

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. Dieter Körholz

**"Korrelation des Serum-Cystatin C mit der endogenen Kreatinin-Clearance zur
Einschätzung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit
onkologischen Erkrankungen"**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

Vorgelegt von Mojgan Haghgu, geb. Razavi
geboren am 16.09.1973 in Teheran.
Betreuer: Prof. Dr. med. Christof Kramm

Eröffnungsdatum: 10.02.2015
Verteidigungsdatum: 11.12.2015

Gutachter: Prof. Dr. Christoph Kramm (Göttingen)
Prof. Dr. Dirk Vordermark (Halle)
Prof. Dr. Dominik Schneider (Dortmund)

Referat

Um die Nierenfunktion bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen unter Chemotherapie zu überwachen, stellt eine Kombination aus routinemäßiger Bestimmung des Serum-Kreatinins (SCR) und einer bedarfsgesteuerten Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance (CCR) eine etablierte Methode dar.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Cystatin-C-(CysC)-Serumwertes als mögliche alternative Messmethode insbesondere bei sehr jungen Patienten (<3 Jahren), bei denen eine zuverlässige Urinsammlung äußerst schwierig ist.

In die Studie wurden die Daten von 80 pädiatrische onkologischen Patienten (0,17–17,9) unter/nach Chemotherapie zwischen 2001–2003 auf die diagnostische Wertigkeit von CysC, SCR und verschiedenen Näherungsformeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) analysiert. Die Daten von Kindern <3 Jahre wurden gesondert in eine Subgruppe beurteilt.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen CysC und SCR untereinander und mit den verwendeten (auf SCR basierenden) Formeln. Obwohl beide Serumparameter nur mäßig die Veränderungen der CCR-Daten widerspiegeln, zeigte der CysC-Wert eine höhere Sensitivität (39%) als SCR(19%)

In der Subgruppe (<3 Jahre) betrug die Sensitivität für CysC sogar 50% während die SCR eine Sensitivität von 0% zeigte.

Insgesamt belegt die aktuelle Arbeit, dass CysC bei sehr jungen Kindern in Zukunft durchaus das SCR-Monitoring ersetzen könnte, um als Routineverlaufparameter die Anzahl der notwendigen CCR-Untersuchungen zu minimieren.

Haghgu,Mojgan: Korrelation des Serum-Cystatin C mit der endogenen Kreatinin-Clearance zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss, 61 Seiten, 2015

*Meinem Mann und meinen
Kindern gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung	1
1.1 Etablierte Testverfahren zur Nierenfunktionsprüfung	2
1.2 Serum-Kreatinin (SCR)	4
1.3 Kreatinin-Clearance (CCR)	7
1.4 Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	8
1.5 Serum-Cystatin C (CysC)	8
2 Zielstellung	12
3 Material und Methoden	13
3.1 Auswahl der Patienten	13
3.2 Ablauf der Studie	13
3.2.1 Bestimmung des Serum-Cystatin C (CysC)	15
3.2.2 Bestimmung des Serum-Kreatinins (SCR)	17
3.2.3 Kreatinin-Clearance (CCR)	19
3.3 Statistik	24
4 Ergebnisse	25
4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	25
4.4.1 Diagnosen	25
4.1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation	28
4.1.3 Altersverteilung der Studienteilnehmer	29
4.2 Nierenfunktionsuntersuchungen	32
4.2.1 Korrelationsanalyse der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion	32
4.2.2 Prädiktive Werte der Konzentrationsbestimmungen von Kreatinin und Cystatin C im Serum	34
4.2.3 Diagnostische Wertigkeit von Kreatinin und Cystatin C im Serum	34
4.2.4 Diagnostische Wertigkeit der Berechnungsformeln der GFR	37
4.3 Eignung der GFR-Bestimmungsmethoden für Kinder unter drei Jahren	39
4.3.1 Prädiktive Werte der Konzentrationsbestimmungen von Kreatinin und Cystatin C im Serum	39
4.3.2 Diagnostische Wertigkeit der SCR- und CysC-Bestimmung sowie der Berechnungsformeln der GFR	40
5 Diskussion	41
6 Zusammenfassung	49
7 Literaturverzeichnis	51
8 Thesen	62
9 Tabellarischer Lebenslauf	
10 Selbstständigkeitserklärung	
11 Erklärung über frühere Promotionsversuche	
12 Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

99m-Tc	metastabiles Isotop von Technecium
51-Cr	Isotop des Chroms
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
AUC	<i>area under the curve</i>
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BUN	Serum-Harnstoff
CCR	Kreatinin-Clearance
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CysC	Cystatin C
dl	Deziliter
DMD	Duchenne-Muskeldystrophie
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
g	Erdbeschleunigung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HbF	Hämoglobin F
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
l	Liter
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
µmol	Mikromol
NPV	negativer prädiktiver Wert,
PPV	positiver prädiktiver Wert
r	Korrelationskoeffizient
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>

SCID

Severe combined immunodeficiency

SCR

Serum-Kreatinin

1 Einleitung

Bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen ist die zuverlässige Überwachung der Nierenfunktion aus diversen Gründen unverzichtbar. Viele Chemotherapeutika, wie z.B. Methotrexat, Ifosfamid, Cisplatin, Carboplatin und Cyclophosphamid, besitzen eine akut- oder chronisch-nephrotoxische Wirkung (Creutzig et al. 2003; Khyse-Andersen et al., 1994). Das vor allem zu Beginn einer Chemotherapie auftretende Tumorlysesyndrom geht mit einem vermehrten Zellzerfall einher und ist daher eine weitere mögliche Ursache für eine akute Niereninsuffizienz. Weiter sind aktuelle zuverlässige Informationen über die Nierenfunktion erforderlich, um immunsupprimierte Patienten bei Infektionen adäquat antibiotisch behandeln zu können. Beispielsweise akkumulieren nephrotoxische Aminoglykosid-Antibiotika bei eingeschränkter Nierenfunktion, so dass eine Dosisanpassung an die jeweilige Nierenfunktion äußerst wichtig ist (Creutzig et al., 2003).

Aktuell gibt es keine zuverlässige Testmethode zur Nierenfunktionsprüfung, die die besonderen Belange von pädiatrischen Patienten berücksichtigt. Eine solche Testmethode sollte insbesondere auch wegen der Anwendung bei Kleinkindern und Säuglingen wenig schmerzhaft und belastend sowie leicht durchführbar und reproduzierbar sein. Daneben sollte eine Testmethode nicht nur den großen kideronkologischen Behandlungszentren vorbehalten bleiben, sondern auch in kleineren Kinderonkologien mit Routinelabors anwendbar sein. Weiter ist zu fordern, dass sich die Kosten für ein solches Testverfahren angesichts der mittlerweile in fast allen nationalen Gesundheitssystemen geforderten finanziellen Beschränkungen in einem akzeptablen Rahmen bewegen.

1.1 Etablierte Testverfahren zur Nierenfunktionsprüfung

Zur Nierenfunktionsprüfung gibt es aktuell folgende Testverfahren, die alle lediglich eine Abschätzung der globalen Nierenfunktion zulassen:

- die Bestimmung des Serum-Kreatinin-(SCR)-Spiegels,
- Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance (CCR) im mehrstündigen Sammelurin und
- die Bestimmung der Inulin-Clearance im sogenannten „*Steady-State*“- bzw. „*Single-Shot*“-Verfahren (Florijn et al., 1994).

Zur Berechnung der seitengetrenten Nierenfunktion ist neben der Katheterisierung beider Ureteren auch die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe eines metastabilen Isotops, z. B. von Technetium (^{99m}Tc)-markiertem Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) oder mit Chrom-(⁵¹Cr)-markiertem Ethylendiamintetraacetat (EDTA), eine etablierte Methode (Garnett et al., 1967).

Bevor die jeweiligen Testverfahren im Detail dargestellt werden, wird zunächst das Grundprinzip dieser Testverfahren zur Abschätzung der GFR als Ausdruck der globalen Nierenfunktion dargestellt.

Definitionsgemäß entspricht die sogenannte Clearance einer beliebigen Substanz dem Plasmavolumen, aus dem diese Substanz pro Zeiteinheit eliminiert wird (engl.: to clear = klären, reinigen). Die Clearance wird in ml/min angegeben (siehe Gleichung 1). Erfolgt die Elimination eines Stoffes ausschließlich über renale Mechanismen, ist die Plasma-Clearance dieser Indikatorsubstanz ein Maß für die renale Clearance (Silbernagel und Despopoulos, 1990).

$$\text{Clearance} = \frac{\text{ausgeschiedene Substanzmenge}}{\text{Plasmakonzentration der Substanz}}$$

Gleichung 1: Definition der Clearance bei konstanter Plasmakonzentration

Die Mechanismen der renalen Clearance sind die Filtrationsfunktion der Bowman-Kapsel, sowie die Sekretions- und Reabsorptionsfunktion des Tubulussystems. Die Clearance ist abhängig von den pharmakokinetischen Eigenschaften der Indikatorsubstanz, wie der Wasser- und Lipidlöslichkeit, sowie der Affinität des Substrats zu den verschiedenen tubulären Transportsystemen (Substratspezifität der Clearance).

Die renale Clearance ist mit der GFR identisch, wenn das Substrat nicht an Proteine gebunden, nicht verstoffwechselt und nicht vom Tubulussystem sezerniert oder reabsorbiert wird. Ein Beispiel für ein solches Molekül ist Inulin. Moleküle, die aufgrund ihrer starken tubulären Sekretion schon während der ersten Nierenpassage fast vollständig aus dem Blut entfernt werden, geben Auskunft über den effektiven renalen Plasmafluss. Dies trifft vor allem auf Paraaminohippurat (PAH) zu, welches bei der ersten Nierenpassage bereits zu 90 % ausgeschieden wird und eine ca. fünfmal größere Clearance als Inulin besitzt (Silbernagel und Despopoulos, 1990).

Als genauestes Verfahren zur Bestimmung der GFR gilt allgemein die *Steady-State*-Messung der Inulin-Clearance (Florijn et al., 1994). Dabei wird Inulin über einen definierten Zeitraum intravenös injiziert, um einen konstanten Plasmaspiegel („*Steady-State*“) zu gewährleisten. Auch mittels einer einmalig verabreichten Dosis Inulin („*Single-Shot*“) kann die GFR mit ähnlicher Genauigkeit bestimmt werden (Florijn et al., 1994).

Aktuell wird die Inulin-Infusion mit anschließender Analyse des Inulin-Anteils im gesammelten Urin als Goldstandard-Methode zur Bestimmung der globalen Nierenfunktion betrachtet. Andere Methoden für die Einschätzung der globalen GFR basieren auf der Injektion von radioaktiv markierten Substanzen (z. B. 51-Cr-EDTA). Diese Verfahren liefern ähnlich zuverlässige Ergebnisse (Garnett et al., 1967).

Die GFR kann auch seitengetreunt für jede Niere bestimmt werden. Die seitengetreunte Nierenfunktion im Sinne der relativen GFR wird als prozentualer Wert der totalen GFR (Summe der GFR beider Nieren) angegeben (Garnett et al., 1967).

Eine Methode zur Bestimmung der relativen GFR ist die Katheterisierung beider Ureteren. Über die einfache Harnableitung wird die ausgeschiedene Urinmenge für die rechte und die linke Niere getrennt bestimmt. Das Verfahren liefert sehr exakte Werte für die relative GFR, wird aber aufgrund der Invasivität des Verfahrens heute kaum noch eingesetzt (Garnett et al., 1967).

Die relative Nierenfunktion wird aktuell im klinischen Alltag mittels dynamischer Nierenfunktionsszintigraphie gemessen. Diese erfordert die intravenöse Injektion eines radioaktiven Stoffes (Nuklid). Mit Hilfe einer Gammakamera, die die vom Nuklid ausgehende radioaktive Emission detektiert, werden Daten über die Verteilung und Ausscheidung des Nuklids gesammelt. Neben Informationen zur Nierenfunktion liefert das Verfahren auch Daten zur anatomischen Nierenlage, zur Nierendurchblutung und zu den Harnabflussverhältnissen. Die Morphologie wird mit dieser Methode aber allenfalls grob abgebildet. Als Referenztestverfahren zur Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion gilt heute die Nierenfunktionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -Mercaptoacetyltriglycin-(MAG-3) (Bubeck et al., 1987; Bubeck, 1992) bzw. ^{99m}Tc -Dimercaptobornsteinsäure-(DMSA).

Alle aufgeführten Tests sind mit gewissen Nachteilen verbunden, die die breite Anwendung zur Abschätzung der Nierenfunktion in der täglichen Praxis bei Kindern limitieren. Die Inulin-Bestimmung ist unter Routinebedingungen nicht einfach durchführbar und erfordert zusätzliche Blutentnahmen. Nuklearmedizinische Testverfahren sind zudem ausschließlich auf Zentren mit Zugang zu nuklearmedizinischen Einrichtungen beschränkt. Außerdem sind sie kostenintensiv und besonders bei Kindern methodisch und zeitlich aufwändig. Daher werden in den meisten Kinderkliniken diese Testverfahren nicht routinemäßig zum Monitoring der Nierenfunktion verwendet. Vielmehr bleiben sie auf bestimmte Anlässe beschränkt, z.B. wenn präzise Informationen zur Nierenfunktion unbedingt erforderlich sind.

1.2 Serum-Kreatinin (SCR)

In der klinischen Praxis verwendet man zum Nierenfunktionsmonitoring dagegen häufig die Bestimmung des SCR und/oder der endogenen CCR über einen 24-Stunden-Sammelurin. Diese Verfahren erlauben die Abschätzung der GFR (Perrone et al., 1992).

Kreatin, der Vorläufer von Kreatinin, wird in der Leber gebildet und von der Muskulatur und dem Gewebe aufgenommen. Ein 70 kg schwerer Mann hat einen Kreatin-Pool von etwa 120 g, davon befinden sich 98 % in der Muskulatur. Der Kreatin-Pool besteht zu 20–30% und zu 70–80% aus Kreatinphosphat. Kreatinphosphat dient dem Muskel als Energiespeicher. Bei Muskelkontraktionen wird durch Spaltung von Kreatinphosphat chemische Energie in mechanische Energie umgesetzt (Perrone et al., 1992).

Kreatinin entsteht durch nicht-enzymatische Dehydratation aus muskulärem Kreatin. Mit der Nahrung aufgenommenes Kreatin erhöht sowohl den Kreatin- als auch den Kreatinin-Pool. Maßgebend für die Größe des Kreatinin-Pools ist die Muskelmasse. Alter und Geschlecht als determinierende Faktoren der Muskelmasse haben deshalb einen erheblichen Einfluss auf den Kreatinin-Pool. Weitere Einflussgrößen sind die Kreatin- und auch die Proteinaufnahme mit der Nahrung. Zufuhr von Fleisch erhöht beispielsweise das Körperkreatinin: 1 g Rindfleisch enthält etwa 3,5 mg Kreatin. Beim Kochen des Fleisches werden 18–65 % des im Fleisch vorhandenen Kreatins in Kreatinin umgewandelt. 15–30 % der täglich ausgeschiedenen Kreatinin-Menge stammen aus der Nahrungsaufnahme. Mangelnde Proteinzufuhr vermindert den Kreatinin-Pool, da die Aminosäuren Arginin und Glycin als Vorläufer der Kreatin-Synthese nicht zugeführt werden (Schwartz et al., 1976 b). Kreatinin wird in der Niere frei filtriert und dabei weder rückresorbiert noch metabolisiert. Allerdings stammen 10–40% des im Urin ausgeschiedenen Kreatinins nicht aus der glomerulären Filtration, sondern werden sezerniert. Zusätzlich kann Kreatinin auch extrarenal über die Darmschleimhaut und anschließende bakterielle Metabolisierung abgebaut und ausgeschieden werden. Diese zusätzlichen Eliminationsmöglichkeiten erklären, warum die endogene CCR nicht in gleichem Maße wie die Inulin-Clearance die GFR widerspiegelt (Rodger et al., 1985). Bei Myopathien, Bein- oder Armamputationen und bei immobilisierten Patienten (z. B. auf Intensivstationen) ist die Muskelmasse vermindert und somit auch die Kreatinin-Bildung. Als Folge ist das SCR normal niedrig und die Kreatinin-Ausscheidung im Harn vermindert. Erst bei starker Reduktion der GFR übersteigt die SCR den oberen Referenzwert (Garnett et al., 1967; Winkens et al., 1991; Guder WG, Heidland A, 1986; Rodger et al., 1985; Soldin und Hicks, 1995; Szasz, 1977).

Der SCR-Wert kann zur Abschätzung der GFR herangezogen werden, wenn ein sogenannter *Steady-State* vorliegt, also die Synthese- und Eliminationsrate des Kreatinins identisch sind. Diese Situation ist beim Nierengesunden mit normaler Ernährung gegeben. Die intra-individuellen Schwankungen sind bei Normalpersonen gering, die inter-individuellen dagegen häufig groß, deshalb ist der Referenzbereich für das SCR sehr breit. Gründe für die große inter-individuelle Streuung und die daraus resultierende reduzierte diagnostische Sensitivität des SCR im Hinblick auf eine Abschätzung der Nierenfunktion sind u. a. eine unterschiedliche Zufuhr von Fleisch sowie Unterschiede in der Muskelmasse und somit der Kreatinin-Bildung. Bei gleicher GFR haben Männer höhere SCR als Frauen, muskelstarke höhere als muskelschwache und junge Menschen höhere als ältere (Florijn et al., 1994).

Die obere Grenze des Normbereichs der SCR-Konzentration liegt bei 1,–1,5mg/dl bzw. 102–125 µmol/l. Darüber hinausgehende Werte weisen auf eine Einschränkung der Nierenfunktion hin (Rapoport und Husdan, 1969; Schwartz et al., 1976). Der SCR-Wert hat allerdings den Nachteil, dass seine obere Grenze oft erst überschritten wird, wenn eine Einschränkung der GFR um 40–50%, im Einzelfall sogar um 80% vorliegt. Allgemein besteht eine nicht-lineare Beziehung zwischen Abfall der GFR und dem Anstieg des SCR (Rodger et al., 1985). Dies ist dadurch bedingt, dass bei abnehmender GFR Kreatinin verstärkt tubulär sezerniert und über den Darm ausgeschieden wird. Erst bei stärkerer Einschränkung der GFR sind die Kapazitäten dieser Kompensationsmechanismen erschöpft, und es kommt zu einem den Referenzbereich überschreitenden Anstieg des SCR.

Trotz schwerer Niereninsuffizienz mit starkem Abfall der GFR dauert es eine gewisse Zeit, bis sich ein konstant erhöhter SCR-Spiegel (Plateau) ausbildet. Die Höhe des Spiegels ist ein Maß für die Differenz aus Kreatinin-Bildung und renaler plus extra-renaler Elimination. Die Halbwertszeit der Kreatinin-Elimination beträgt beim gesunden Menschen 2,5 h. Eine akute Verminderung der GFR um 50 % verlängert die Halbwertszeit auf 5 h. Die Zeit bis zur Erreichung des neuen SCR-Plateaus dauert vier Halbwertszeiten und somit 20 h (Kierdorf und Seeliger, 1997). Darüber hinaus ist häufig nicht nur die Kreatinin-Elimination, sondern auch die Kreatinin-Bildung zusätzlich gehemmt. Bei vielen akuten Erkrankungen ist die Nahrungsaufnahme reduziert, oder es sind häufig alte oder muskelschwache Patienten betroffen. Unter diesen Bedingungen besteht die Möglichkeit, dass trotz deutlicher Einschränkung der GFR das SCR zunächst nur leicht bis mäßig erhöht ist (Perrone et al., 1992).

Das SCR ist damit in einem frühen Stadium der Nierenfunktionseinschränkung oft diagnostisch nicht sehr hilfreich, da seine Werte verzögert ansteigen. Doch auch bei erhöhten SCR-Spiegeln besteht in einigen Fällen eine Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft im Hinblick auf die Diagnose einer Nierenfunktionsstörung. So kann ein erhöhter SCR-Wert beispielsweise durch vermehrte Muskelarbeit nach einer sportlichen Anstrengung oder durch Muskelzerfall bedingt sein (Rodger et al., 1985). Deshalb werden häufig zusätzlich zur Bestimmung des SCR weitere Testverfahren und diagnostische Hilfsmittel herangezogen, um eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion zu diagnostizieren.

1.3 Kreatinin-Clearance (CCR)

Die Bestimmung der endogenen CCR ist eine weitere Methode zur Abschätzung der globalen GFR. Hierfür wird eine in der Regel 24 Stunden dauernde (in Einzelfällen auch etwas kürzere) Urinsammlung durchgeführt, um die CCR zu berechnen (Perrone et al., 1992).

Eine weitgehend lineare Korrelation zwischen SCR-Konzentration und CCR besteht nur bis zu einer Einschränkung der GFR auf etwa 20 ml/min/1,73 m². Dies entspricht etwa einem SCR-Wert von 3 mg/dl (265 µmol/l) bei einer 75 kg schweren Person. Prinzipiell müssen aber auch oberhalb dieses GFR-Wertes Korrelationen des SCR-Wertes mit der CCR vorsichtig interpretiert werden, da das SCR den oben genannten (siehe Kapitel 1.1) vielfältigen Störfaktoren unterliegen kann. Der CCR-Wert ist in der Regel genauer. Er erlaubt dann eine hinreichende Beurteilung der GFR, wenn durch wiederholte Bestimmungen zufällige Abweichungen der Messergebnisse eliminiert und Abweichungen von der Inulin-Clearance berücksichtigt werden.

Aber auch die Bestimmung der CCR birgt einige Nachteile. Neben dem Zeitaufwand aufgrund einer bis zu 24-stündigen dauernden Urinsammelperiode plus Auswertungszeit existieren zahlreiche Störgrößen während der Sammelperiode. Kreatinin-haltige Nahrungs- oder ungenügende Flüssigkeitsaufnahme können das Messergebnis beeinflussen (Rodger et al., 1985). Aber vor allem Urinsammelfehler limitieren den Einsatz dieser Methode im klinischen Alltag, vor allem bei kleineren Kindern. Sammlungen im angeklebten Urinbeutel sind besonders häufig von solchen Urinsammelfehlern betroffen. Ein durch Kathetersammlung gewonnener Urin ist sicherlich weniger anfällig, allerdings ist diese Methode invasiver und für die betroffenen Kinder unangenehmer.

1.4 Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Andere Versuche, eine zuverlässige und leicht durchzuführende Methode für die Überwachung der Nierenfunktion zu erhalten, schließen verschiedene Formeln zur Abschätzung der GFR ein, die alle auf den Parametern SCR, Körpergewicht und/oder Körperlänge basieren (siehe Tabelle 1 in Kapitel 3.2). Die zumeist verwendete Formel ist die sogenannte Schwartz-Formel (Schwartz et al., 1976b). Neben dem SCR berücksichtigen die Formeln zum Teil auch Alter, Muskelmasse und Geschlecht (Garnett et al., 1967; Counahan et al., 1976; Shull et al., 1978; Ghazali und Barratt, 1974; Traub und Johnson, 1980).

Im Vergleich zu diesen Formeln zur Abschätzung der GFR ist die Bestimmung der CCR weniger vom SCR abhängig, da sie weniger den einmalig erhobenen SCR-Wert als vielmehr den relativen Anteil des Kreatinins berücksichtigt, der über die mehrstündige Sammelperiode im Urin erscheint. Trotz seiner bedeutend höheren Genauigkeit für die GFR-Abschätzung limitiert die mitunter vor allem bei kleineren Kindern aufwendige Urinsammlung die Einsetzbarkeit der Bestimmung der endogenen CCR in der täglichen Routine des Nierenfunktionsmonitorings.

1.5 Serum Cystatin C (CysC)

Viele Jahre wurde daher weiter nach einem einfach durchzuführenden und diagnostisch effektiven Parameter zur Messung der globalen Nierenfunktion geforscht. Als interessante Testmethode zum routinemäßigen Monitoring der Nierenfunktion wird schon seit einiger Zeit die Bestimmung des endogenen Proteins CysC gehandelt. CysC ist ein nicht-glykosiliertes Peptid, besteht aus 122 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 13,4 kDa (siehe Abbildung 1). Als Mitglied der Familie der Cysteinprotease-Inhibitoren spielt CysC eine Rolle in der intrazellulären Katabolisierung von Peptiden und Proteinen und wird von allen kernhaltigen Zellen mit einer konstanten Syntheserate gebildet (Christensson et al., 2003; Dharnidharka et al., 2002; Grubb, 2000; Laterza et al., 2002; Newman et al., 1995; Randers et al., 2000; Fliser und Ritz, 2001; Risch et al., 1999; Harmoinen et al., 1999; Hoek et al., 2003; Mussap et al., 2002; Tan et al., 2002; Coll et al., 2000; Christensson et al., 2004; Ylinen et al., 1999; Finney et al., 2000).

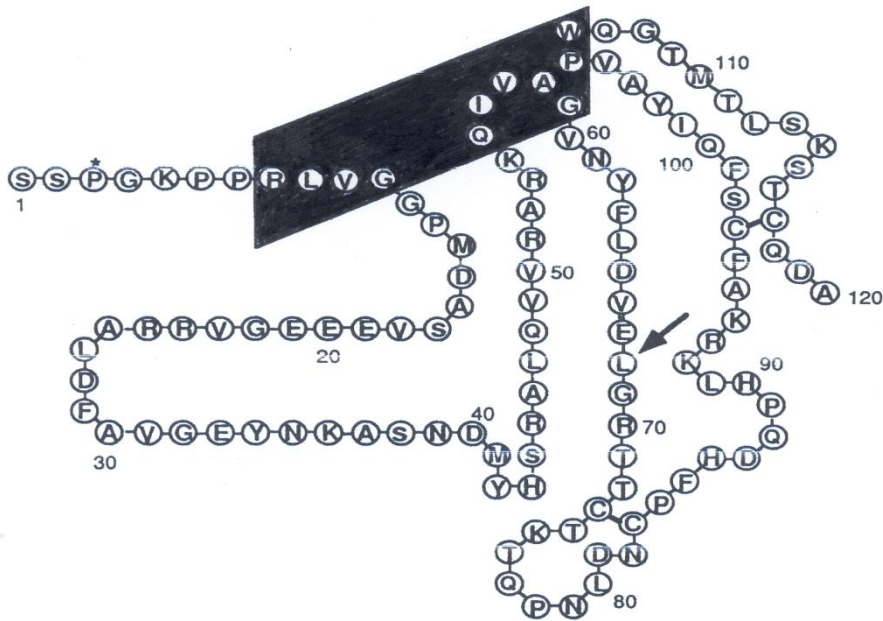


Abbildung 1: Aminosäuresequenz und schematische Struktur von humanem Cystatin C
(Grubb, 2000)

Die CysC-Konzentration ist nicht von der Akute-Phase-Reaktion abhängig und wird nicht durch Lebererkrankungen beeinflusst. Im Gegensatz zu SCR ist CysC nicht von der Muskelmasse abhängig und scheint auch nicht vom Alter oder vom Geschlecht wesentlich beeinflusst zu sein (Bökenkamp et al., 1998). Außerdem ist der CysC-Level unabhängig von der Proteinaufnahme. Auch andere Metabolite und Substanzen, die mit der SCR-Bestimmung interferieren, wie Bilirubin, Ketone, erhöhte Glucosewerte oder Medikamente wie Cyclosporin A, Cephalosporine, Acetylsalicylsäure, stören die CysC-Bestimmung nicht (Fliser und Ritz, 2001; Harmoinen et al., 1999; Hoek et al., 2003).

Die höchsten CysC-Werte werden nach der Geburt beobachtet. In den ersten Wochen nach der Geburt nimmt die CysC-Serumkonzentration dann schnell ab, die hohen Werte bei Neugeborenen reflektieren wahrscheinlich den Reifegrad der renalen Glomerulae. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass es beim Neugeborenen keine signifikante Korrelation zwischen CysC und Variablen wie Gewicht, Alter der Mutter, Ernährung des Neugeborenen und/oder der Mutter gibt. Auch die Tatsache, dass das Serum-CysC im Gegensatz zum SCR beim Neugeborenen nicht durch die mütterlichen Spiegel beeinflusst wird, belegt die verglichen mit der SCR-Bestimmung verminderte „Anfälligkeit“ der CysC-Bestimmung gegenüber etwaigen Begleitparametern (Cataldi, 1999).

CysC wird ausschließlich glomerulär filtriert und als intaktes Molekül weder sezerniert noch reabsorbiert. Aufgrund dieser Eigenschaften ist es durchaus ein geeigneter Indikator zur Abschätzung der GFR (Jung und Jung 1995). Besonders bei Personen mit einer moderaten Einschränkung der GFR zwischen 80 und 40 ml/min ist CysC sensitiver als SCR, das in diesem GFR-Bereich normale Werte anzeigt (siehe Kapitel 1.1, „Kreatinin-blinder Bereich“). Serum-CysC besitzt verglichen mit dem SCR auch eine höhere diagnostische Spezifität zur Abgrenzung der normalen GFR. Um 90 % der Patienten mit leichter Niereninsuffizienz zu erkennen, muss der obere Grenzwert des SCR stark gesenkt werden, so dass unter diesen Bedingungen auch 67 % der Personen mit normaler GFR falsch erhöhte SCR-Werte zeigen (Randers und Erlandsen, 1999; Jung und Jung, 1995; Khyse-Andersen et al., 1994). Bei entsprechender Festlegung der Grenzen für CysC werden nur 20 % der Patienten falsch-positiv diagnostiziert (Khyse-Andersen et al., 1994). Zwischen der Konzentration von CysC im Serum und der GFR besteht auch bei einer chronischen Niereninsuffizienz eine bessere Korrelation als zwischen SCR und der GFR. Insgesamt erlauben die geschilderten Vorteile des CysC gegenüber dem SCR nicht nur eine verbesserte Diagnose, sondern auch eine bessere Verlaufsbeurteilung von Nierenfunktionsstörungen (Khyse-Andersen et al., 1994; Finney et al., 1997).

Bei erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen, die Nierenfunktion beeinträchtigenden Erkrankungen (einschließlich Diabetes mellitus und Nierentransplantation) unterstützen die Ergebnisse zahlreicher Studien die diagnostische Überlegenheit von Serum-CysC im Vergleich zum SCR für das Abschätzen der GFR (Christensson et al., 2003; Dharnidharka et al., 2002; Grubb, 2000; Laterza et al., 2002; Newman et al., 1995; Randers et al., 2000; Fliser und Ritz, 2001; Risch et al., 1999; Harmoinen et al., 1999; Hoek et al., 2003; Mussap et al., 2002; Tan et al., 2002; Coll et al., 2000; Christensson et al., 2004).

Bei den zum Zeitpunkt der Untersuchung publizierten Studien zur diagnostischen Wertigkeit des Serum-CysC fehlten entsprechende Untersuchungen an Kindern mit malignen Erkrankungen unter Chemotherapie. Auch gab es zu diesem Zeitpunkt in der Literatur noch keine Analyse der Korrelation von Serum-CysC-Werten und der endogenen CCR, die immer noch eine weit verbreitete Routinemethode zur Abschätzung der GFR darstellt.

2 Zielstellung

In der vorliegenden Studie sollte bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen die diagnostische Wertigkeit des Serum-CysC-Spiegels in Korrelation zur endogenen CCR untersucht und dabei mit dem SCR-Spiegel sowie mit verschiedenen Formeln zur Abschätzung der GFR verglichen werden. Im Einzelnen ergaben sich dabei die folgenden Fragen:

- Wie gut korreliert bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen der Serum-CysC-Spiegel mit der endogenen CCR?
- Wie gut korreliert bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen der SCR-Spiegel mit der endogenen CCR?
- Wie gut korrelieren bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen die einzelnen Formeln zur Abschätzung der GFR mit der endogenen CCR?
- Gibt es signifikante Unterschiede in der Korrelation des Serum-CysC-Spiegels, des SCR-Spiegels und der Ergebnisse der einzelnen Formeln zur Abschätzung der GFR mit der endogenen CCR bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen?
- Kann eine der untersuchten Testmethoden zur Abschätzung der GFR in Zukunft bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen als Alternative zur Bestimmung der endogenen CCR im Rahmen des Nierenfunktionsmonitorings mit ausreichender diagnostischer Wertigkeit verwendet werden?

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl der Patienten

In die Studie wurden prospektiv im Zeitraum vom 03.12.2001 bis zum 23.05.2003 80 Patienten (35 Mädchen, 45 Jungen), die aufgrund einer hämato-onkologischen Erkrankung in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Immunologie (damaliger Direktor: Prof. Dr. Ulrich Göbel) am Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, behandelt wurden und die im Rahmen ihrer Therapie oder Diagnostik einem Nierenfunktionsmonitoring unterzogen wurden, eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden das SCR, das Serum-CysC, die endogene CCR sowie das Körpergewicht und die Körperlänge zum Zeitpunkt der Nierenfunktionsprüfung erhoben.

3.2 Ablauf der Studie

Der SCR und die endogenen CCR wurden bei Patienten der Klinik für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf routinemäßige zur Abschätzung der GFR und der Nierenfunktion bei Diagnosestellung oder im Verlauf der Therapie bestimmt. Zusätzlich wurde auch Serum-CysC in einem Routinetestverfahren aus der gleichen Blutprobe wie das SCR bestimmt. Eine zusätzliche und/oder umfangreichere Blutentnahme war durch die Bestimmung des CysC-Serumspiegels nicht notwendig. Die für die in Tabelle 1 aufgeführten Formeln zur Abschätzung der GFR (Counahan-Barratt, Ghazali-Barratt, Schwartz, Traub, Shull) notwendigen Parameter wie Körperlänge und/oder Körpergewicht zum Zeitpunkt der Nierenfunktionsprüfung wurden ebenfalls routinemäßig bei der stationären Aufnahme erhoben. Das Körpergewicht wurde zudem in der Routineversorgung täglich erneut bestimmt.

Tabelle 1: Gleichungen zur Schätzung der GFR

Formel/ (Referenz)	Gleichung zur Abschätzung der GFR
Schwartz (Schwartz, 1976 b)	$\text{CCR (ml/min)} = \frac{0,55 \times \text{Länge}}{\text{SCR}}$
Counahan-Barratt (Counahan et al., 1976)	$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,43 \times \text{Länge}}{\text{SCR}}$
Shull (Shull et al., 1978)	$\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{[(0,035 \times \text{Alter}) + 0,236] \times \text{Gewicht}}{\text{SCR}}$
Traub (Traub und Johnson, 1980)	$\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,48 \times \text{Länge}}{\text{SCR}}$
Ghazali-Barratt (Ghazali-Barratt, 1974)	$\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,12 \times [15,4 + (0,46 \times \text{Alter})] \times \text{Gewicht}}{\text{SCR} \times \text{BSA}}$
<p>CCR Kreatinin-Clearance-Ratio SCR Serum-Kreatinin GFR glomeruläre Filtrationsrate BSA body surface area/Körperoberfläche Körperoberfläche: $\sqrt{\frac{\text{Körperlänge [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$</p>	

3.2.1 Bestimmung des Serum-Cystatin C (CysC)

Das Serum-CysC wurde durch eine Immunonephelometrie (N Latex CysC, Dade Behring Marburg, Schwalbach, Deutschland) auf einem Dade Behring BN II Nephelometer (ebenfalls Dade Behring Marburg) bestimmt. N Latex CysC ist ein *in-vitro*-Diagnostikverfahren mit Reagenzien zur quantitativen Bestimmung von CysC in humanem Serum und Heparin-Plasma.

Testprinzip:

Polystyrol-Partikel, die mit spezifischen Antikörpern gegen humanes CysC beladen sind, bilden bei Mischung mit CysC enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der Konzentration des CysC in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration (Dade Behring, 2002).

Zusammensetzungen von Reagenzien:

- N CysC Reagenz besteht aus einem Lyophilisat von Polystyrol-Partikeln, die mit CysC-Antikörpern vom Kaninchen beladen sind.
-
- N CysC Zusatzreagenz A enthält Immunglobulin von Kaninchen in gepufferter Lösung.
- N CysC Zusatzreagenz B enthält ein Detergenz.
- N CysC Kontrolle ist ein Lyophilisat aus Polygeline mit Urinproteinen humanen Ursprungs.

Die Konzentration von CysC in den Serumproben wurde mit Hilfe von gereinigtem CysC kalibriert.

Untersuchungsmaterialien:

Zur Messung wurden frische Serumproben der Patienten eingesetzt. Die Proben wurden automatisch 1:100 mit N Diluens (ebenfalls Dade Behring Marburg) verdünnt. Sie müssen innerhalb von vier Stunden gemessen werden.

Einschränkungen/Störung der Testdurchführung:

Interferenzen der CysC-Messung durch eventuell im Patientenserum vorhandene Rheumafaktoren wurden durch die Verwendung der N CysC Zusatzreagenzien unterdrückt. Darüber hinaus können auch Trübungen und Partikel in den Proben die

Bestimmung stören. Deshalb mussten alle Proben, die Partikel enthielten, vor der Bestimmung zentrifugiert werden. Lipämische oder Partikel-haltige Proben, die durch Zentrifugation (10 min bei ca. 15.000 x g) nicht zu klären waren, wurden von der Bestimmung ausgeschlossen. Störungen durch immunsuppressive Medikamente (Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil) wurden bei diesem Messverfahren nicht festgestellt (U.S. Department of Health and Human Services CDC, 1999). Eine Störung durch die möglicherweise bei der Behandlung von Stammzell-transplantationspatienten eingesetzten monoklonalen und/oder polyklonalen Antikörper ist nicht bekannt.

Die Empfindlichkeit der Bestimmung wird durch die untere Grenze der Referenzkurve festgelegt und hängt damit von der Konzentration des Proteins im N Protein Standard UY ab. Die analytische Sensitivität, berechnet aus dem Mittelwert einer zwanzigfachen Bestimmung von N Diluens plus dem Zweifachen der Standardabweichung, beträgt bei dem gewählten Testverfahren 0,002 mg/l (Dade Behring, 2002).

Referenzbereich:

Der verwendete Referenzbereich waren in einem Kollektiv von gesunden Personen, die insbesondere keine Niereninsuffizienz aufwiesen, ermittelt worden (siehe Tabelle 2). Das untersuchte Kollektiv umfasste insgesamt 413 Probanden, davon 194 männliche und 219 weibliche Personen jeweils im Alter von ein bis 78 Jahren (Randers und Erlandsen, 1999).

Tabelle 2: Referenzbereiche für Serum-CysC in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Alter (Randers und Erlandsen, 1999)

Kollektiv	Referenzwerte
Frauen	0,57–0,96 mg/dl
Männer	0,50–0,96 mg/dl
Kinder <1 Monat	1,37–1,89 mg/dl
Kinder 1–12 Monate	0,73–1,89 mg/dl
Kinder > 1 Jahr	0,51–0,95 mg/dl

3.2.2 Bestimmung des Serum-Kreatinins (SCR)

Das Kreatinin in Serum und Urin wurde mittels einer enzymatisch-colormetrischen Bestimmung mit Hilfe eines modularen P Analysators (Crea Plus, Roche, Mannheim, Deutschland) gemessen.

Methode:

Die Bestimmung des SCR wird in der Klinik in der Regel nach einer modifizierten Jaffe-Methode (Knoll und Stamm, 1980; Moss et al., 1975) oder enzymatisch (Kreatinin-plus-Test, Roche) (Guder et al, 1986; Guder, 1995; Toffaletti et al., 1983) durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden beide Methoden angewendet, wobei die modifizierte Jaffe-Methode aus Kostengründen in der Regel vorgezogen wurde. Bei unzureichender Materialmenge besonders bei ganz jungen Patienten wurden die SCR-Werte enzymatisch ermittelt.

Jaffe-Methode:

In alkalischem Medium bildet Kreatinin aus Serum oder Urin mit Pikrinsäure einen rot-orangen Komplex. Die Absorption des Reaktionsansatzes bzw. die Farbintensität ist innerhalb eines definierten Bereiches proportional zur Kreatinin-Konzentration und kann photometrisch gemessen werden. Messinterferenzen durch Bilirubin oder Hämoglobin werden durch das „Rate Blanking“ minimalisiert. Serum und Plasmaproben enthalten außerdem Proteine, die unspezifisch mit der Jaffe-Methode reagieren. Deshalb müssen die Ergebnisse für Serum- und Plasmaproben immer um 26 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 0,3 mg/dl korrigiert werden. Da Urinproben kein solch unspezifisch reagierendes Protein enthalten, führt diese Korrektur bei der Kreatinin-Messung im Urin zu einem gewissen Messfehler, allerdings meist nur im Bereich von $\leq 1\%$ (Foster-Swanson et al., 1994; Seeling und Wüst, 1969; Bartels et al., 1972).



Gleichung 2: Jaffe-Reaktion

Enzymatische Methoden (Kreatinin-plus-Test):

Bei Kindern unter drei Jahren wurde vielfach die enzymatische Methode angewendet. Bei der enzymatischen Methode wird das Ammoniak nach enzymatischer Spaltung des Kreatinins durch Kreatinin-Iminohydrolase gemessen. Diese Methode beruht auf der Bestimmung von Sarcosin nach Umwandlung des Kreatinins mit Hilfe der Kreatininase, Kreatinase sowie Sarcosinoxidase und der anschließenden Messung des gebildeten Wasserstoffperoxides über eine modifizierte Trinderreaktion. Die Optimierung des Puffer- und Farbindikatorsystems ermöglicht eine spezifische und präzise Quantifizierung der Kreatinin-Konzentration (Guder, 1995; Spaett und Gässeler, 1996).

Referenzbereich:

Die Referenzwerte sind von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der jeweiligen Bestimmungsmethode abhängig. Über längere Zeiträume zeigen die SCR-Konzentrationen einer Person nur geringe Schwankungen. Ein zirkadianer Rhythmus des SCR besteht nicht. Die SCR-Konzentration bei Kindern beträgt im Mittel bei Mädchen $(0,37 + 0,018 \times \text{Jahre})$ mg/dl bzw. $(32,56 + 1,584 \times \text{Jahre})$ mmol/l, bei Jungen $(0,35 + 0,025 \times \text{Jahre})$ mg/dl bzw. $(30,8 + 2,2 \times \text{Jahre})$ mmol/l (Schwartz et al., 1976 a).

Das tatsächliche Kreatinin wird im Bereich von 0,2–1,0 mg/dl (18–88 $\mu\text{mol/l}$) mit allen Verfahren, außer dem enzymatischen Test, im Median um ca. 20 % zu hoch bestimmt. Mit ansteigenden Werten nimmt dieser prozentuale Anteil auf etwa 5 % ab. Eine Umrechnung der Ergebnisse der Jaffe-Methode auf die Werte des enzymatischen Tests ist nicht möglich (Soldin et al., 1978).

Einschränkungen/Störungen der Messmethode:

Die verschiedenen Modifikationen der Jaffe-Methode zeigen Störanfälligkeiten und Unspezifitäten in unterschiedlichem Ausmaß. Kinetische Verfahren benötigen eine hohe Temperaturkonstanz und pH-Stabilität. Falsch-niedrige Werte werden in der Jaffe-Reaktion z. B. durch Bilirubin verursacht, falsch-hohe Werte durch Ketonkörper, Glucose, Fructose und Ascorbinsäure. Viele Cephalosporine bewirken einen erhöhten Kreatininwert in der Jaffe-Reaktion (Soldin et al., 1978; Kroll et al., 1984).

Darüber hinaus wird über negativ abweichende Werte durch zeitweilig auftretende Trübungen während der Anfangsreaktion berichtet (Hortin und Goolsby, 1997). Dieser Effekt wurde nur bei frisch entnommenen, lipämischen Seren beobachtet. Der Effekt verschwindet, wenn man die Proben über Nacht stehen lässt. Negative Ergebnisse

treten in seltenen Fällen bei Kindern unter drei Jahren und älteren Patienten auf. In solchen Fällen ist der Kreatinin-plus-Test zu verwenden. In hämolysierten Proben von Neugeborenen, bei Kindern mit HbF-Konzentrationen $\geq 5\%$ (>100 mg/dl HbF) darf das Kreatinin nicht nach der Jaffe-Methode gemessen werden (Mazzachi et al. 1998). In diesen Fällen sollte der Kreatinin-plus-Test (≤ 600 mg/dl HbF) angewendet werden.

3.2.3 Kreatinin-Clearance (CCR)

Die CCR wurde entsprechend folgender Formel geschätzt:

$\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{UCR} \times \text{V} \times 1,73}{\text{SCR} \times \text{T} \times \text{BSA}}$
<p>UCR = Kreatinin-Konzentration in Urin in [mg/dl] SCR = Kreatinin-Konzentration in Serum in [mg/dl] V = Urinvolumen in [ml] T = Sammelzeit in [min] BSA = Körperoberfläche in [m²] wird aus Nomogramm oder Formel (siehe unten; Abbildung 2) ermittelt 1,73 = Standardkörperoberfläche einer 75 kg schweren Person in [m²]; auf diesen Wert sind die Referenzbereiche bezogen</p>

Gleichung 3: Formel zur Abschätzung des CCR

Testablauf:

1. Entnahme von 2 ml Blut (Serumröhrchen) zur Kreatinin-Bestimmung (aus derselben Probe wurde auch das Serum-CysC bestimmt).
2. Sammeln eines 24-h-Urins. Zuerst wurde die Blase entleert. Dieser Urin wurde noch nicht gesammelt. Von diesem Zeitpunkt an wurde bis zum Morgen des darauffolgenden Tages um die gleiche Zeit (die dann abgegebene Urinmenge wurde eingeschlossen) gesammelt. Durch ausreichendes Trinken bzw. intravenöse Flüssigkeitszufuhr sollte ein Harnfluss von > 1 ml/min. aufrechterhalten werden. Sammelzeiten kürzer als 24 h waren in Einzelfällen möglich, wurden aber weitestgehend vermieden.
3. Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Sammelurin. Hierfür waren in der Regel 5 ml des Sammelharns ohne Zusätze ausreichend.
4. Berechnung des Clearance-Wertes. Dazu mussten neben dem Sammelvolumen auch die Größe und das Körpergewicht des Patienten bekannt sein. Clearance-Resultate wurden auf 1,73 m², der Standardkörperoberfläche

einer 75 kg schweren Person bezogen. Die Körperoberfläche des Patienten wurde anhand seiner Größe und des Gewichtes aus dem Nomogramm (siehe Abbildung 2) entnommen oder nach der Mosteller-Formel (siehe Gleichung 4) berechnet.

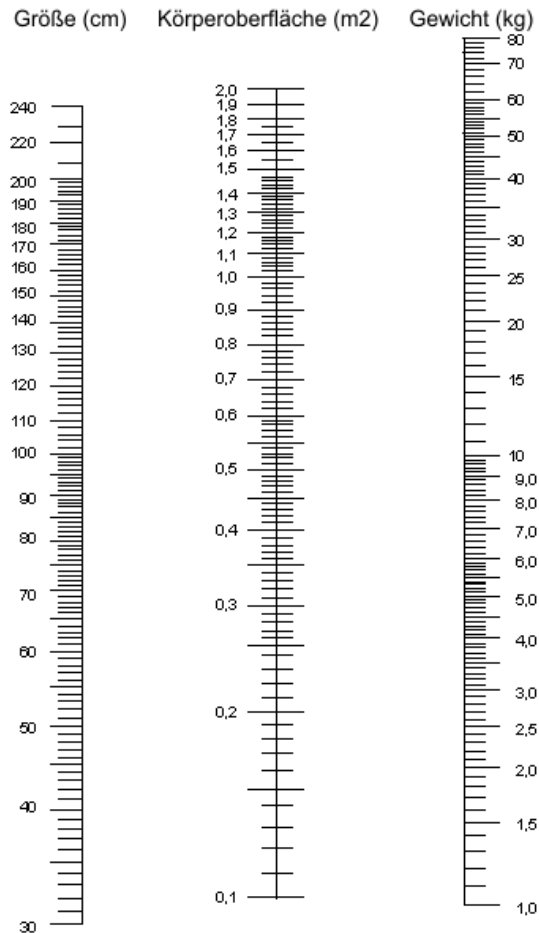


Abbildung: 2 Nomogramm für die Ermittlung der Körperoberfläche aus Körpergröße und Körpergewicht bei Kindern

(http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/24-Nomogramm_KOF_Kinder.htm)

Durch Verbindung von Körpergröße und Körpergewicht mittels eines Lineals kann die jeweilige dazugehörige Körperoberfläche ermittelt werden.

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \sqrt{\frac{\text{Körperlänge [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$$

Gleichung 4: Berechnung der Körperoberfläche

Anschließend erfolgte die Berechnung der Clearance nach der Formel (siehe Gleichung 3).

Untersuchungsmaterial:

Ein ml Serum (entsprechend 2 ml Vollblut), entnommen zu Beginn der Sammelperiode, sowie 5 ml Sammelharn ohne Zusätze (das Volumen sollte vorher gemessen werden).

Bewertung:

Die CCR erlaubt keine exakte Messung der GFR, sondern gibt nur approximativ deren Größenordnung an. Für praktische klinische Belange ist die Bestimmung der endogenen CCR ausreichend, um eine verminderte GFR auch im Kreatinin-blinden Bereich (bei normwertigem SCR-Wert) bis etwa 50 ml/min/1,73 m² zu erfassen (Schirmeister, 1984).

Bei der Beurteilung der CCR muss die Altersabhängigkeit der GFR berücksichtigt werden (siehe Tabelle 3; Watkins und Shock, 1965).

Tabelle 3: Altersabhängige Messung der CCR für Erwachsene

Männer:	
CCR (ml/min.) =	$\frac{0,85 \times (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{SCR (mg/dl)}}$
Frauen:	
CCR (ml/min.) =	$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{SCR (mg/dl)}}$

Die in Tabelle 3 aufgeführten Formeln sind jeweils auf die Standardkörperoberfläche von 1,73 m² (Cockroft und Gault, 1976) korrigiert.

Für Kinder werden die in Tabelle 4 aufgeführten Formeln verwendet.

Tabelle 4: Berechnung der CCR aus dem SCR für Kinder

<p>Kinder ab 1. Lebensjahr (Schwartz et al., 1976b)</p> $\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{Körperlänge (cm)}}{\text{SCR (mg/dl)}}$
<p>Reife Neugeborene und Säuglinge im 1. Lebensjahr (Schwartz et al., 1984)</p> $\text{CCR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,45 \times \text{Körperlänge (cm)}}{\text{SCR (mg/dl)}}$

Die Vollständigkeit einer 24-h-Urinsammlung kann überschlagmäßig nach der ausgeschiedenen Kreatinin-Menge beurteilt werden. Für Kinder erfolgt die Berechnung nach Gleichung 5 (Siersbaek-Nielsen et al., 1971).

$$\text{mg/kg/24 h} = 15,4 + (0,46 \times \text{Lebensalter in Jahren})$$

Gleichung 5: Bestimmung der Kreatinin-Menge

Hinweise und Störungen Bestimmungsmethode

Bei einer 24-h-Harnsammlung korreliert die CCR besser mit der Inulin-Clearance als bei kürzeren Sammelperioden. Sammelharn aus Tagesperioden führt gegenüber einem 24-h-Sammelurin zu höheren CCR-Werten (Rapoport und Husdan, 1968).

Einige Autoren fanden, dass bei der Bestimmung des Kreatinins mit der Jaffe-Methode die Abweichungen zwischen CCR und Inulin-Clearance größer sind (Rapoport und Husdan, 1968). Andere Untersuchungen zeigen eine bessere Übereinstimmung beider Methoden zur Bestimmung der Clearance, wenn Kreatinin enzymatisch bestimmt wird (Müller et al., 1985).

Die häufigsten Fehler bei der Ermittlung der endogenen CCR sind eine ungenügende Blasenentleerung und eine unvollständige Sammlung des Urins. Oft wird der erste Urin bereits in das Sammelgefäß gegeben (anstatt verworfen). Weiter kommt es zu Urinverlusten durch unwillkürlichen Harnabgang bei der Defäkation. Gelegentlich wird vergessen, am Ende der Sammelperiode die Harnblase nochmals komplett in das Sammelgefäß zu entleeren. Die Inkontinenz bei kleinen Kindern erschwert ebenso die Urinsammlung. Eine exakte Instruktion der Patienten bzw. ihrer Eltern über den genauen Ablauf des Harnsammelns ist unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer CCR.

Referenzbereich

Die CCR unterliegt diurnalen Schwankungen. Die niedrigsten Werte finden sich in der Nacht während des Schlafes. Tabelle 5 bietet eine Übersicht über CCR-Referenzwerte.

Tabelle 5: CCR-Normwerte für verschiedene Altersgruppen

Alter	Normal	Abnormal
< 1 Jahr	≥ 64 ml/min	< 64 ml/min
1–13 Junge	≥ 120 ml/min	< 120 ml/min
Jungen 14–18 Jahre	≥ 97 ml/min	< 97 ml/min
Mädchen 14–18 Jahre	≥ 88 ml/min	< 88 ml/min

In Tabelle 6 werden die jeweiligen Normwerte für SCR, CCR und CysC noch einmal nach Alter und Geschlecht zusammen aufgeführt (Randers und Erlandsen, 1999; Khyse-Andersen et al., 1994, Stickle et al., 1998).

Tabelle 6: Altersabhängige Normwerte für Serum-Kreatinin (SCR), Kreatinin-Clearance (CCR) und Serum-Cystatin C (CysC)

Alter/ Geschlecht	CCR (ml/min)	SCR (mg/dl)	CysC (mg/l)*
1–12 Monate	< 64	> 0,4	> 0,73–1,17
1–13 Jahre	< 120	> 0,9	> 0,51–0,95
Jungen 14–18 Jahre	< 97	> 0,9	> 0,51–0,95
Mädchen 14–18 Jahre	< 88	> 0,9	> 0,51–0,95

(Randers und Erlandsen, 1999; Khyse-Andersen et al., 1994, Stickle et al., 1998)

3.3 Statistik

Zur Analyse der diagnostischen Messmethoden wurden folgende Parameter bestimmt:

Sensitivität: Anteil der im Testverfahren korrekt erkannten pathologischen Konzentrationen (Quotient aus richtig positiven und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen)

Spezifität: Anteil der im Testverfahren korrekt erkannten normalen Konzentrationen (Quotient aus richtig negativen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen)

positiver prädiktiver Wert (PPV): Quotient aus der Anzahl der richtig positiven und der Summe aus richtig positiven und falsch positiven Testergebnissen

negativer prädiktiver Wert (NPV) Quotient aus der Anzahl der richtig negativen und der Summe aus richtig negativen und falsch negativen Testergebnissen

Die **Präzision** ist das Kriterium der Qualität des Messverfahrens und lässt sich durch die Angabe der signifikanten Ziffern mitteilen.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde verwendet, um die Korrelation zwischen CCR und den verschiedenen Parametern zu beurteilen. Zur Bestimmung des Unterschiedes zwischen Konzentrationen von SCR und CysC und den verschiedenen Parametern von GFR zwischen Kindern mit der CCR wurde der T-Test benutzt. Der diagnostische Wert von SCR, CysC und der verschiedenen Formeln wurde mit Hilfe von ROC (*receiver operating characteristics*) bestimmt. Nicht-parametrische ROC-Kurven wurden durch Berechnen der Sensitivität gegen die Spezifität generiert. Der Bereich unter der Kurve (engl. *area under the curve*, AUC) wurde als Maß der diagnostischen Effizienz eines Tests verwendet. Die Analysen wurden mit der SAS-Software ausgeführt. Alle p-Werte waren zweiseitig. Ein Wert p kleiner als 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Die Statistik wurde durch Herrn P. Maisonneuve durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

4.4.1 Diagnosen

Die Diagnosen waren in 43,8 % der Fälle (n=35) eine Akute Lymphatische Leukämie (ALL) oder ein T-Zell-Lymphom, in 7,5 % der Fälle (n=6) eine Akute Myeloische Leukämie (AML), in 3,7 % der Fälle (n=3) ein B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und in 6,2 % der Fälle (n=5) ein Myelodysplastisches und andere myeloproliferative Erkrankungen).

Außerdem kamen lymphohistiozytäre Erkrankungen und Malignes Gliom in jeweils 2,5 % der Fälle (n=2) vor. Dazu lagen 2 Fälle (2,5%) eines Hodgkin Lymphoms vor. 7,5 % der Fälle (n=6) waren von einem Keimzelltumor betroffen.

Bei 21,2 % der Fälle (n=17) handelte es sich um Solide Tumore. Ein Severe combined immunodeficiency-Syndrom (SCID) sowie Fanconi-Anämie kamen mit jeweils 1,2 % der Fälle (n=1) selten vor.

Eine detaillierte Übersicht über die verschiedenen Diagnosen bietet nachstehende Tabelle 7.

Tabelle 7: Diagnosen (n=80)

Diagnose-Gruppe	Häufigkeit	Anteil	Diagnose
Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und T-Zell-Lymphom	35	43,8	B-Vorläufer ALL (n=23) T- Vorläufer ALL (n=1) T-Vorläufer Lymphom(n=3)
Akute myeloische Leukämie (AML)	6	7,5	AML (n=6)
Hodgkin Lymphom	2	2,5	Morbus Hogkin (n=2)
Malignes Gliom	2	2,5	Anaplastisches Astrozytom (n=1), Gliom (n=1)
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL)	3	3,7	B-Zell-Lymphom (n=2), Burkitt-Lymphom (n=1)
Myelodysplastische und andere myeloproliferative Erkrankungen	5	6,2	CML (Chronische myeloische Leukämie, n=1), JMML (juvenile myelomonozytäre Leukämie, n=1), MDS (Myelodysplastisches Syndrom, n=3)
Keimzelltumore	6	7,5	Embryonales Karzinom (n=1), Germinom/Dottersacktumor (n=1), Granulosazelltumor (n=2), Teratom (n=2)
Lymphohistiozytäre Erkrankungen	2	2,5	Langerhansszellhistiozytose (n=2)
Sonstige solide Tumore	17	21,2	Nephroblastom (Wilmstumor) (n=2) Ewing Sarkom (n=3) Chondrosarkom (n=1) Neuroblastom (n=9) Osteosarkom (n=2)
Sonstige hämatologische /immunologische Erkrankungen	2	2,5	Fanconi-Anämie (n=1) Server combined immunodeficiency
Gesamt	80	100	

4.1.2 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei einem Teil der Patienten (n=29; 36,3 % des Gesamtkollektivs) erfolgte eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Die Grunderkrankungen, die zu dieser Therapie führten, waren in 31,03 % der Fälle (n=9) ALL sowie in 10,35 % der Fälle eine AML (n=3). Bei 34 % (n=10) der HSZT litten die Patienten unter soliden Tumoren (Neuroblastom (n=7); Ewingsarkom (n=3)). Bei vier Fällen (13,9 %) war ein MDS, eine CML oder eine JMML diagnostiziert worden. Auch bei den Patienten mit SCID und Fanconi-Anämie (6,9%) wurde eine allogene HSZT durchgeführt. Tabelle 8 bietet eine Übersicht über die detaillierten Diagnosen, die zu einer HSZT führten.

Tabelle 8: Häufigkeit hämatopoetischer Stammzelltransplantationen in Abhängigkeit von der Diagnose

Diagnose-Gruppe	Häufigkeit	Anteil [%]	Diagnose
Akute Lymphatische Leukämie (ALL)	9	31,03	ALL (n=9)
Akute myeloische Leukämie (AML)	3	10,35	AML (n=3)
Solide Tumore	10	34,5	Ewing-Sarkom (n=3; 10,35 %), Neuroblastom (n=7; 24,15 %)
Hodgkin-Lymphome	1	3,45	Morbus Hodgkin (n=1)
Myelodysplastische und sonstige myeloproliferative Erkrankungen	4	13,8	CML (Chronische myeloische Leukämie, n=1), JMML (juvenile myelomonozytäre Leukämie, n=1), MDS (Myelodysplastisches Syndrom, n=2)
Nichtonkologische Diagnosen	2	6,9	<i>Severe combined immunodeficiency</i> (SCID) (n=1), Fanconi-Anämie (n=1)
Gesamt	29	100	

Bei der überwiegenden Mehrzahl der HSZT handelte es sich um allogene HSZT (n=18; 62 %). Autologe HSZT wurden nur in elf Fällen (38 %) durchgeführt. Die Aufteilung der HSZT in allogene und autologe Eingriffe nach Diagnosen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Häufigkeit allogener und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantationen nach Diagnosen

Diagnose-Gruppe	Häufigkeit	Autologe HSZT	Allogene HSZT
Akute Lymphatische Leukämien (ALL)	9		ALL (n=9)
Akute myeloische Leukämien (AML)	3		AML (n=3),
Solide Tumore	10	Ewing-Sarkom (n=3), Neuroblastom (n=7)	
Hodgkin-Lymphome	1	Morbus Hodgkin (n=1)	
Myelo-dysplastische und myeloproliferative Erkrankungen	4		CML (Chronische myeloische Leukämie, n=1), JMML (juvenile myelomonozytäre Leukämie, n=1), MDS (Myelo-dysplastisches Syndrom, n=2)
Nicht-onkologische Diagnosen	2		<i>Severe combined immunodeficiency</i> (SCID) (n=1), Fanconi-Anämie (n=1)
Gesamt	29	11 (37,93 %)	18 (62,06 %)

4.1.3 Altersverteilung der Studienteilnehmer

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Nierenfunktionsuntersuchung betrug 8,24 Jahre (Spanne 0,17–17,9 Jahre). Der Medianwert lag bei 8,6 Jahren. Eine Übersicht über die Altersverteilung der Studienteilnehmer gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Altersverteilung der Studienpopulation

Altersgruppe	Häufigkeit	Anteil an der Gesamtpopulation [%]
0–11 Monate	5	6,3
1–2 Jahre	9	11,3
2–4 Jahre	14	17,5
5–9 Jahre	24	30,0
10–14 Jahre	16	20,0
15–17 Jahre	10	12,5
18 Jahre und älter	2	2,5
Gesamt	80	100

Die Altersverteilung ist in Abbildung 3 noch einmal graphisch dargestellt.

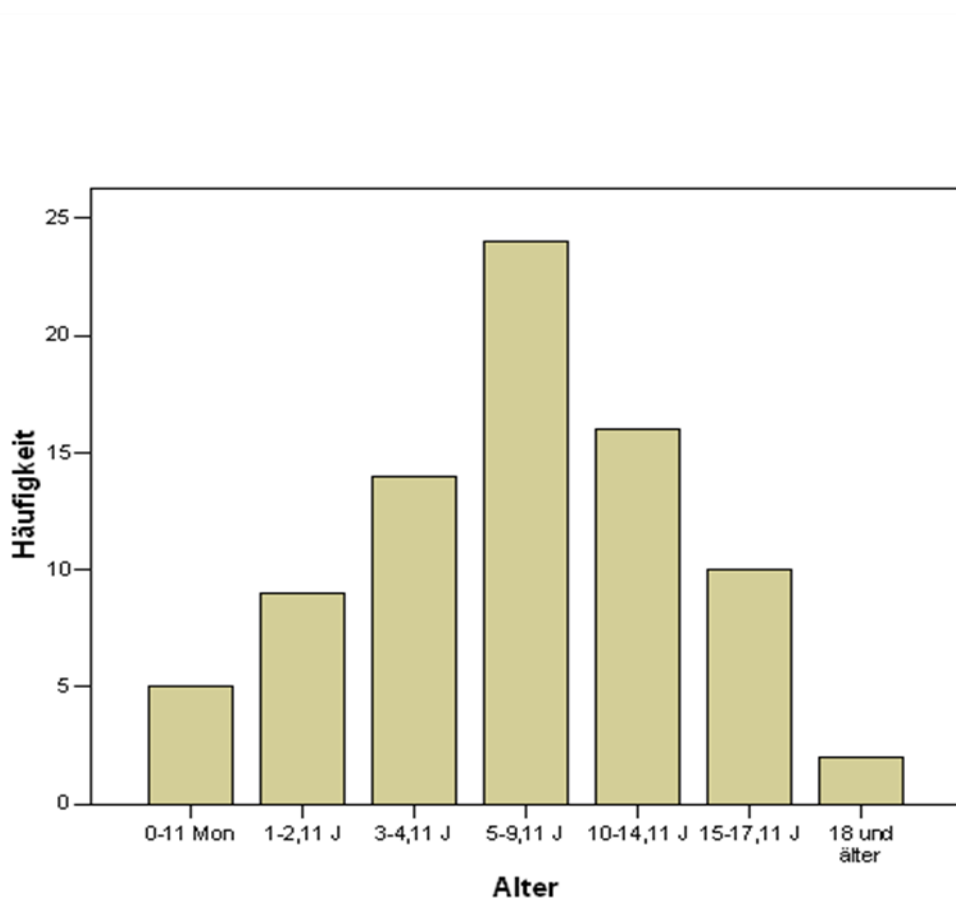


Abbildung 3: Altersverteilung der Studienpopulation

Die Altersverteilung der Studienteilnehmer mit einer HSZT ist in Abbildung 4 dargestellt.

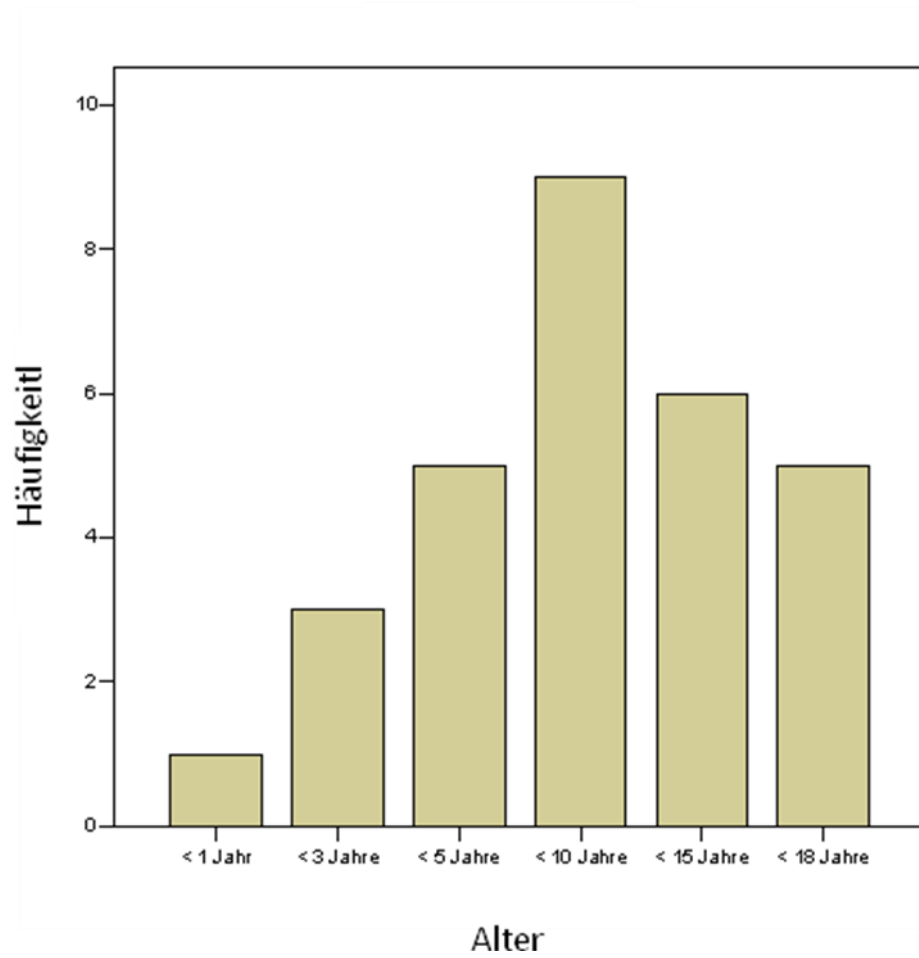


Abbildung 4: Altersverteilung von Studienteilnehmer mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die Altersverteilung der Studienteilnehmer in Abhängigkeit vom Geschlecht ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Altersstruktur der Studienpopulation nach Geschlecht

Altersgruppe	Gesamtanzahl	Jungen	Mädchen
< 1 Jahr	5 (6,25 %)	3 (6,7 %)	2 (5,7 %)
< 3 Jahre	9 (11,25 %)	3 (6,7 %)	6 (14,3 %)
<5 Jahre	14 (17,5 %)	6 (13,3 %)	8 (22,9 %)
<10 Jahre	24 (30 %)	15 (33,3 %)	9 (25,7 %)
< 15 Jahre	16 (20 %)	13 (28,8 %)	3 (8,6 %)
< 18 Jahre	10 (12,5 %)	5 (11,1 %)	5 (14,3 %)
18 Jahre und älter	2 (2,5 %)	-	2 (5,7 %)
Gesamt	80 (100 %)	45 (100 %)	35 (100 %)

Angegeben sind absolute Zahlen und Anteile in %

4.2 Nierenfunktionsuntersuchungen

4.2.1 Korrelationsanalyse der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion

Bei der Bewertung der Nierenfunktion (normal/reduziert) wurden die altersabhängigen Normwerte aus Tabelle 6 (siehe Kapitel 3.2.3) zugrunde gelegt. Der Mittelwert der gemessenen CysC-Konzentrationen bei allen Studienteilnehmern betrug 0,882 mg/dl. Minimal wurden 0,5 mg/dl und maximal 1,9 mg/dl gemessen.

Eine reduzierte CCR wurde bei 31 (39 %) Kindern gefunden, damit hatten 49 Kinder (61 %) eine CCR innerhalb des Normbereichs. Der Anteil von Jungen und Mädchen mit eingeschränkter Nierenfunktion betrug 36 % respektive 43 %. Dieser Anteil war nicht signifikant unterschiedlich. Auch das Alter korrelierte nicht signifikant mit der CCR (siehe Tabelle 12).

CysC, SCR und alle untersuchten Gleichungen zur Bestimmung von GFR korrelierten signifikant mit den korrespondierenden CCR-Werten. Kinder mit verminderter CCR hatten signifikant höhere SCR- ($p = 0,027$) und CysC-Werte ($p = 0,002$) sowie niedrigere Werte bei der Berechnung der GFR mit Hilfe der verschiedenen Formeln als Kinder mit normalem CCR. Alle Formeln (Schwartz, Counahan-Barratt, Shull, Traub) zeigten Korrelationen mit p -Werten $< 0,001$. Die GFR-Werte, die mit der Formel nach Ghazali ermittelt wurden, korrelierten ebenfalls signifikant mit den CCR-Werten ($p = 0,004$; siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Korrelationsanalyse von Kreatinin-Clearance

	CCR		p
	Normale Nierenfunktion	Reduzierte Nierenfunktion	
Gesamtpopulation	49	31	
Jungen	29	16 (36 %)	ns*
Mädchen	20	15 (43 %)	ns*
	Mittelwert \pm Standardabweichung		p
Alter	8,35 \pm 5,1	8,12 \pm 5,3	ns*
CysC [mg/l]	0,78 \pm 0,18	1,04 \pm 0,40	$p=0,002$
SCR [mg/dl]	0,02 \pm 0,14	0,19 \pm 0,40	$p=0,0270$
Schwartz [ml/min]	174,8 \pm 55,1	125,1 \pm 46,6	$< 0,0001$
Counahan-Barratt [ml/min]	136,7 \pm 43,1	97,8 \pm 36,5	$< 0,0001$
Shull [ml/min]	131,5 \pm 41,1	92,6 \pm 34,2	$< 0,0001$
Traub [ml/min]	152,6 \pm 48,1	109,2 \pm 40,7	$< 0,0001$
Ghazali [ml/min]	160,6 \pm 50,2	119,3 \pm 44,8	0,0004

* ns = nicht signifikant; signifikant wurde akzeptiert ab $p < 0,05$

4.2.2 Prädiktive Werte der Konzentrationsbestimmungen von Kreatinin und Cystatin C im Serum

Tabelle 13 zeigt die prädiktiven Werte der Serumparameter SCR und CysC, bezogen auf die CCR-Werte. In dieser Analyse war die Sensitivität der CysC-Messung mit 39 % deutlich höher als die der SCR-Messung (19 %). Dagegen hatte die SCR eine höhere Spezifität (98 % versus 84 %) und einen besseren PPV (86 % versus 60 %) als die CysC-Messung. Die Präzision beider Parameter befand sich jedoch im gleichen Bereich (67 % versus 66 %, siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Prädiktive Werte der Serum-Kreatinin- (SCR) und Cystatin C (CysC)-Bestimmung auf der Basis der CCR-Bestimmung

		Kreatinin-Clearance (CCR)		Sensitivität = 19 % Spezifität = 98 %
		Normal	Reduziert	
Serum-Kreatinin (SCR)				PPV = 86 % NPV = 66 %
Normal		48	25	Präzision = 67 %
Erhöht*		1	6	
* > 0,4 bei Kinder < 1 Jahr alt oder > 0,9 bei Kinder > 1 Jahr				
		Kreatinin-Clearance (CCR)		Sensitivität = 39% Spezifität = 84%
		Normal	Reduziert	
Cystatin-C (CysC)				PPV = 60% NPV = 68%
Normal		41	19	Präzision = 66%
Erhöht		8	12	
* >1,17 bei Kinder < 1 Jahr oder > 0,9 bei Kinder > 1 Jahr				

(Studienteilnehmer n=80, Altersgruppe 0–18 Jahre)

NPV = negativer prädiktiver Wert, PPV = positiver prädiktiver Wert

4.2.3 Diagnostische Wertigkeit von Kreatinin und Cystatin C im Serum

Die diagnostische Wertigkeit der Serumwerte für CysC und Kreatinin (siehe Abbildung 5) für die Beurteilung der GFR wurde mit Hilfe der ROC-Kurven-Analyse (siehe Kapitel 3.3) durchgeführt. Die diagnostischen Werte von CysC (AUC = 0,673) und SCR (AUC = 0,672) waren vergleichbar.

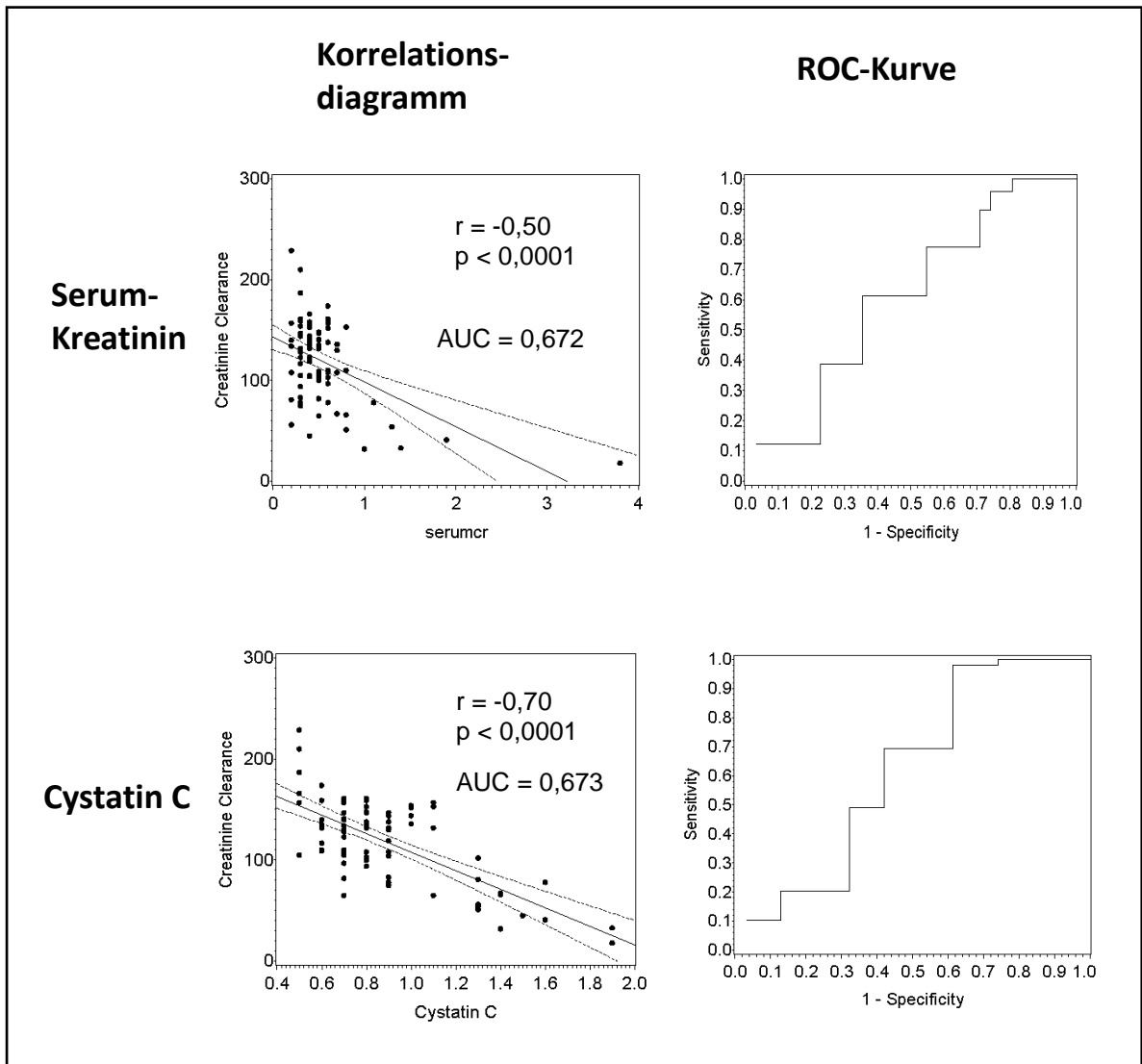


Abbildung 5: Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Serumbestimmung von Kreatinin (SCR) und Cystatin C (CysC) für die GFR

Links: Korrelationsdiagramme zur Berechnung der AUC (*area under the curve*). Die Wertepaare sind als Punkte dargestellt. Die gestrichelten Linien repräsentieren der 95% Konfidenzintervall.

Rechts: ROC-Kurve: Aufgetragen ist die Sensitivität gegen die Spezifität

Die statistischen Kenngrößen zur diagnostischen Wertigkeit der Methoden in Abhängigkeit vom Geschlecht sind in Tabelle 14 gelistet. Die AUC-Werte für Jungen lagen mit 0,706 für SCR und 0,726 für CysC höher als die der Mädchen (SCR: AUC = 0,643; CysC = 0,610).

Tabelle 14: Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Serumbestimmung von Kreatinin (SCR) und Cystatin C (CysC) nach Geschlecht

		Gesamt- kollektiv	Jungen	Mädchen
Serum-Kreatinin (SCR)	R	-0,50	-0,58	-0,37
	AUC	0,672	0,706	0,642
Cystatin C (CysC)	R	-0,70	-0,79	-0,52
	AUC	0,673	0,726	0,610

Kenngrößen: AUC = *area under the curve*; r = Korrelationskoeffizient

4.2.4 Diagnostische Wertigkeit der Berechnungsformeln der GFR

Die diagnostische Wertigkeit der Formeln zur Berechnung der GFR (siehe Tabelle 1 in Kapitel 3.2) war im Vergleich zu der Bestimmung der Serumwerte für CysC und Kreatinin (siehe Abbildung 5 in Kapitel 4.2.3) höher. Zwischen den Formeln bestand nur ein geringer Unterschied: Schwartz Formel AUC = 0,748; Counahan-Barratt AUC = 0,748; Shull AUC = 0,773; Traub AUC = 0,748; Ghazali, AUC = 0,726). Abbildung 6 zeigt das Korrelationsdiagramm und die ROC-Kurve exemplarisch für die Schwartz-Formel.

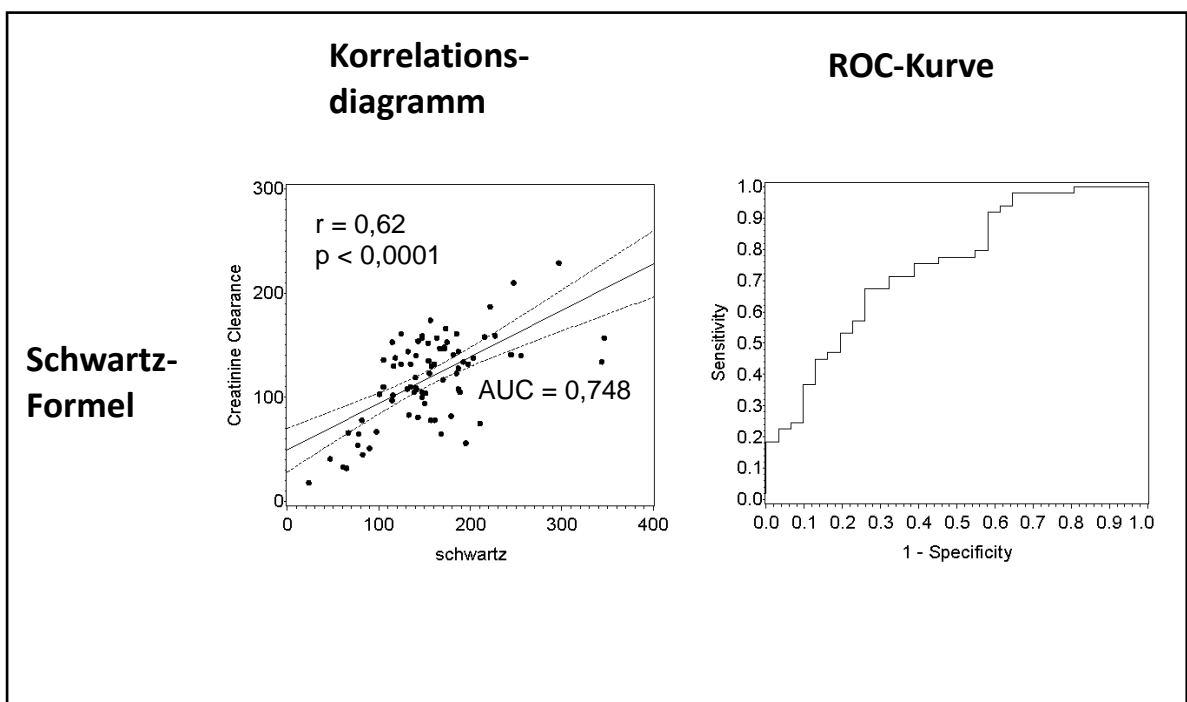


Abbildung 6: Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Schwartz-Formel für die GFR

Links: Korrelationsdiagramme zur Berechnung der AUC (*area under the curve*). Die Wertepaare sind als Punkte dargestellt. Die gestrichelten Linien repräsentieren der 95% Konfidenzintervall.

Rechts: ROC-Kurve: Aufgetragen ist die Sensitivität gegen die Spezifität

Die statistischen Kenngrößen zur diagnostischen Wertigkeit der Schwartz-Formel in Abhängigkeit vom Geschlecht sind in Tabelle 15 gelistet. Der AUC-Wert für Jungen lag mit 0,8,27 höher als der der Mädchen (AUC = 0,638).

Tabelle 15: Analyse der diagnostischen Wertigkeit der Schwartz-Formel nach Geschlecht

		Gesamt- kollektiv	Jungen	Mädchen
Schwartz-Formel	R	0,62	0,72	0,36
	AUC	0,748	0,827	0,638

Kenngrößen: AUC = *area under the curve*; r = Korrelationskoeffizient

4.3 Eignung der GFR-Bestimmungsmethoden für Kinder unter drei Jahren

Da die Überwachung der Nierenfunktion mit Hilfe der CCR bei sehr jungen Kindern besonders schwierig und unpraktisch ist, wurden die diagnostischen Werte der verschiedenen Alternativparameter bei Kindern, die zum Untersuchungszeitpunkt jünger als drei Jahre waren, gesondert ermittelt.

4.3.1 Prädiktive Werte der Konzentrationsbestimmungen von Kreatinin und Cystatin C im Serum

Bei sechs Kindern war das SCR im Normbereich, wobei die CCR pathologische Werte aufwies (falsch positiv). Bei denselben Patienten hingegen waren CysC-Werte in drei Fällen ebenfalls pathologisch erhöht (siehe Tabelle 16). Diese Befunde spiegeln sich in einer deutlich höheren Sensitivität des CysC (50 %) gegenüber dem SCR (0 %) wider. Dagegen lag die Spezifität der Cys-C Bestimmung mit 75 % unter der der SCR-Bestimmung (88 %).

Tabelle 16: Prädiktive Werte der Serum-Kreatinin- (SCR) und Cystatin C (CysC)-Bestimmung auf der Basis der CCR-Bestimmung

		Kreatinin-Clearance (CCR)		
		Normal	Reduziert	
Serum-Kreatinin (SCR)				Sensitivität = 0 % Spezifität = 88 %
Normal	7	6		PPV = 0 % NPV = 54 %
Erhöht*	1	0		Präzision = 50 %
* > 0,4 bei Kinder < 1 Jahr alt oder > 0,9 bei Kinder > 1 Jahr				
		Kreatinin-Clearance (CCR)		
		Normal	Reduziert	
Cystatin-C (CysC)				Sensitivität = 50 % Spezifität = 75 %
Normal	6	3		PPV = 60 % NPV = 67 %
Erhöht	2	3		Präzision = 60 %
* > 1,17 bei Kinder < 1 Jahr oder > 0,9 bei Kinder > 1 Jahr				

(Studienteilnehmer n=14, Altersgruppe 0-3 Jahre)

NPV = negativer prädiktiver Wert, PPV = positiver prädiktiver Wert

4.3.2 Diagnostische Wertigkeit der SCR- und CysC-Bestimmung sowie der Berechnungsformeln der GFR

In der Altersgruppe der unter Dreijährigen betrug die Korrelation zwischen CCR und CysC $r = -0,74$ und die AUC = 0,646. Die entsprechenden Werte für die Korrelation zwischen CCR und SCR lagen bei $r = -0,27$ und AUC = 0,594. Die Korrelationsdaten zwischen CCR mit Schwartz Formel betrug $r = 0,51$ und AUC = 0,563 (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Analyse der diagnostischen Wertigkeit der SCR- und CysC-Bestimmung sowie der Schwartz-Formel in Abhängigkeit vom Alter der Kinder

		Gesamt- kollektiv	Kinder < 3 Jahre	Kinder > 3 Jahre
Serum-Kreatinin (SCR)	R	-0,50	-0,27	-0,61
	AUC	0,672	0,594	0,737
Cystatin C (CysC)	R	-0,70	-0,74	-0,68
	AUC	0,673	0,646	0,676
Schwartz-Formel	R	0,62	0,51	0,65
	AUC	0,748	0,563	0,788

Kenngößen: AUC = *area under the curve*; r = Korrelationskoeffizient

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den diagnostischen Wert von CysC für die Überwachung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen unter onkologischer Behandlung zu untersuchen. Die Einschätzung der Nierenfunktion ist in diesem Kontext essentiell, da gegebenenfalls die Behandlungsmaßnahmen an die aktuelle individuelle Nierenfunktion angepasst werden müssen, um toxische Einflüsse durch die Chemotherapie, aber auch durch eine Begleitmedikation wie Antibiotika so weit wie möglich zu vermeiden. Zur Feststellung einer potenziellen Einschränkung der Nierenfunktion diene in der vorliegenden Arbeit die CCR. Die diagnostische Wertigkeit der CysC-Messung ergab sich aus Korrelation mit den Ergebnissen der CCR. Parallel wurden die diagnostischen Wertigkeiten der SCR sowie verschiedener Formeln zur Abschätzung der GFR (siehe Tabelle 1) in ähnlicher Weise bestimmt.

Die Bestimmung des SCR und der endogenen CCR stellen die am weitesten verbreiteten diagnostischen Methoden zum Nierenfunktionsmonitoring in der kideronkologischen Behandlungsroutine dar. Am häufigsten wird die Bestimmung des SCR für die routinemäßige Überwachung der Nierenfunktion eingesetzt. Diese Methode hat sich klinisch als ein brauchbarer Parameter zur Abschätzung der GFR bewährt. Wenn jedoch eine zuverlässige Einschätzung der GFR absolut erforderlich ist (z.B. vor Gabe von Chemotherapeutika), hat sich die Bestimmung der endogenen CCR aus einem 24-Stunden-Sammelurin als besser geeignet erwiesen (Garnett et al., 1967). In den meisten kideronkologischen Zentren in Deutschland ist es daher beim Nierenfunktionsmonitoring unter Chemotherapie oder nach HSZT gängige klinische Praxis, das SCR routinemäßig zu bestimmen und im Bedarfsfall durch eine Analyse des endogenen CCR zu ergänzen.

Dieses klinische Vorgehen bei der Nierenfunktionsüberwachung weist jedoch einige Limitierungen auf. Das SCR besitzt nur eine geringe diagnostische Sensitivität und Spezifität in Bezug auf eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die GFR kann um 40–50%, in Einzelfällen sogar um bis zu 80% reduziert sein, bevor ein signifikanter Anstieg des SCR detektiert wird (Rodger et al., 1985). Dieses Phänomen ist als „Kreatinin-blinder“ Bereich bekannt (Tøndel et al., 2010) Möglicherweise bietet in diesem Bereich die Bestimmung von CysC einen Vorteil, da bereits eine diskrete Einschränkung der GFR zu einer signifikanten Erhöhung der Serum-CysC-

Konzentration führt (Simonsen et al., 1985; Newman, 2002; Shimizu-Tokiwa et al., 2002). Möglicherweise ist damit CysC ein geeigneter Indikator für subklinische Nierenfunktionsstörungen.

Bei erwachsenen Patienten mit einer aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen eingeschränkten Nierenfunktion, z. B. bei Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Mukoviszidose und kardiovaskulären sowie neuromuskulären Erkrankungen, unterstützen viele Studien die diagnostische Überlegenheit von CysC im Vergleich zum SCR (Viollet et al., 2009; Halacova et al., 2008; Vittinghoff et al. 2005; Christensson et al., 2004; Christensson et al., 2003; Dharnidharka et al., 2002; Grubb 2000; Laterza et al., 2002; Newman et al., 1995; Randers et al., 2000; Fliser und Ritz, 2001; Risch et al., 1999; Hoek et al., 2003; Mussap et al., 2002; Tan et al., 2002; Coll et al., 2000). Auch bei Patienten mit guter Transplantatfunktion nach einer Nierentransplantation wird die Bestimmung der Nierenfunktion durch eine regelmäßige CysC-Kontrolle von zahlreichen Fachleuten empfohlen. Im Vergleich zu den Standardmethoden wird durch die CysC-Bestimmung ein verlässlicheres Monitoring der Nierenfunktion erwartet (Harmoinen et al., 1999; Finney et al., 2000; Risch et al., 2001; Gerbes et al., 2002). In einer groß angelegten Studie mit über 26.000 Schlaganfallpatienten wurde gezeigt, dass die zusätzliche Bestimmung von CysC neben SCR und der Urin-Albumin/Urin-Kreatinin-Ratio die Prognose einer terminalen Nierenerkrankung deutlich verbessert (Peralta et al., 2011). Darüber hinaus erlaubt die CysC-Bestimmung eine genauere Aussage über die Gesamtmortalität, unabhängig von der letztendlichen Todesursache. In einer weiteren Studie mit über 4000 älteren Menschen wurde die Bestimmung von SCR mit CysC hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für die kardiovaskuläre Mortalität verglichen. Höhere CysC-Werte korrelierten mit einer höheren Gesamtmortalität. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim SCR-Wert kein Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko (Schwartz et al., 2005; Vittinghoff et al., 2005).

Parallel zu den vielen Studien, die die diagnostische Wertigkeit von CysC herausstellen, finden einzelne Studien bei erwachsenen Patienten keine signifikanten Vorteile von CysC gegenüber SCR (Chantrel et al., 2000; Schück et al., 2004; Oddo et al., 2001). Besonders bei Patienten mit einer über die Inulin-Clearance gemessenen stark erniedrigten GFR zeigte nicht nur die SCR-, sondern auch die CysC-Bestimmung eine insuffiziente diagnostische Aussagekraft. Diese Befunde werden primär auf nicht-renale Ausscheidungsmechanismen von CysC und SCR zurückgeführt (Horio et al., 2011).

Auch bei Kindern und Jugendlichen wird der diagnostische Stellenwert von CysC beim routinemäßigen Monitoring der Nierenfunktion in den meisten Studien im Vergleich zu SCR besser bewertet (Bouvet et al., 2006; Cordeiro et al., 2008; Narvaez-Sanchez et al., 2008; Zaffanello et al., 2007). Bei pädiatrischen Patienten mit akutem Nierenversagen, akuter Nierentransplantatdysfunktion und chronischer Niereninsuffizienz konnte jedoch keine Überlegenheit der CysC-Messung nachgewiesen werden (Zaffanello et al., 2007).

Wie bei Erwachsenen ist die CysC-Bestimmung auch bei Kindern und Jugendlichen der SCR-Bestimmung überlegen, wenn sie an einer beginnenden Nierenfunktionsstörung leiden und die SCR-Werte und die CCR noch im Normbereich liegen. Bereits eine diskrete Einschränkung der GFR führt zu einer signifikanten Erhöhung der CysC-Konzentration (Stickle et al., 1998; Ylinen et al., 1999; Narvaez-Sanchez et al., 2008; Roos et al., 2007).

Das Spektrum der pädiatrischen Erkrankungen, bei denen die CysC-Messung sich als vorteilhaft für das Routinemonitoring der Nierenfunktion erwiesen hat, erweitert sich ständig. Die CysC-Analyse hat nicht nur für Kinder mit Nierenerkrankungen bzw. im Zustand nach Nierentransplantation, sondern auch beispielsweise für Kinder mit Diabetes mellitus, Mukoviszidose, Mitochondriopathien oder neuromuskulären Erkrankungen eine hohe diagnostische Aussagekraft (Christensson et al., 2003; Dharnidharka et al., 2002; Grubb, 2000; Laterza et al., 2002; Newman et al., 1995; Randers et al., 2000; Fliser und Ritz, 2001; Risch et al., 1999; Harmoinen et al., 1999; Hoek et al., 2003; Mussap et al., 2002; Tan et al., 2002; Coll et al., 2000; Christensson et al., 2004; Halacova et al., 2008; Lee et al., 2009; Viollet et al., 2009)

CysC erweist sich jedoch nicht nur hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft bezüglich der Nierenfunktion der SCR-Messung überlegen, sondern bietet noch weitere Vorteile. Im Vergleich zum SCR bzw. zur endogenen CCR scheint die CysC-Bestimmung deutlich weniger von Einflussfaktoren wie Muskelmasse, Körpermaßen und Geschlecht abhängig zu sein (Sharma et al., 2008; Viollet et al., 2009). Bei einer Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Nierenerkrankungen wurde der CysC- im Vergleich zum SCR-Wert als weniger durch Körpermaße bzw. durch den Body Mass Index (BMI) beeinflussbar nachgewiesen (Sharma et al., 2008). Auch bei Kindern mit einer Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), bei denen eine von der Muskelmasse unabhängige Messung der Nierenfunktion besonders wichtig ist,

zeigt CysC im Vergleich zum SCR eine bessere diagnostische Aussagekraft. Da die SCR-Konzentration direkt von der Muskelmasse abhängig ist, eignet sich die SCR-Bestimmung angesichts der reduzierten Muskelmasse von DMD-Patienten (und anderen Muskeldystrophien) weniger gut zur Beurteilung einer Einschränkung der Nierenfunktion (Viollet et al., 2009).

Auch bei Frühgeborenen mit Niereninsuffizienz hat sich der CysC-Wert zur Überwachung der GFR als äußerst praktisch erwiesen (Finney et al., 2000). Allerdings zeigte sich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zwischen zwölf und 19 Jahren auch für CysC ähnlich wie beim SCR eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit. Darüber hinaus scheint in dieser spezifischen Altersgruppe die ethnische Zugehörigkeit eine gewisse Rolle für die Höhe des CysC-Wertes zu spielen (Groesbeck et al., 2008).

Zur Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft der Nierenfunktionsmessung mit SCR wurde in der Vergangenheit versucht, etwaige Unterschiede in einzelnen Personengruppen mit Hilfe von Näherungsformeln für die GFR besser zu erfassen und letztendlich effektiver zu kompensieren (siehe Tabelle 1, Kapitel 3.2). In diese Näherungsformeln flossen neben dem Alter und dem Geschlecht auch andere Parameter wie Körpergröße und Körpergewicht ein. In der vorliegenden Arbeit wurden folgende auf der SCR-Bestimmung basierende Näherungsformeln zur Abschätzung der GFR hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft analysiert: Counahan-Barratt, Ghazali-Barratt, Schwartz, Shull, Traub. (Schwartz et al., 1976 b; Garnett et al., 1967; Counahan et al., 1976; Shull et al., 1978; Ghazali und Barratt, 1974; Traub und Johnson, 1980).

Mittlerweile wurden auch Näherungsformeln zur Abschätzung der GFR bzw. der Nierenfunktion auf Basis von CysC statt SCR entwickelt (Larsson et al., 2004; Andersen et al., 2009). In den meisten Studien zeigte sich eine diagnostische Überlegenheit von CysC und CysC-basierten Formeln im Vergleich zu SCR und SCR-basierten Formeln (Andersen et al., 2009).

In einer Studie wurde die Nierenfunktion von Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose unter Therapie mit dem potentiell nephrotoxischen Antibiotikum Amikacin untersucht. Die GFR wurde vor und nach Amikacin-Therapie über die SCR nach der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft und Gault, 1976) und über CysC nach der Grubb-Formel (Grubb, 1992) näherungsweise bestimmt. Die SCR- und SCR-basierten GFR-

Werte zeigten keine Einschränkung der Nierenfunktion durch die Amikacin-Behandlung. Dagegen erhöhte sich der CysC- und sank der Cys-C-basierte GFR-Wert signifikant nach Amikacin-Behandlung (Halacova et al., 2008).

Eine andere Studie versuchte die GFR-Näherungsformel für Kinder und Jugendliche mit chronischer Nierenerkrankung zu verbessern, indem sie nicht nur die SCR- oder CysC-Werte berücksichtigte, sondern auch die Körpergröße, den Serum-Harnstoff (BUN) und das Geschlecht mit einbezog (Schwartz et al., 2009).

Die Gleichung, die am besten mit der errechneten GFR aus der verwendeten Iohexol-GFR korrelierte, lautet:

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 39,1 \times (\text{Körpergröße [m] / SCR [mg/dl]})^{0,516} \times (1,8/\text{CysC [mg/L]})^{0,294} \times (30/\text{BUN [mg/dl]})^{0,169} \times \text{Geschlechtfaktor } 1,099^{(\text{männlich})} \times (\text{Körpergröße [m]/1,4})^{0,188}$$

Gleichung 6: (Schwartz et al., 2009).

In den letzten Jahren wurden auch im Bereich der Kinderonkologie vermehrt Studien zur diagnostischen Bedeutung von CysC für das Nierenfunktionsmonitoring unter und nach Chemotherapie veröffentlicht (Perrone et al., 1992; Fliser und Ritz, 2001; Harmoinen et al., 1999; Hoek et al., 2003; Bardi et al., 2004; Aydin et al., 2010; Stefanowitz et al., 2012; Koksäl et al., 2011; Blufpand et al., 2011).

In der vorliegenden Studie (siehe auch Lankisch et al., 2006) wurde zum ersten Mal CysC und SCR sowie verschiedene (auf SCR) bezogene Näherungsformeln zur Abschätzung der Nierenfunktion hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft bei kinderonkologischen Patienten miteinander verglichen. Anders als vorangegangene Studien diente die per Sammelurin bestimmte endogene CCR als Bezugsgröße. Bardi et al., (2004) konnten zwar nachweisen, dass bei kinderonkologischen Patienten CysC nach Gabe der direkt tubulotoxischen Chemotherapeutika Cisplatin, Methotrexat, Cyclophosphamid und Ifosfamid signifikant ansteigt und mit dem SCR und der nach der Näherungsformel nach Counahan-Barratt berechneten GFR korreliert, allerdings fehlte der Vergleich mit einem Standard, der eine Abschätzung der GFR erlaubte. Damit war es den Autoren nicht möglich zu evaluieren, ob sich die Bestimmung von SCR- und CysC- zum routinemäßigen Nierenfunktionsmonitoring bei kinderonkologischen Patienten eignet.

In der vorliegenden Studie (siehe auch Lankisch et al., 2006) korrelierte bei dem untersuchten Gesamtkollektiv CysC sowohl mit dem SCR als auch mit den verschiedenen (auf SCR basierenden) GFR-Näherungsformeln. Dagegen zeigte sich sowohl für CysC als auch für SCR nur eine mäßige Übereinstimmung mit der CCR, die in deutschen kinderonkologischen Zentren als Standard zur Abschätzung der Nierenfunktion vor nephrotoxischer Chemotherapie weit verbreitet ist. Die Sensitivität, Veränderungen der CCR widerzuspiegeln, war für beide Parameter eher gering, wenn auch die Sensitivität bei CysC (39 %) geringfügig höher lag als bei SCR (19%). Interessanterweise belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die verwendeten GFR-Näherungsformeln eine bessere Korrelation mit der CCR aufweisen als CysC- und SCR-Bestimmungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Martini et al. (2003) für nicht-onkologische pädiatrische Patienten. Die Autoren sprachen daraufhin die Empfehlung aus, dass bei einer fehlenden Option zu einer CCR oder zu einer anderen anerkannten Möglichkeit zur Bestimmung der GFR die Anwendung einer GFR-Näherungsformel zur Bestimmung der Nierenfunktion einer alleinigen CysC- oder SCR-Messung vorzuziehen ist.

Interessant wäre es, in diesem Kontext zu überprüfen, wie gut die neueren, auf CysC-Messungen basierenden GFR-Näherungsformeln (Schwartz et al., 2009; Larsson et al., 2004; Grubb et al., 2005; Andersen et al., 2009) im Vergleich zu den auf SCR-Analysen basierenden GFR-Näherungsformeln mit der CCR korrelieren. Zwei weitere Studien kamen bei einer ähnlichen Fragestellung mit pädiatrischen Patienten unter bzw. nach Chemotherapie zu unterschiedlichen Ergebnissen. Aydin et al. (2010) konnten bei pädiatrischen Patienten, die sich vor einer geplanten allogenen HSZT befanden, unter Chemotherapie mit CysC-basierten GFR-Näherungsformeln anders als bei pädiatrischen Patienten ohne Chemotherapie keine ausreichend gute Korrelation mit der per ^{99m}Tc-DTPA bestimmten GFR nachweisen. Die Autoren folgerten, dass CysC-basierte GFR-Näherungsformeln bei Kindern unter Chemotherapie keine ausreichende diagnostische Wertigkeit für eine GFR-Bestimmung besitzen. Blufpand et al. (2011) berichteten dagegen, dass bei pädiatrischen Patienten unter Chemotherapie die CysC-basierte GFR-Näherungsformel in der Lage war, bereits milde Nierenfunktionseinschränkungen, die über eine Bestimmung der als diagnostischen Goldstandard eingesetzten Inulin-Clearance auffielen, zu detektieren, und hierbei den SCR-basierten GFR-Näherungsformeln überlegen war.

Trotz dieser Weiterentwicklungen besitzen die Ergebnisse der vorliegenden Studie (Lankisch et al., 2006) immer noch eine große potentielle Bedeutung für die Diagnostik von Einschränkungen der Nierenfunktion bei sehr jungen Kindern (unter 3 Jahren) unter Chemotherapie. Die Überwachung der Nierenfunktion unter Chemotherapie mit Hilfe der CCR ist in dieser Patientengruppe besonders schwierig und unpraktisch. Generell ist es bei sehr jungen Kindern oft schwierig, eine zuverlässige Sammelurinprobe zu gewinnen. Der unwillkürliche Urinverlust bei einer oft noch zumindest partiell bestehenden Inkontinenz oder auch während der Defäkation macht eine korrekte Urinsammlung unmöglich. Besonders unter Chemotherapie wird das Problem der Urinsammlung durch die die Chemotherapiegabe begleitende intravenöse Hyperhydratation sowie auch häufig durch eine Windeldermatitis, die das Anbringen von Urinbeutel erschwert, verstärkt. Derzeit fehlt eine verlässliche Messmethode zum Nierenfunktionsmonitoring unter Chemotherapie bei sehr jungen Kindern, die ohne aufwendiges Urinsammeln oder invasive nuklearmedizinische Techniken die gewünschte diagnostische Aussagekraft zuverlässig erbringt.

In der vorliegenden Promotionsschrift (siehe auch Lankisch et al., 2006) wurde daher die diagnostische Wertigkeit von CysC, SCR und SCR-basierten GFR-Näherungsformeln in Bezug zur CCR auch bei der Subgruppe von kideronkologischen Patienten mit einem Alter von unter drei Jahren untersucht. In dieser Subgruppe zeigte die Bestimmung des CysC eine deutlich bessere Korrelation mit der CCR als die SCR-Analyse und alle SCR-basierten GFR-Näherungsformeln.

Bei sechs sehr jungen Kindern war die CCR deutlich erniedrigt. Diese Nierenfunktionsstörung konnte in keinem Fall durch eine SCR-Messung detektiert werden (Sensitivität = 0 %), alle SCR-Werte dieser Patienten lagen innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs. Die CysC-Werte waren dagegen bei drei der sechs Patienten erhöht. Die daraus resultierende Sensitivität für die Detektion einer Nierenfunktionsstörung ist mit 50 % immer noch sehr gering. Allerdings ist die CysC-der SCR-Bestimmung deutlich überlegen. Bei einer Kontrolle der Patienten mit dem am häufigsten in der klinischen Praxis zum einfachen und nicht-invasiven Nierenfunktionsmonitoring eingesetzten Laborparameter SCR wäre die Dysfunktion bei keinem der sechs Patienten aufgefallen.

Die Anzahl der aktuell untersuchten Patienten unter drei Jahren ist mit $n = 15$ sicherlich klein. Die präsentierten Ergebnisse legen jedoch nahe, die diagnostische Wertigkeit von CysC im Vergleich zum SCR besonders bei sehr jungen Kindern in einer

größeren Studie oder auch durch eine Metaanalyse zu überprüfen. Eine Evaluation der vorliegenden Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv ist zwingende Voraussetzung, um die CysC-Bestimmung bei sehr kleinen Kindern unter Chemotherapie als Routineparameter für das Nierenfunktionsmonitoring zu etablieren.

Insgesamt bleibt aber als Ergebnis der aktuellen Studie festzuhalten, dass weder die CysC- noch die SCR-Bestimmung oder die von einer SCR-Messung abgeleiteten GFR-Näherungsformeln derzeit in der Lage sind, die CCR in Bezug auf ihre diagnostische Wertigkeit und Aussagekraft für das Nierenfunktionsmonitoring bei kinderonkologischen Patienten aller Altersgruppen unter Chemotherapie abzulösen. Bei dieser speziellen Patientengruppe, die sich von nicht-onkologischen Kindern nach aktueller Datenlage signifikant unterscheidet (Aydin et al., 2010; Blufpand et al., 2011), ist die CCR verglichen mit der SCR- und CysC-Bestimmung bzw. mit SCR-basierten GFR-Näherungsformeln für die genaue Einschätzung der Nierenfunktion immer noch die deutlich sichere Methode. Gerade bei sehr jungen Kindern könnte aber eine CysC-Bestimmung in Zukunft durchaus das SCR-Monitoring ersetzen. Dieses nicht-invasive Verfahren eignet sich möglicherweise als Routineverlaufparameter, so dass die genaueren diagnostischen Methoden der GFR-Bewertung wie die CCR in größeren Intervallen eingesetzt werden können. Dazu passt, dass die quantitative Bestimmung von CysC ab Januar 2008 eine EBM-(Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Leistung darstellt. Der Test ist danach eine Überweisungsleistung, die nach Ziffer 32463 abgerechnet und derzeit mit 9,70 € bewertet wird. Die entsprechende Legende des EBM lautet: Quantitative Bestimmung von CysC bei einer GFR von 40 bis 80 ml/min/1,73 m² (berechnet nach MDRD-(Modifikation of Diet in Renal Disease)-Formel) sowie in begründeten Einzelfällen bei Sammelschwierigkeiten.

6 Zusammenfassung

Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen unter Chemotherapie von entscheidender Bedeutung, um optimale Behandlungsmaßnahmen zu treffen und eine unnötig hohe Toxizität durch die Chemotherapie zu vermeiden. Zurzeit stellt eine Kombination aus routinemäßiger Bestimmung des Serum-Kreatinins (SCR) und einer bedarfsgesteuerten Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance (CCR) in den meisten kideronkologischen Zentren die gängige klinische Praxis des Nierenfunktionsmonitorings unter Chemotherapie dar. Dieses verbreitete klinische Vorgehen zur Nierenfunktionsüberwachung weist gewisse Limitationen auf. Das SCR besitzt nur eine relativ geringe diagnostische Sensitivität und Spezifität in Bezug auf eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die Berechnung der CCR ist aber aufgrund des Zeitaufwandes einer 24-stündigen Sammelperiode und der möglichen Urinsammelfehler besonders bei sehr jungen Kindern nur eingeschränkt nutzbar.

Die vorliegende Studie sollte die Eignung des Cystatin C-(CysC)-Serumwertes als mögliche alternative Messmethode zur Überwachung der Nierenfunktion bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen untersuchen. Dabei sollte besonders auch evaluiert werden, ob CysC zum Nierenfunktionsmonitoring bei sehr jungen Kindern (< 3 Jahre) eingesetzt werden kann, bei denen eine zuverlässige Urinsammlung äußerst schwierig ist.

In die Studie wurden 80 pädiatrische onkologischen Patienten (0,17–17,9 Jahre) unter/nach Chemotherapie eingeschlossen. Davon bildeten 15 Patienten die Subgruppe der unter Dreijährigen. Die diagnostische Wertigkeit von CysC, SCR und von verschiedenen Näherungsformeln (Counahan-Barratt, Ghazali-Barratt, Schwartz, Shull, Traub) zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde durch einen Vergleich der Ergebnisse mit CCR-Messungen beurteilt.

Die Ergebnisse der CysC- und SCR-Messungen korrelierten untereinander und auch mit denen der verwendeten (auf SCR basierenden) GFR-Näherungsformeln. Sowohl die CysC- als auch die SCR-Messungen stimmten nur mäßig mit den CCR-Daten überein. Beide Serumparameter spiegelten Veränderungen der CCR nur im geringen Ausmaß wieder. Die Sensitivität war bei CysC (39 %) aber geringfügig höher als bei SCR (19 %).

In der Subgruppe der unter Dreijährigen betrug die Sensitivität für CysC 50 %. Drei von sechs Kindern mit einem erniedrigten CCR-Wert zeigten parallel einen erhöhten CysC-Wert. In keinem Fall konnten erhöhte SCR-Werte festgestellt werden (Sensitivität = 0 %). CysC-Messungen korrelierten bei den unter Dreijährigen deutlich besser ($r = -0,74$) als SCR-Bestimmungen ($r = -0,27$) und SCR-basierte GFR-Näherungsformeln.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie belegen, dass aufgrund der fehlenden diagnostischen Wertigkeit weder CysC noch SCR oder die von SCR-abgeleiteten GFR-Näherungsformeln geeignet sind, die CCR als Methode des Nierenfunktionsmonitorings bei kideronkologischen Patienten aller Altersgruppen unter Chemotherapie zuverlässig abzulösen. Bei sehr jungen Kindern könnte aber CysC in Zukunft durchaus das SCR-Monitoring ersetzen, um als Routineverlaufparameter die Anzahl der notwendigen CCR-Untersuchungen zu minimieren.

Vor dem routinemäßigen Einsatz von CysC für das Nierenfunktionsmonitoring bei sehr jungen Kindern unter Chemotherapie sollten die Befunde der vorliegenden Studie allerdings unbedingt noch in größeren Studien evaluiert werden.

7 Literaturverzeichnis

Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J (2009) Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 5: 929-941.

Aydin Tezcan G, Güngör O, Cengiz AK, Hazar V, Akman S, Güven AG, Yeşilipek A, Akbaş H, Güngör F (2010) Can serum cystatin C reflect the glomerular filtration rate accurately in pediatric patients under chemotherapeutic treatment? A comparative study with Tc-99m DTPA two-plasma sample method. *Nucl Med Commun* 31: 301-306.

Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, Kiss C (2004) Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 43: 668-673.

Bartels H, Böhmer M, Heierli C (1972) Serum creatinine determination without protein precipitation *Clin Chim Acta* 37: 193-197.

Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-van Meeteren AY, van Wijk JA, Kaspers GJ, Bökenkamp A (2011) Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 57: 262-267.

Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J (1998) CysC – A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 101: 875-881.

Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E (2006) GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 21: 1299-1306.

Bubeck B, Brandau W, Eisenhut M, Weidenhammer K, Georgi P (1987) The tubular extraction rate (TER) of Tc99m MAG-3: A new quantitative parameter of renal function. *Nuc Compact* 18: 260-267.

Bubeck B (1992) Plasma concentrations under consideration of body dimensions: a general requirement for single-sample clearance determinations. *J Nucl Med* 33: 629-630.

Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M (1999) Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 16: 287-295.

Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T (2000) Comparison of cystatin C versus creatinine clearance for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 54: 374-381.

Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H (2003) Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol* 94: 19-27.

Christensson AG, Grubb AO, Nilsson J-A, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G (2004) Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but severe diabetic nephropathy. *J Intern Med* 256: 510-518.

Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41.

Cordeiro VF, Pinheiro DC, Silva GB Jr, Lima JW, Mota RM, Libório AB, Daher EF (2008) Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimation of glomerular filtration rate in children. *Clin Chim Acta* 391: 46-50.

Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A (2000) Serum cystatin as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 36: 29-34.

Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM (1976) Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51: 875-878.

Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Lehrnbecher T (2003) Analysis of Causes of Death during Intensive Chemotherapy According to Treatment Protocol AML-BFM 93. *Klin Padiatr* 215: 151-158.

Dade Behring (2007) N Latex CysC, Dade Behring Marburg, Schwalbach, Deutschland

<http://www.dadebehring.com/ebusiness/images/graphics/Products/new/FINALCystatinCFlyer.pdf> (abgerufen am 20.05.2014)

Dharnidharka V, Kwon C, Stevens G (2002) Serum CysC is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40: 221-226.

Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP (1997) Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immuno-nephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN 11). *Clin Chem* 43: 1016-1022.

Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP (2000) Reference ranges for plasma cystatin c and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 82: 71-75.

Fliser D, Ritz E (2001) Serum cystatin c concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am.J.Kidney Dis* 37: 79-83.

Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjesm EGWM, Dam, van W, Prodjosudjadi W, Saase, van JLCM, Es, van LA; Chang PC (1994) Glomerular filtration rate measurement by „single shot“injection of inulin. *Kidney Int* 46: 252-259.

Foster-Swanson A, Swartzentruber M, Roberts P, Feld R, Johnson M, Wong S (1994) Reference Interval Studies of the Rate-Blanked Creatinine/Jaffe Method on BM/Hitachi Systems in Six U.S. Laboratories (Abstract). *Clin. Chem* 40: 1057

Garnett ES, Parsons V, Veall N (1967) Measurement of glomerular filtration rate in man using ⁵¹Cr-edetic-acid complex. *Lancet* 15: 818-819.

Ghazali S, Barratt TM (1974) Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 49: 97-101.

Gerbes AL, Gülberg V, Bilzer M, Vogeser M (2002) Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 50: 106-110.

Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S (2008) Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1777-1785.

Grubb A (1992) Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38: S20-S27.

Grubb A (2000) Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 35: 63-99.

Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. (2005) Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 51: 1420-1431.

Guder WG, Heidland A (1986) Urine analysis. Report on the Workshop Conference of the German Society for Clinical Chemistry and the Society of Nephrology in Würzburg, October 25-26, 1985. *J Clin Chem Clin Biochem* 24: 611-620.

Guder WG, Hoffman GE, Hubbuch A, Poppe WA, Siedel J, Price CP (1986) Multicenter evaluation of an enzymatic method for creatinine determination using a sensitive colour reagent. *J Clin Chem Clin Biochem* 24: 889-902.

Guder WG: Niere und ableitende Harnwege. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg): *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer, Stuttgart-New York, 1995. 511-520

Halacova M, Kotaska K, Kukacka J, Vavrova V, Kuzelova M, Ticha J, Prusa R (2008) Serum cystatin C level for better assessment of glomerular filtration rate in cystic fibrosis patients treated by amikacin. *J Clin Pharm Ther* 33: 409-417.

Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho (1999) Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 52: 363-370.

Hoek FJ, Kempermann FA, Krediet RT (2003) A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2024-2031.

Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S (2011) Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as a measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 15: 868-876.

Hortin GL, Goolsby K (1997) Lipemia interference with a rate-blanked creatinine method. *Clin Chem* 43: 408-410.

Jung K, Jung M (1995) Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 70: 370-371.

Kierdorf HP, Seeliger S (1997) Acute renal failure in multiple organ dysfunction syndrome. *Kidney Blood Press Res* 20: 164-166.

Knoll E, Stamm D (1980) Spezifische Kreatininbestimmung im Serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 8: 582-587.

Koksal Y, Varan A, Hascelik G, Buyukpamukcu M (2011) Clinical value of cystatin c determination in children with lymphoma. *Bratisl Lek Listy* 112: 192-195.

Kroll MH, Koch TR, Drusano GL, Warren JW (1984) Lack of interference with creatinine assays by four cephalosporin-like antibiotics. *Am J Clin Pathol* 82: 214-216.

Khyse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A (1994) Serum cystatin C determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 40: 1921-1926.

Lankisch M, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM (2006) Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in

pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer* 46: 767-772.

Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 25-30.

Laterza OF, Price CP, Scott MG (2002) Cystatin C. an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48: 699-707.

Lee SM, Kim JH, Lee YM, Lee JS, Kim HD (2009) Evaluation of renal function in children with mitochondrial respiratory chain complex defect: usefulness of cystatin C. *Acta Paediatr* 98:1014-1018.

Martini S, Prevot A, Mosig D, Werner D, van Melle G, Guignard JP (2003) Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C. *Acta Paediatr* 92: 1052-1057.

Mazzachi BC, Philips JW, Peake MJ. (1998) Is the Jaffe creatinine assay suitable for neonates? *Clin Biochem Revs* 19: 82.

Moss GA. Bondar RJ, Buzzelli DM (1975) Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 21: 1422-1426.

Müller HAG, Streicher E, Ludewigs M (1985) Kreatinin enzymatisch – Überprüfung der Methode an einem nephrologischen Patientengut: *Lab.med.* 4: 177-180:

Mussap, M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Vargnolo M, Nosadini R, Plebani M (2002) Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 61: 1453-1461.

Narvaez-Sanchez R, Gonzalez L, Salamanca A, Silva M, Rios D, Arevalo S, Gastelbondo R, Sanchez J (2008) Cystatin C could be a replacement to serum creatinine for diagnosing and monitoring kidney function in children. *Clin Biochem* 41: 498-503.

Newman D, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP (1995) Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than in serum creatinine. *Kidney Int* 47: 312-318.

Newman DJ (2002) Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 39: 89-104.

Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B (2001) Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 38: 310-316.

Peralta Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P, Warnock D (2011) Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin c, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 305: 1545-1555.

Perrone R, Madias N, Levey A (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953.

Randers E, Erlandsen EJ (1999) Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389-395.

Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H (2000) Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 54: 203-209.

Rapoport A, Husdan H (1968) Endogenous creatinine clearance und serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Canad Med Ass J* 99: 149-156.

Risch L, Blumberg A, Huber A (1999) Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum CysC. *Nephrol Dial Transplant*. 14: 1991-1996.

Risch L, Blumberg A, Huber AR (2001) Assessment of renal function in renal transplant patients using Cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail* 23: 439-448.

Rodger RS, Laker MF, Fletcher K, White TF, Heaton A, Ward MK, Kerr DN (1985) Factors influencing normal reference intervals for creatinine, urea and electrolytes in plasma, as measured with a Beckman Astra 8 analyzer. Clin Chem 32: 292-295.

Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM (2007) Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children -- a meta-analysis. Clin Biochem 40: 383-391.

Schirmeister J (1984) Standpunkte: Creatinin-Clearance. Diagnostik 17: 9.

Schück O, Teplan V, Sibova J, Stolova M (2004) Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. Int J Clin Pharm Therap 42: 93-97.

Schwartz GJ, Haycock GB, Chir B, Spitzer A (1976a) Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. 1976: SS: 828-830

Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A (1976b) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 58: 259-263.

Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ (1984) A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. J Pediatr 104: 849-854.

Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer (2005) Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. New England Journal of Medicine 2005, Vol. 352, S. 2049-2060, 2122-2124)

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 20: 629-637.

Seeling HP, Wüst H (1969) Ärztl. Labor 15: 34

Sharma AP, Kathiravelu A, Nadarajah R, Yasin A, Filler G (2008) Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. *Nephrol Dial Transplant* 24: 470-474.

Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, Fukui M, Horikoshi S, Shirato I, Saito K, Tomino Y (2002) Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 92: 224-226.

Shull BC, Haughley D, Koup JR, Baliah T, Li PK (1978) A useful method for predicting creatinine clearance in children. *Clin Chem.* 24: 1167-1169.

Siersbaek-Nielsen K, Hansen JM, Kampmann J, Kristensen M (1971) Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet* 1: 1133-1134.

Silbernagel S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 3. Aufl. Georg-Thieme, Stuttgart-New York, 1990, S. 124

Simonsen O, Grubb A, Thysell H (1985) The blood serum concentration of CysC (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 97-101.

Soldin SJ, Henderson L, Hill JG (1978) The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for measurement of creatinine. *Clin Biochem* 11: 82-86.

Soldin SJ, Hicks JM: Pediatric reference ranges. AACCPress, Washington 1995, S. 50.

Spaett R, Gässler N (1996) Enzymatische Creatininbestimmung mit der Creatininiminohydrolase. Eine kritische Evaluation. *Ärztl Lab* 36: 136-144.

Stefanowicz J, Owczuk R, Kałużńska B, Aleksandrowicz E, Owczarzak A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A (2012) Renal Function and Solitary Kidney Disease: Wilms Tumour Survivors versus Patients with Unilateral Renal Agenesis. *Kidney Blood Press Res* 35: 174-181.

Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG (1998) Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 44: 1134-1338.

Szasz G (1977) Reference values for creatinine established by a high specific enzymatic method. *Clin Chem* 23: 1172.

Tan G, Lewis A, James T, Altmann P, Taylor RP, Levy JC (2002) Clinical usefulness of cystatin C for the estimation glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care* 25: 2004-2009.

Toffaletti J, Blosser N, Hall T, Smith S, Tompkins D (1983) An automated dry-slide enzymatic method evaluated for automated enzymatic determination of plasma creatinine. *Clin Chem* 29: 684-687.

Tøndel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E (2010) Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 5: 1507-1513.

Traub SL, Johnson CE (1980) Comparison of methods of estimating creatinine clearance in children. *Am J Hosp Pharm* 37: 195-201.

U.S. Department of Health and Human Services CDC (1999) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, HHS Publication (CDC) 93-8395; Section II; 8-16 'BN is a trademark of Dade Behring Marburg GmbH in the USA.

Viollet L, Gailey S, Thornton DJ, Friedman NR, Flanigan KM, Mahan JD, Mendell JR (2009) Utility of cystatin C to monitor renal function in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 40: 438-442.

Vittinghoff E, Shlipak Mg, Lin F, 2005

Cystatin C to monitor renal function in Chronic Kidney disease and the risk for Cardiovascular disease, *Society of Nephrology*, 16:489-495

Watkins DM, Shock NW (1969) Age-wise standard value for C_{Inulin} , C_{PAH} and TM_{PAH} in adult males. *J Clin Invest* 34: 969-973.

Winkens RAG, Leffers P, Degenaar CP, Heuben AW (1991) The reproducibility of urinalysis using multiple reagent test strips. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 29: 813-818.

Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT, Knip M (1999) Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatric Nephrol* 13: 506-509.

Zaffanello M, Franchini M, Fanos V (2007) Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci* 37: 233-240.

8 Thesen

These 1. Der Serum-Cystatin-C-Spiegel korreliert nur mäßig mit der endogenen Kreatinin-Clearance bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

These 2. Der Serum-Kreatinin-Spiegel korreliert nur mäßig mit der endogenen Kreatinin-Clearance bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

These 3. Die Ergebnisse der einzelnen auf Serum-Kreatinin basierenden Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate korrelieren nur mäßig mit der endogenen Kreatinin-Clearance bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

These 4. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Korrelation des Serum-Cystatin-C-Spiegels, des Serum-Kreatinin-Spiegels und der Ergebnisse der einzelnen Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate mit der endogenen Kreatinin-Clearance bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen in Gesamtkollektiv.

These 5. Das Serum-Cystatin-C korreliert in der Altersgruppe der unter Dreijährigen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen besser mit der endogenen Kreatinin-Clearance als das Serum-Kreatinin.

These 6. Aufgrund der fehlenden diagnostischen Wertigkeit ist derzeit keiner der untersuchten Testmethoden zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate geeignet, um in Zukunft die endogene Kreatinin-Clearance zum Monitoring der Nierenfunktion bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen aller Altersgruppen abzulösen.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Vorname / Name:	Mojgan Haghgu, geb. Razavi
Geburtstag /-Ort:	16.9.1973 / Teheran/ Iran
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	Verheiratet 2 Kinder
1978-1989	Grundschule und Gymnasium in Teheran, Persien
1991-1992	Studienkolleg für ausländische Studenten, Köln
1992-1998	Medizinstudium, WWU-Münster
11.11.1999	Ärztliche Prüfung
1.3.2000-30.06.2000	Assistenzärztin in HNO-Klinik, KKH Lüdenscheid
1.7.2000-31.01.2001	Assistenzärztin in Kinderklinik, St. Franziskus Hospital Ahlen
9.4.2001	Geburt meiner Tochter Kimia Haghgu
10.11.2003	Geburt meines Sohnes Kian Haghgu
2006-2007	Assistenzärztin in der Urologischen Abteilung in Münster.
2008-2011	Assistenzärztin in Gynäkologie/Geburtshilfe-Klinik Klinikum Osnabrücker Land-Dissen
2011-2013	Assistenzärztin in Gynäkologie/Geburtshilfe-Klinik St. Barbara Klinik Hamm-Hessen
Seit 2013	Assistenzärztin in Gynäkologie/Geburtshilfe-Klinik St. Marienhospital Borcken

Datum.....

Unterschrift.....

10 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasste Arbeit handelt.

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen, auch aus dem Internet (einschließlich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als Solche kenntlich gemacht habe.

Insbesondere bestätige ich, dass ich ausnahmslos sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen bzw. unverändert übernommenen Tabellen, Grafiken u. Ä. (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen bzw. von mir abgewandelten Tabellen, Grafiken u. Ä. anderer Autorinnen und Autoren (Paraphrasen) die Quelle angegeben habe. Mir ist bewusst, dass Verstöße gegen die Grundsätze der Selbstständigkeit als Täuschung betrachtet und entsprechend der Prüfungsordnung und/oder der Allgemeinen Satzung für Studien- und Prüfungsangelegenheiten der HU (ASSP) geahndet werden.

Datum

Unterschrift:.....

11 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Mojgan Haghgu, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Es wurde nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht

Datum

Unterschrift:.....

12 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christof Kramm und Frau Dr. med. Petra Lankisch bedanken, denn sie brachten mir sehr viel Geduld entgegen und sorgten mit hervorragender Betreuung und wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit.

Ich möchte mich ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Göbel, ehemaliger Leiter der Klinik für Kinder,- Onkologie,- Hämatologie der Universitätsklinik Düsseldorf, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Mein Dank richtet sich weiter an sein Team für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft.

Ganz herzlich möchte ich meiner gesamten Familie danken. Ein besonderer Dank gilt meinem Mann Ali und meinen Kindern Kimia und Kian für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung. Meinem Bruder Ali danke ich herzlich dafür, dass er mich für das Fach Medizin inspiriert und motiviert hat. Meiner Schwester Rana und Ihrem Mann Javid, die mir während meines Studiums zur Seite gestanden haben, möchte ich ebenfalls meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Zu guter Letzt möchte ich meinen lieben Eltern danken, die mir das alles überhaupt ermöglicht haben.