		
GP		
Crea		

Blut im Stuhl

	Dat.:	Dat.:
0		
+		
++		
+++		

Urinstatus

	Dat.:	Dat.:
Eiweiß		
Glucose		
Aceton		
pH		
Leuco		
Ery		
Epithel.		
Bakt.		
Zyl		

Leberwerte

	Dat.:	Dat.:
GOT		
GPT		
gGT		
AP		
LDH		
Billi		

Immunologie

	Dat.:	Dat.:
IgG		
IgA		
C3		
C4		
p-ANCA		
c-ANCA		
ASL		

24h-Urin vom:

ml	
ges. Protein	
Crea	
Serum-Crea	
Clearance	
SDS-Page	

Protein E-Phorese vom:

	rel. %	G/l
Fraktion 1		
Fraktion 2		
Fraktion 3		
Fraktion 4		
Fraktion 5		
Summe		

9 Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Kirschstein für die Überlassung des Themas und der Betreuung meiner Arbeit als Doktorvater.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Friedrich aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik für die statistische Beratung.

Herrn Berkenthin aus dem gleichen Institut für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Meinem Mann Dr. Peter Tichy für das Gegenlesen der Arbeit.

10 Lebenslauf

8.6.66	geboren in Lauf an der Pegnitz
72 –6/85	Grundschule in Tennenbronn und Gymnasium in Schramberg
6/85	Abiturprüfung
7/85 - 12/85	Land- und Hauswirtschaftliches Praktikum
3/86 - 8/86	6-monatiges Praxissemester bei Junghans Uhren Schramberg
10/86-7/88	Ausbildung zur Restaurantfachfrau, Gesellenprüfung 8.6.88
8/88-12/88	Krankenpflegepraktikum
1/89-3/89	Freiwilliges soziales Jahr im Israelitischen Krankenhaus Hamburg
SS 89	1. Semester Studium der Chemie Universität Hamburg
WS 89/90	Beginn des Medizinstudiums an der MuzL
8/91	Physikum
8/92	1. Staatsexamen
8/94	2. Staatsexamen
5/96 -4/97	Praktisches Jahr: <ul style="list-style-type: none">• Pädiatrie: Medizinische Universität zu Lübeck• Chirurgie: Städtisches Krankenhaus Süd Lübeck• Innere Medizin: Städtisches Krankenhaus Süd Lübeck
9/96-2/97	Beginn der Promotionsarbeit und Datenerhebung
2.6.97	3.Staatsexamen mit der Note: sehr gut
7/97-12/98	AiP an der Chirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Süd in Lübeck
1.1.99	Erteilung der Approbation als Ärztin
ab1.1.99	Kindererziehungszeit und Fertigstellung der Dissertationsarbeit
12.01.2005	Mündliche Prüfung zur Dr. med.