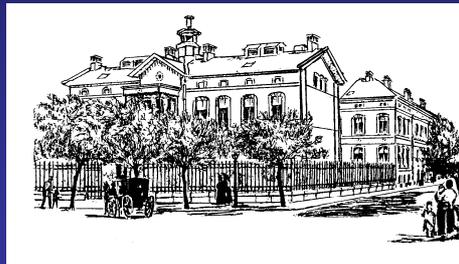


# **Kinderheilkunde**

**Prof. Reusz**

**Prof. Cserhádi**

**I. Kinderklinik Semmelweis Universität**

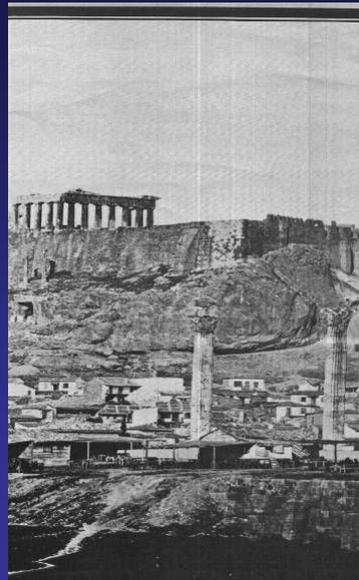


## **Geschichte der Pädiatrie I.**

**Griechenland in der Antike:  
Taigetos in Sparta**

**Renaissance (Italien):  
Findlingsheime**

**18. Jahrhundert: die wirkliche  
Kinderheilkunde beginnt**



## Geschichte der Pädiatrie II.

### *Kinderkrankenhäuser in Europa 19. Jahrhundert:*

Paris – Napoleon

Sankt Petersburg – der Zar

Sankt Anna Kinderkrankenhaus : Wien

Charite: Berlin

I. Kinderklinik – Budapest (1839)



## I. Kinderklinik der Semmelweis Universität

1836. Orthopädisches Institut

1839. Armenkinder Krankenhaus in Pest

1883. Stefanie Kinderkrankenhaus

anfang 20. Jahrhundert: Universitäts Kinderklinik

## Die grössten Persönlichkeiten der Pädiatrie in Ungarn



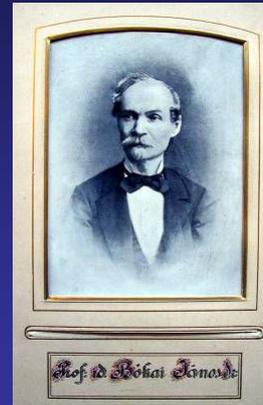
Schoepf-Merei A.

Bókai J. senior

Bókay J. junior

Heim P.

Kerpel Fronius Ö.



## Entwicklung der Pädiatrie

Das Kind ist ein kleiner Erwachsene.

Das Kind ist nicht ein kleiner Erwachsene.

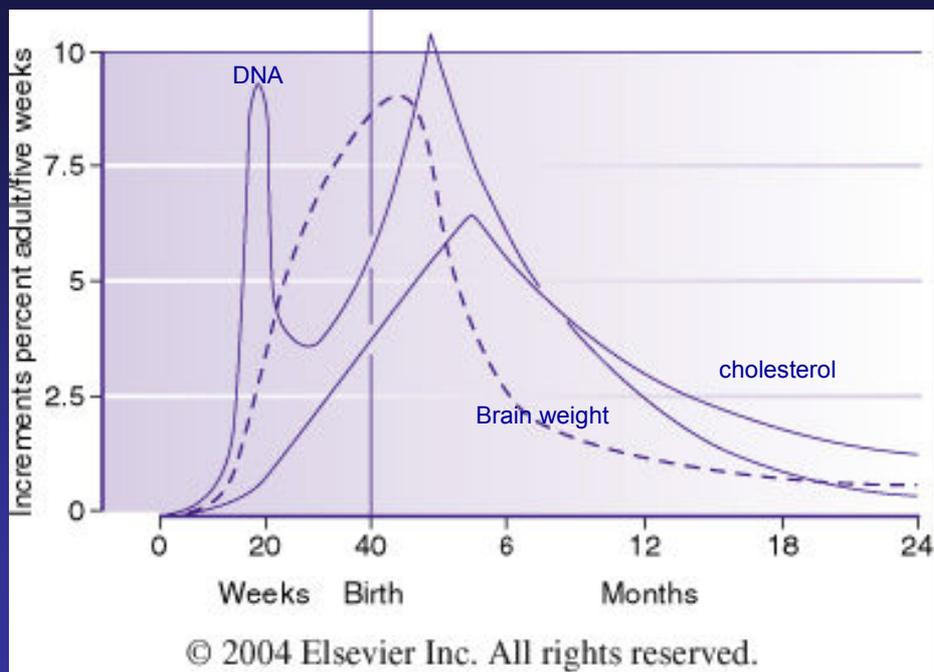
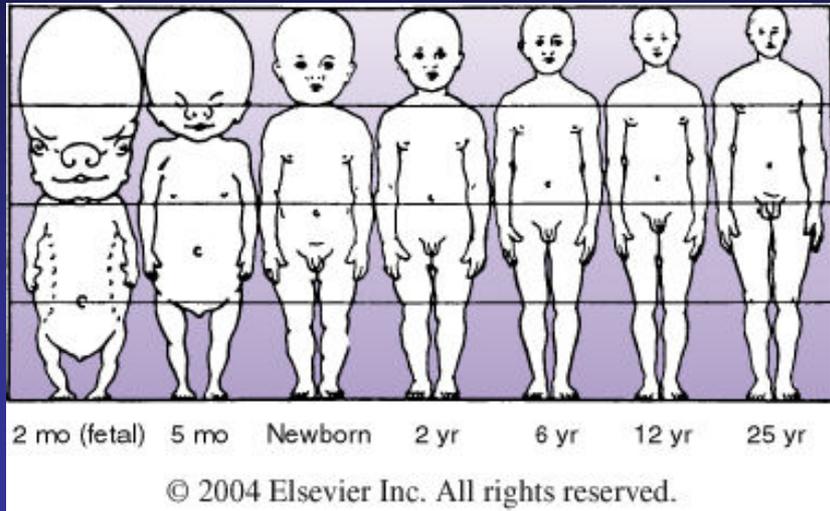
Der Säugling ist nicht ein kleines Kind.

Der Neugeborene ist nicht ein kleiner Säugling.

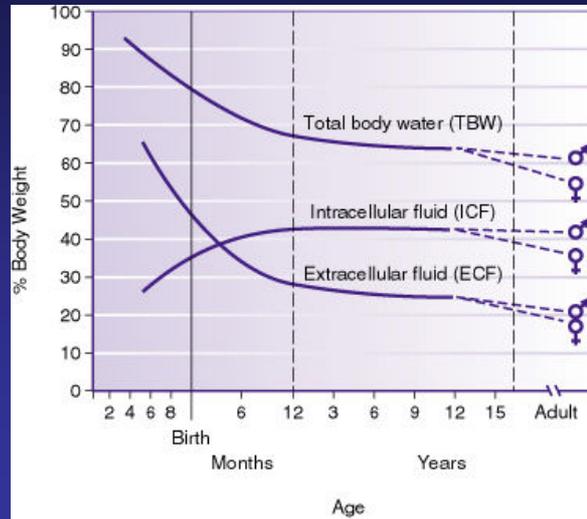
Hat der Fötus auch einen Arzt?



# Entwicklung des Körpers

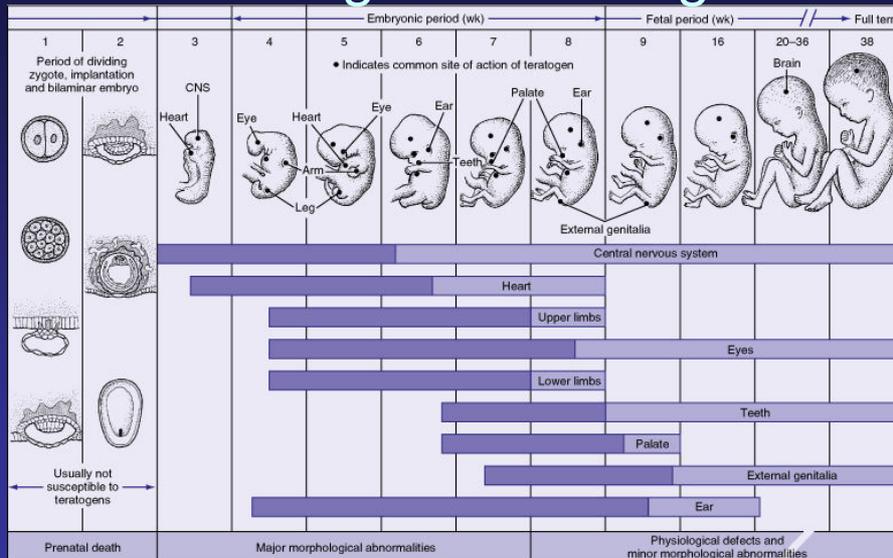


# Körperliche Zusammensetzung



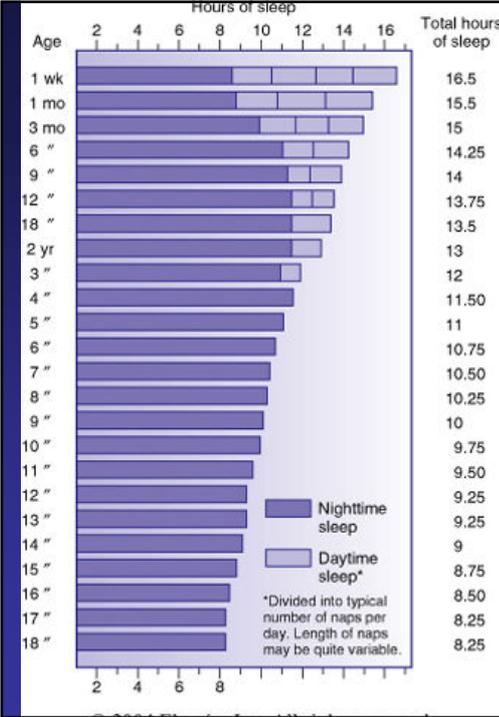
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

# Entwicklung und Teratogenität

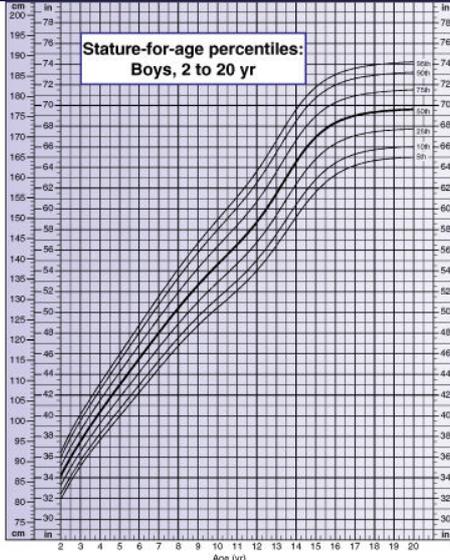
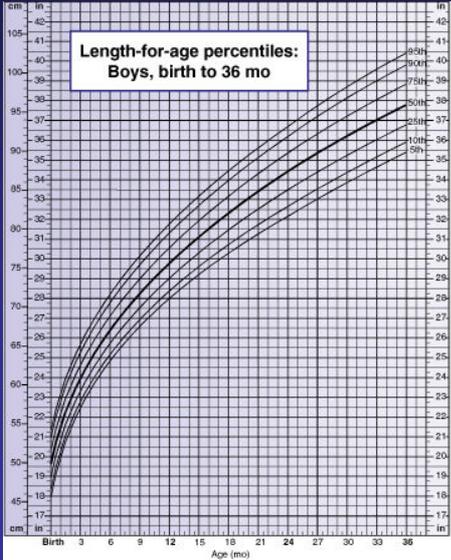


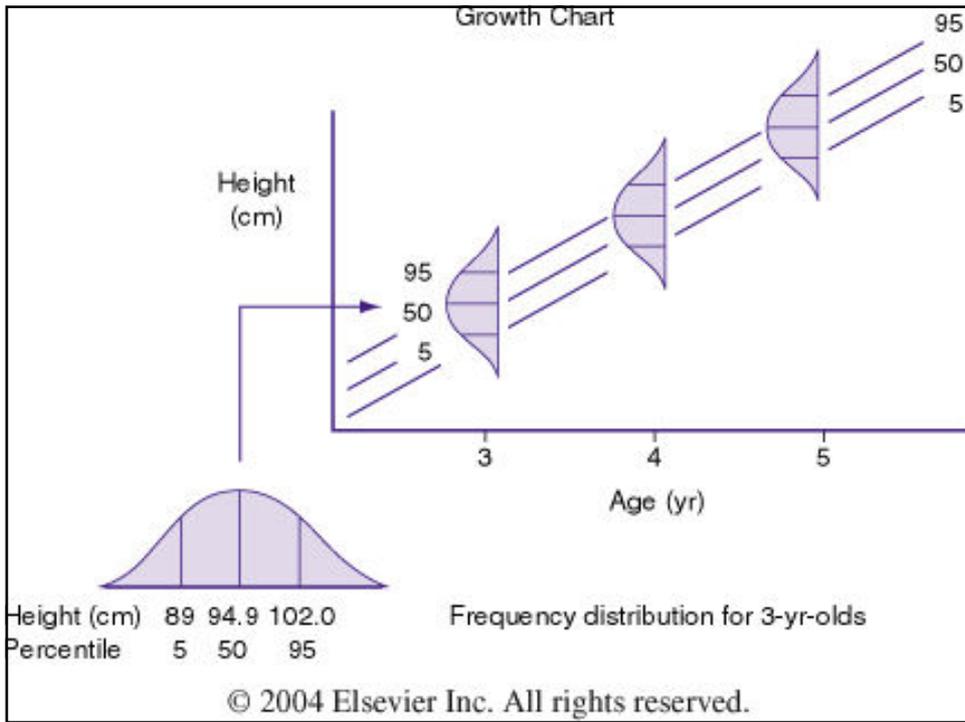
© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

# Schlaf- Bedürfniss

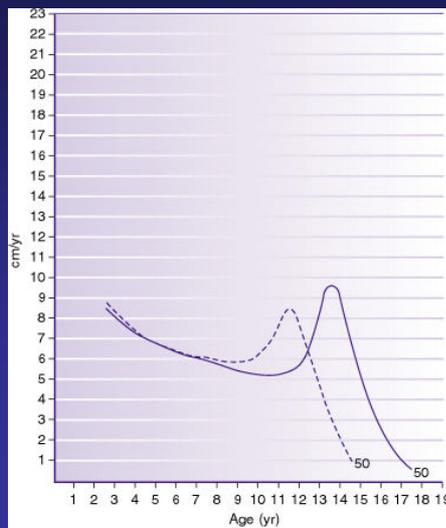


# Wachstumskurven





## Wachstumsgeschwindigkeit und Geschlecht



## Die Säuglingssterblichkeit I.

Wieviele Prozent der Neugeborenen stirbt bis zu den 1. Geburtstag?

**Historische Daten:**

die 16. Kinder der Kaiserin Maria Theresia  
ein Kinderheim in Leipzig  
1921. Ungarn: 21%



## Die Säuglingssterblichkeit II.

Daten von Anfang des 21. Jahrhundert

Mittel Afrika: 16-50 (!) Prozent.

Skandinavien: 3-5 %

Ungarn: 7-8 %

Die wichtigsten Ursachen der niedrigen  
Säuglingsterblichkeit:

Hygiene  
Schutzimpfungen  
Antibiotika



## Hygiene

**Körperliche Hygiene**

**Lebensmittel Hygiene**

**Umwelthygiene usw.**

**Nachteile der Hygiene (?)**



## Schutzimpfungen (aktive und passive)

**Pocken: 18. Jahrhundert Jenner (England)**

**Serum gegen Diphtherie: Behring (Deutschland)**

**Schutzimpfung gegen Diphtherie (Anatoxin)  
20. Jahrhundert 30-er Jahren**

**Tetanus, Keuchhusten 1940-er Jahren**

**Kinderlähmung (Salk, Sabin) 1950-er Jahren**

**Letzte 20-30 Jahren: Masern, Röteln, Mumps,  
Leberentzündung Typ B und A,  
Eitrige Hirnhautentzündungen, Windpocken, usw.**



## Antibiotika (Chemotherapie) I.

**Anfang:**

Salvarsan (Ehrlich und Hata -Frankfurt/Main)  
Gegen Syphilis

Sulfonamide (Domagk – Frankfurt/Main – Mainz)

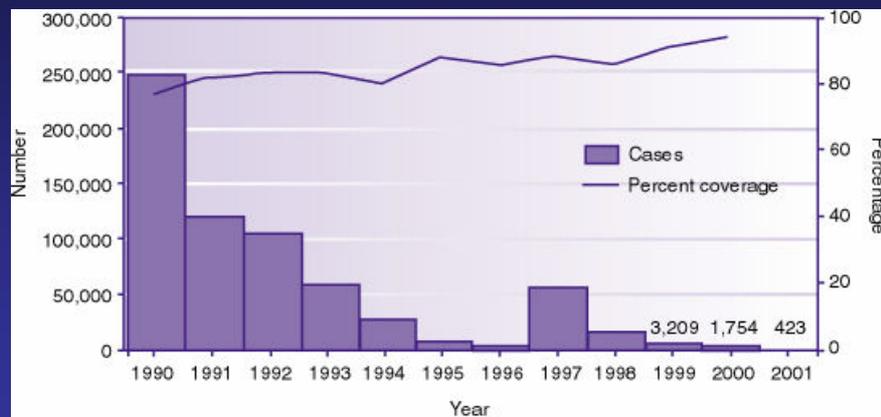
Penicillin (Fleming – England)

Streptomycin (1948) → Tuberkulose

usw.



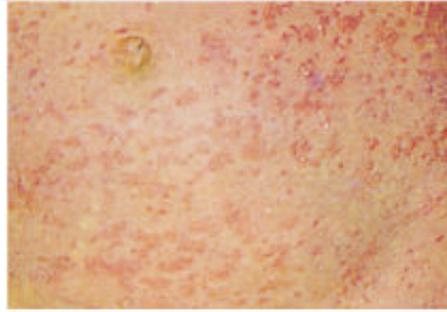
## Morbilli – neue Epidemien trotz Schutzimpfung



1990–1994 = total number of reported cases; 1995–2001 = total number of confirmed cases.  
As of November 26, 2001 (423 confirmed cases from nine countries).

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Morbilli



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

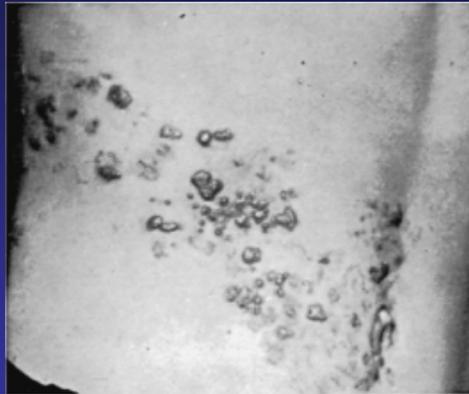
## Varicellen



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Gefahr: Immunsupprimierte Patienten

## Herpes Zooster (VZV virus)



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Mononucleose = „kissing disease”  
EBV virus



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

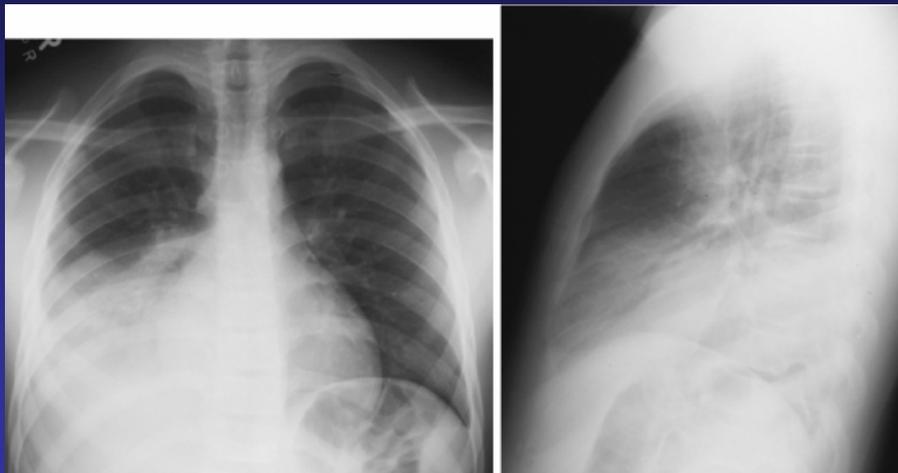
## Antibiotika II.

**Vorteile:** die bakterielle Infektionen können bekämpft werden (teilweise)

**Nachteile:** Pilzinfektionen,  
Allergische Erscheinungen,  
Darmflora Schädigung

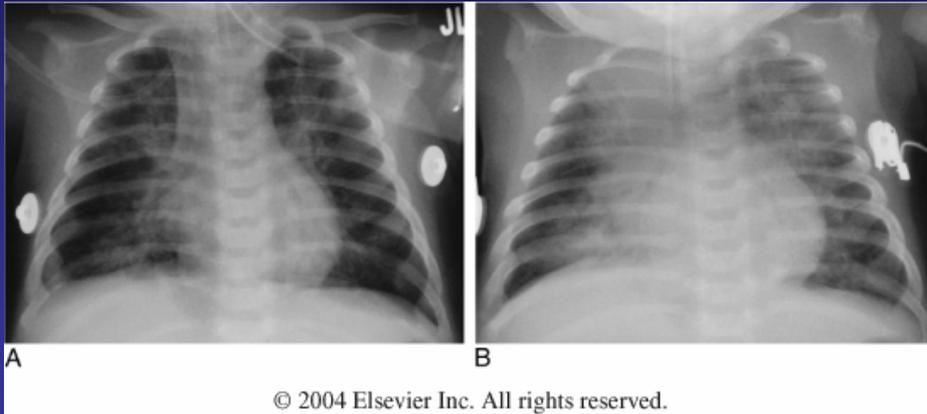


## Pneumococcus Pneumonie



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

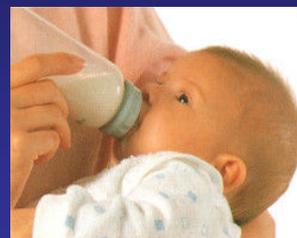
## RSV pneumonie



## Säuglingsnahrung

Erste 6 Monate: Ideal nur Muttermilch  
eventuell: nach den 4. Lebensmonat  
Gemüse, Obst.

Revolutionäre Entwicklung in der  
Flaschennahrung  
Probleme in der 3. Welt.



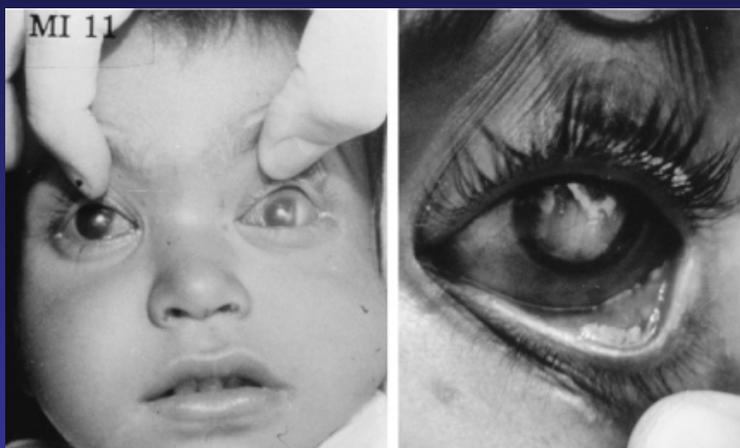
Ein Neugeborener ist 3000-3500 g → um die 10.000 g  
am 1. Geburtstag

# Kwashiorkor



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

# Xerophthalmia = Vitamin A Mangel



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Rachitis  
=Vitamin D Mangel



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Rachitis  
=Vitamin D  
Mangel



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Frühgeburt I.

**Grösstes Problem der Neonatologie**  
**3-5% der Neugeborenen**  
**(< 2500 g; < 37 Schwangerschafts Monate)**

**In Ungarn > 5%**

**Neuere Ereignisse: bleiben am Leben**  
**> 24 Wochen Schwangerschaft**  
**> 500-600 g Geburtsgewicht**



## Frühgeburt und andere Problemen

**(angeborene Anomalien, Infektionen,  
Infektionen in der Gebärmutter, usw.)**

**Bekämpfung:**



**Neonatale Intensive Centren**  
**Inkubatoren**  
**Beatmung, Surfactant Faktor**  
**Totale künstliche Nahrung**  
**Operationen im Neugeborenenalter**  
**Anesthesie im Neugeborenenalter**  
**Antibiotika, usw.**

# Frühgeburt und SGA

SGA



© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Todesursachen bei Kindern

**Infektion ist seltener**

**Umfälle (Vergiftungen)**

**Bösartige Geschwülste**

**Kronische Organerkrankungen  
(Niere, Herz, Leber, Lunge, Knochenmark)**

**Aggression & Missbehandlung**



## Neuere Therapiemöglichkeiten gegen Kindertod

**Organtransplantation: Niere, Leber, Lunge,  
Knochenmark, Herz**

**Immunsuppressive und Cytostatische Massnahmen**

## Probleme der 3. Welt



**Lebensmittelmangel**

**Mögliche Schutzimpfungen werden nicht gemacht**

**Darmentzündungen und keine  
Flüssigkeit und Elektrolyten Zufuhr**

**Schlechte Hygiene**

**Mangel an nötigen Medikamenten,  
usw.**





## Neue „Epidemie“: Die allergischen Erkrankungen

**Asthma, Heuschnupfen, allergische Hauterkrankungen,  
Lebensmittel Allergie, usw**

### **Ursachen:**

**Gäänderte Lebensweise  
(„westliche“ Lebensweise,  
Hygiene Theorie)**

**Umweltprobleme  
Familiengrösse  
Säuglingsnahrung  
Antibiotika**



# Nephrotisches Syndrom im Kindesalter. Beispiel der wissenschaftlicher Entwicklung

Prof. Georg Reusz  
I. Kinderklinik

1. Definition des Nephrotischen Syndroms
2. Aufbau des Glomerulus
3. Mechanismus der Proteinurie
  - a. Ladung des Basalmembrans
  - b. Humoralie Faktoren
  - c. Entdeckung der Podocytopathien
4. Genetik des NS
5. Transplantation in FSGS

# 1. Definition

## INS (=MCNS, FSGS)

- Massive Proteinurie ( $>3.5\text{g}$ , v.  $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$ )
- Serum: hypoproteinämie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
- Normale Nierenfunktion
- Normales Blutdruck
- Intravaskuläre Hypovolämie

## Oedem im nephrotischen Syndrom



## Steroid Toxizität



# Erkrankungen mit NS\*

= ALLE Fälle mit massiver Proteinurie

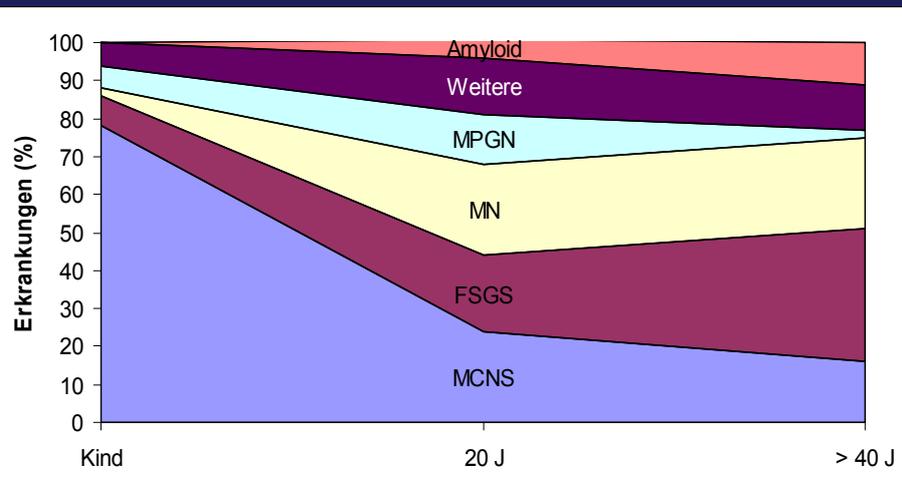
## 1. Primäre Nephrosen

- INS
  - MCNS (2-6 J) (Steroide wirken)
  - FSGS (Steroid resistent)
  - Congenitale/hereditäre Formen (- klinikailag FSGS)
- Nephroso nephritiden- Glomerulonephritis - Glomerulopathien
  - Membranöse GN
  - Membranoproliferative GN
  - (Mesangioproliferative GN)

## 2. Sekundäre nephrosen

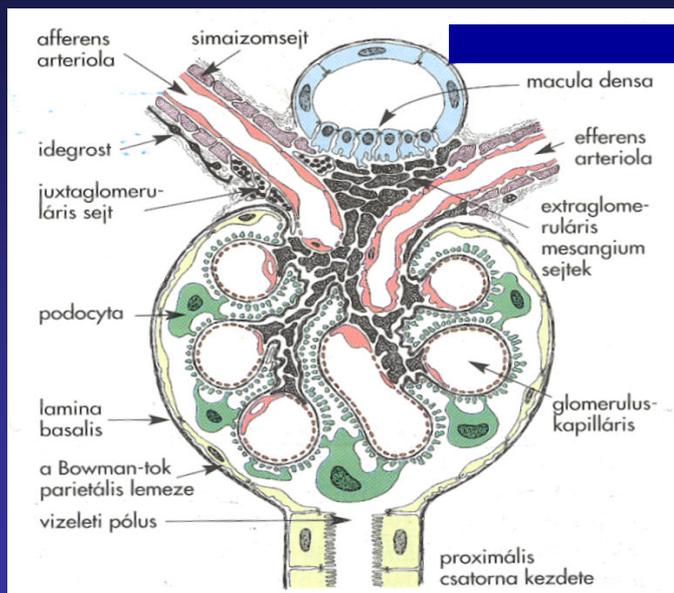
- IgA Nephropathie/Sch-H Nephropathie
- SLE
- Amyloidose
- Diabetes
- Weitere Ursachen (Lues, cong Toxoplasmose...)

# Aetiologie und Alter



## 2. Aufbau des Glomerulus

### Struktur des Glomerulus

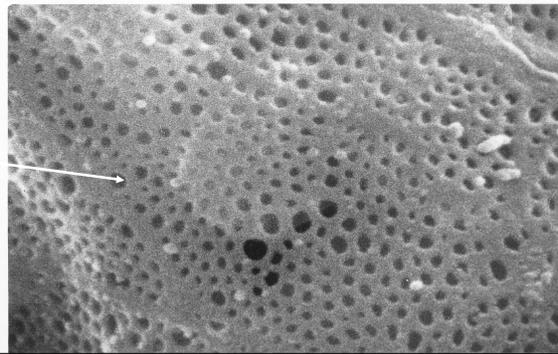
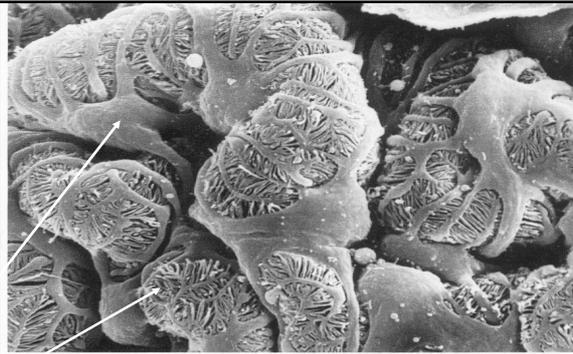


## Kapillare und Podozyten

Podozyt Zellkörper

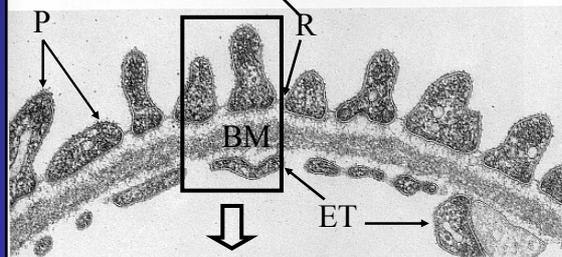
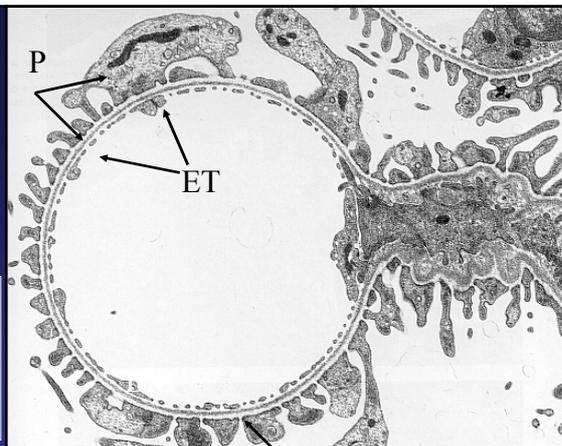
Fussprozesse

Fenestriertes Endothel



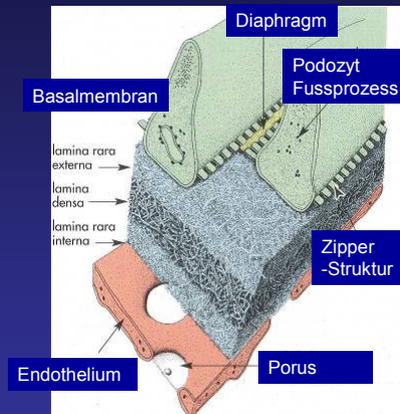
## Struktur des Glomerulus II \*

Podocyt	P
Basalmembran	BM
Endothel	ET
„Slit Diaphragm“	R



## Podocyt-Basalmembran- Einheit

- Barriere zur Filtration:
  - Endothelium
  - Glomerulares Basalmembran
  - Podocyt-Membran
    - Selektives filter
    - Rezeptor
- Ankerung zum GBM



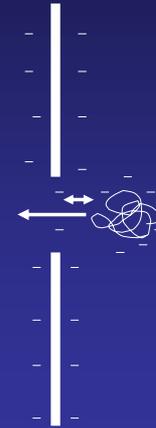
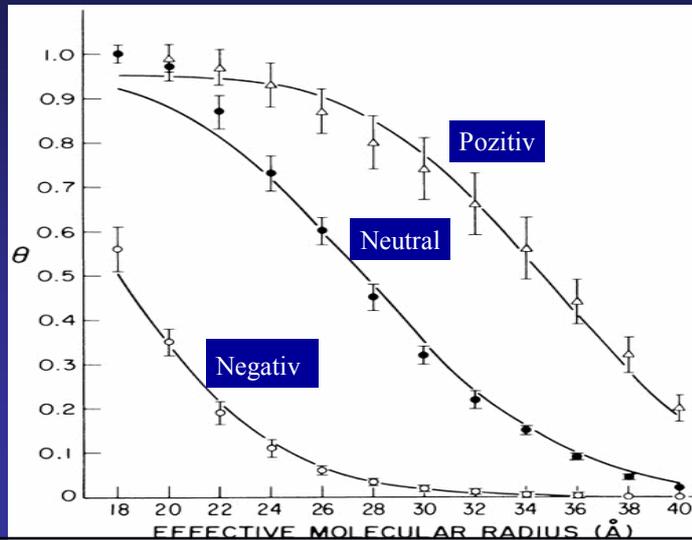
*Lamina basalis (Krstic után)*

## 3. Mechanismus der Proteinurie

- Ladung des Basalmembran**
- Humorale Faktoren
- Podocyten-Basalmembran Einheit

## Rolle der Ladung und des Molekullen-Diameter (Dextran von verschiedener Grosse und Ladung)

Deen WM, Satvat B, Jamieson JM, Am J Physiol 238:F126, 1980



### 3. Mechanismus der Proteinurie

- Ladung des Basalmembran
- Humorale Faktoren**
- Podocyten-Basalmembran Einheit

# Humorale Faktoren

- **Verlust der negativen Ladung:**

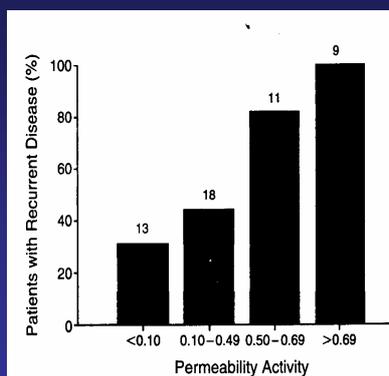
(Levine, Lancet, 1985):

- Zirkulierendes serum Faktor?

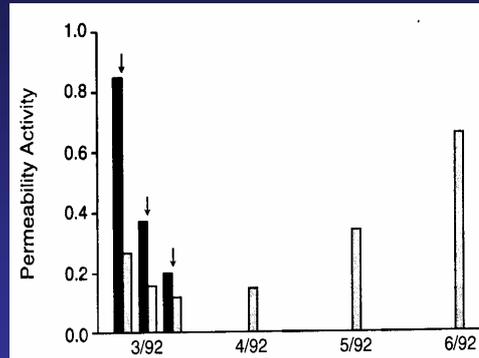
- Immunglobuline? Nicht nachweisbar in der Nierenbiopsie
- **Zitokine:** solubile, von den Lymphozyten ausgeschiedene Faktoren (IL-8?)
- Keine endgültige Daten

## Klinische Daten: rolle der Plasmapherese

*Savin VJ és mtsai N Engl J Med 1996, 334: 878-883*

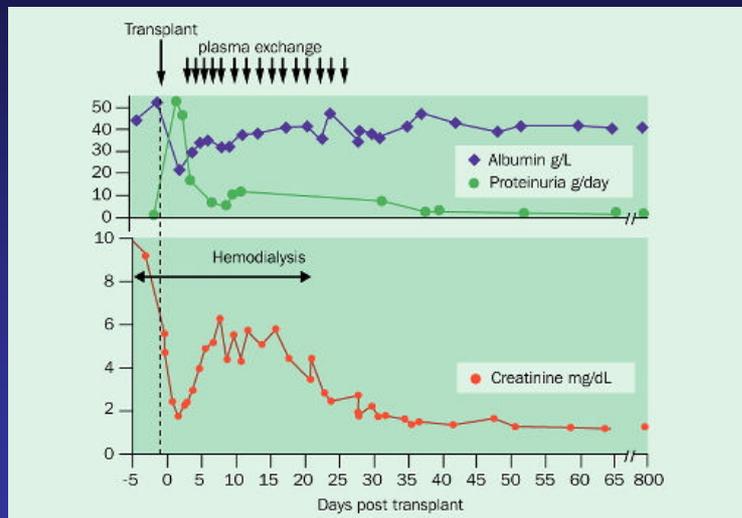


Serum aktivität des PF



Aktivität während Plasmapherese

## Plasmapherese in FSGS nach NTX

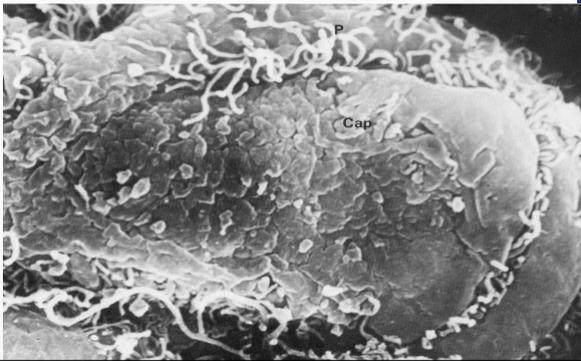
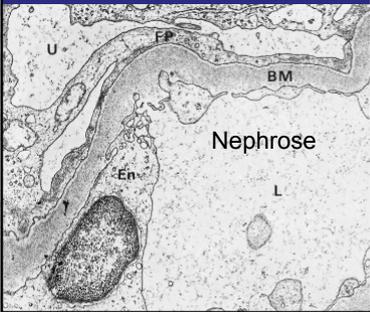
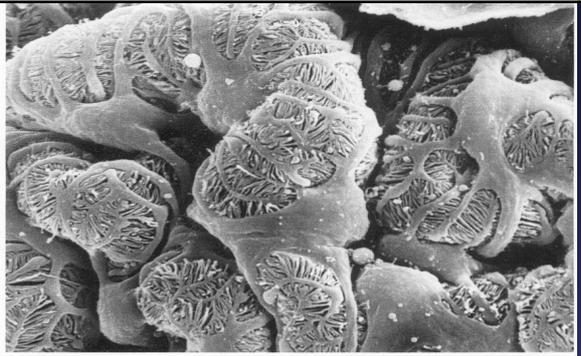


### 3. Mechanismus der Proteinurie

- Ladung des Basalmembran
- Humorale Faktoren
- Podocyten-Basalmembran Einheit**

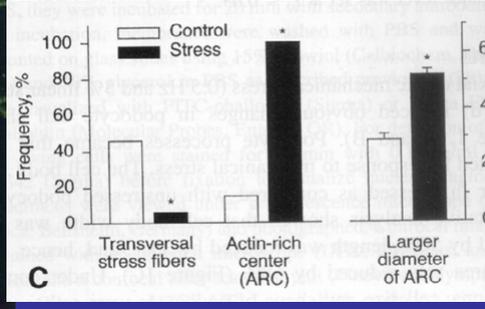
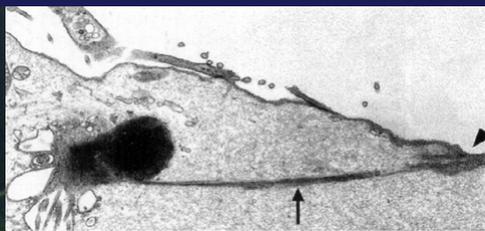
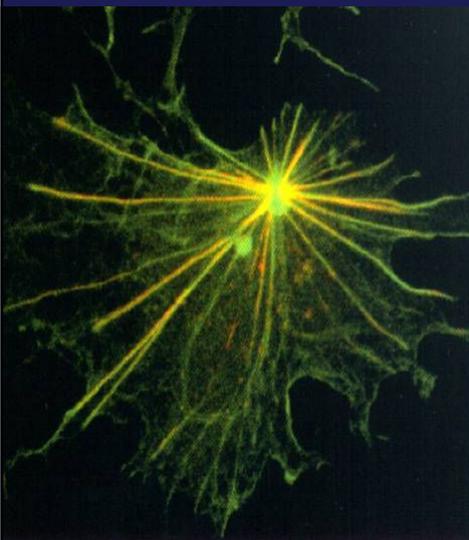
# Podozytenmorphologie

Remission



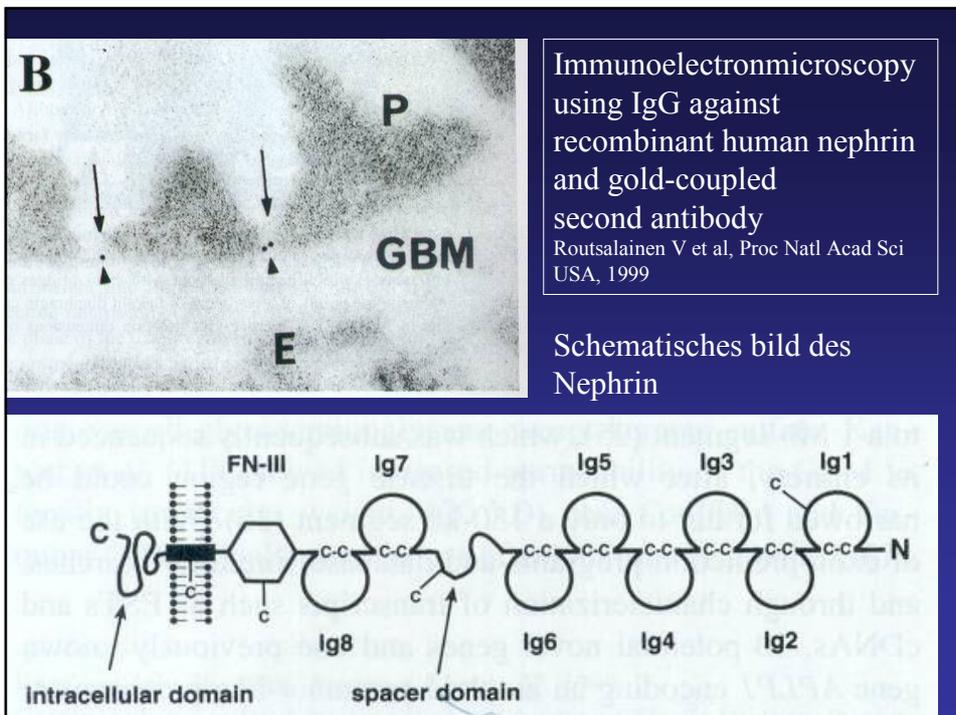
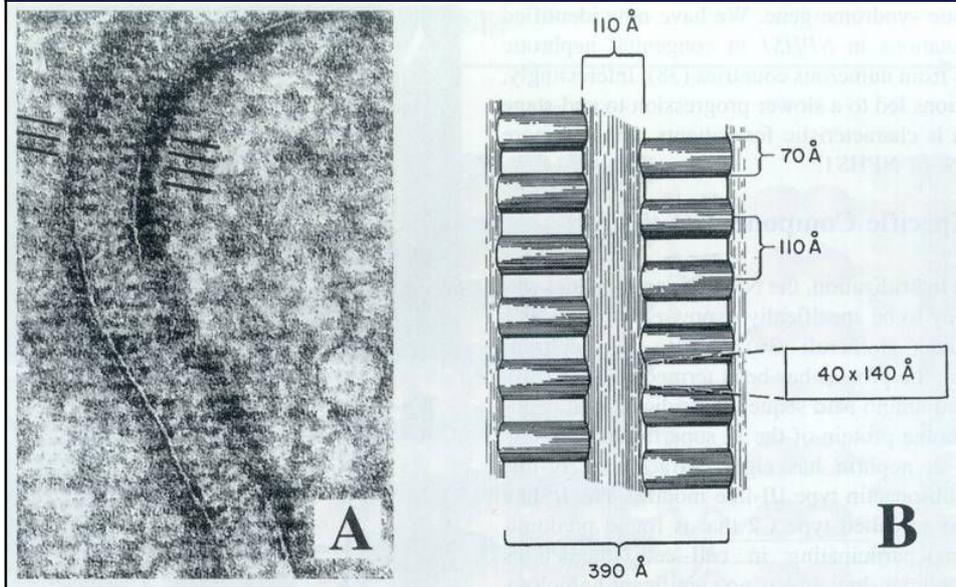
# Antwort der Podozyten auf Stress

Endlich N és mtsai J Am- Soc Nephrol, 2001, 12: 413-422



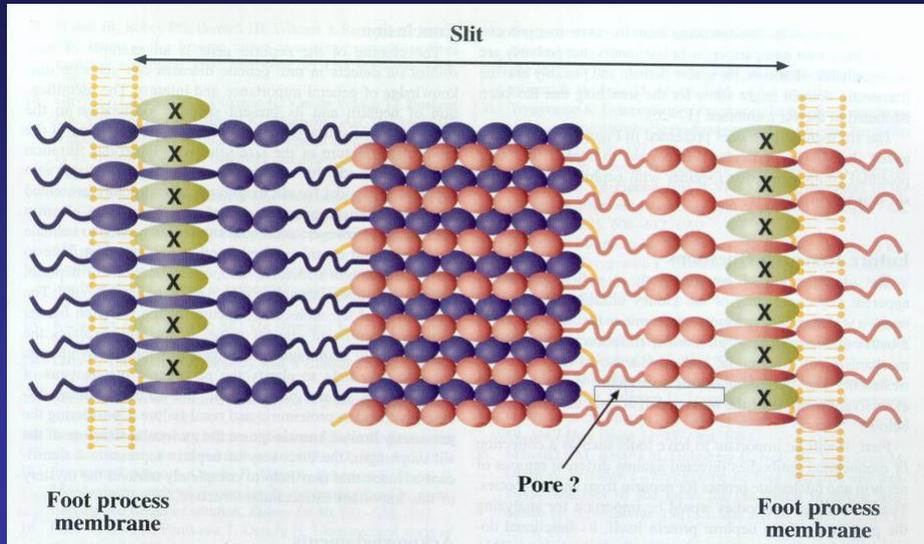
## Zipper-like morphologic structure of the podocyte slit diaphragm

Rodenwald R, Karnovsky MJ: J. Cell Biol, 1974,



## Hypothetic assembly of nephrin into an isoporous filter of the podocyte slit diaphragm

Tryggvason K, JASN, 1999



Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography

Jorma Wartiovaara, et al:  
*J. Clin. Invest.*  
**114**:1475–1483  
 (2004).

SH

C

N

IgG

Ig1

His

SH

Ig8

SH

Ig1

1

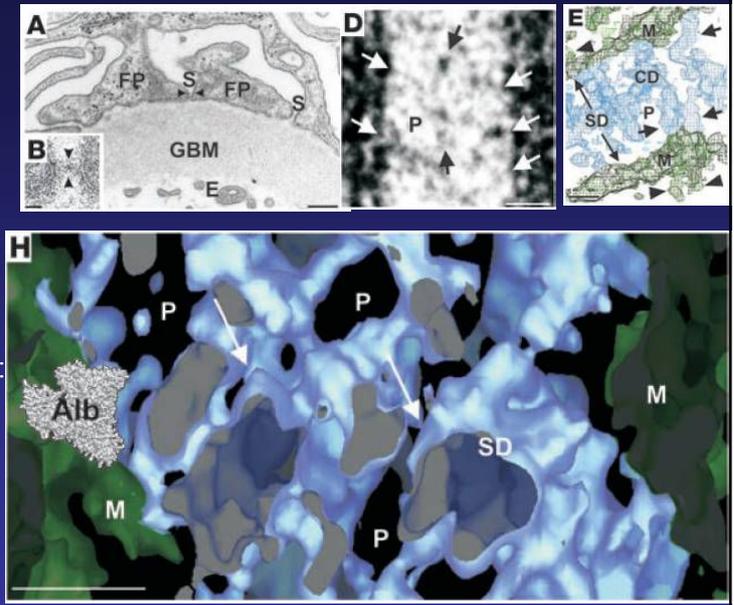
2

1

1

1

Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography  
 Jorma Wartiovaara, et al.  
*J. Clin. Invest.* 114:1475–1483 (2004).

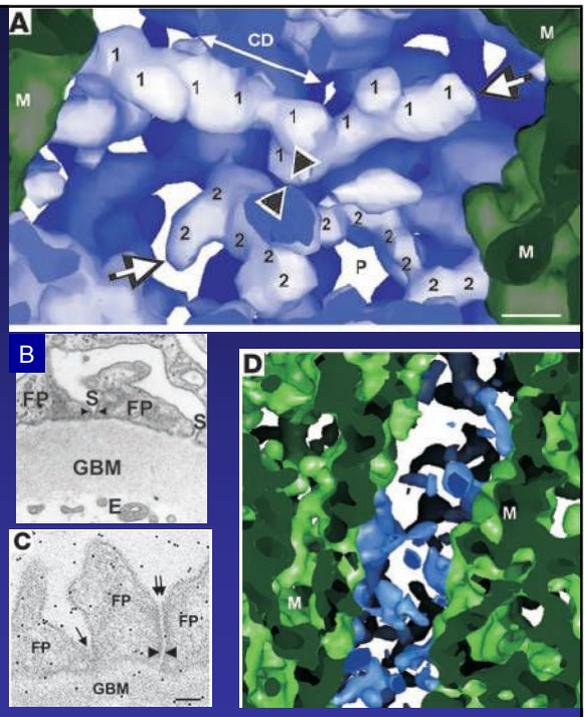


Comparison of normal and nephrin deficient glomerular filtration slits.

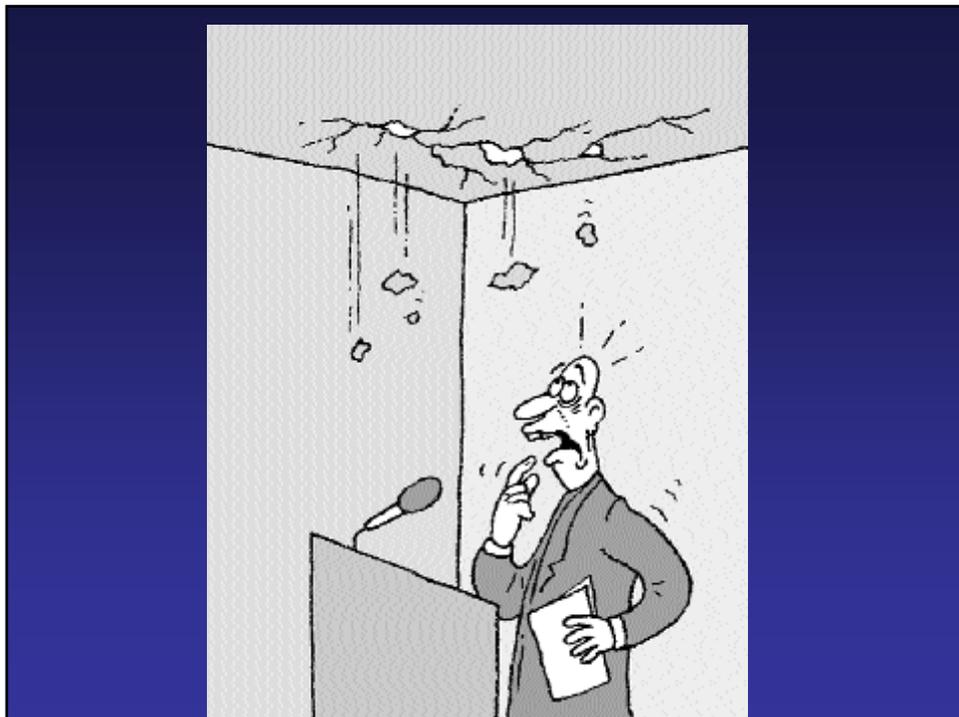
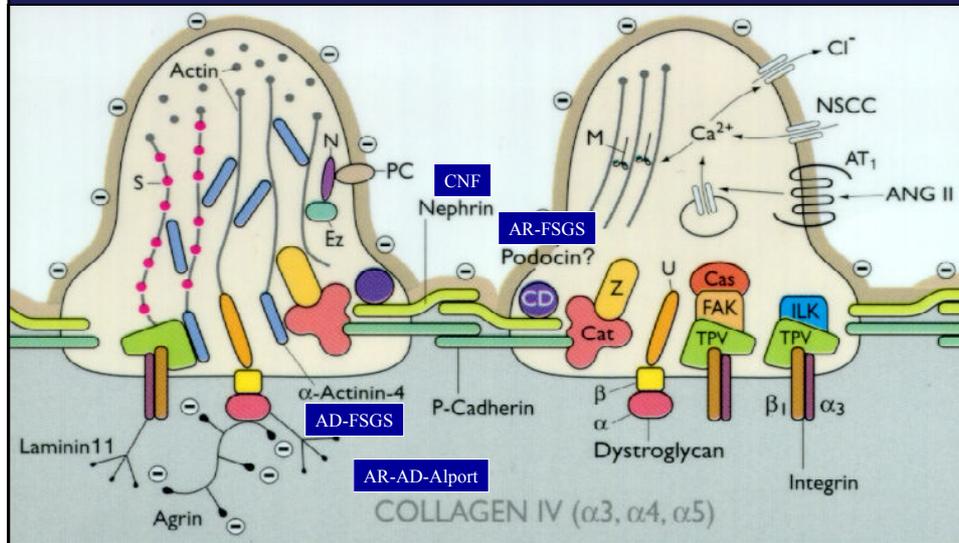
A-B Sample of human filtration slit, Front view; Globular cross strands extend from podocyte membranes. Arrowheads indicate close association of strands at the central density. Pore openings are indicated.

C. Sample from NPHS1 patient Homozygous for Fin-major mutation of nephrin; EM of narrow cross-cut filtration slits. Slit width at arrowheads is about 10 nm.

D Sample from NPHS1 patient 2, Fin Major homozygote; tomogram of cross-cut slit slightly above GBM. Only short globular strands are now seen between cell membranes in the narrow (about 10–15 nm) filtration slit.

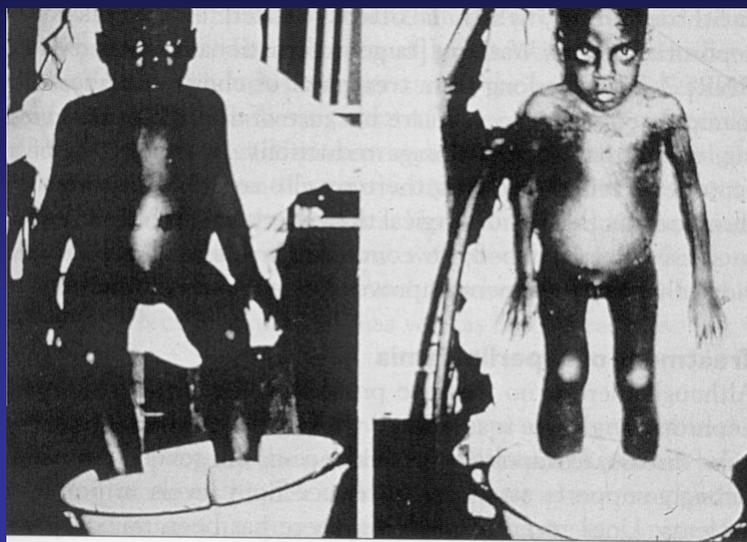


## Aufbau des Podocyten-Diaphragm



## Behandlung – Folgen der molekulargenetischen Entwicklungen

### Behandlung 1



## Behandlung

- Supportive Behandlung
  - Behandlung der Oedeme
  - Infektionen
  - Thrombose-prophylaxe

## Behandlung

- Kausale Behandlung

### INS

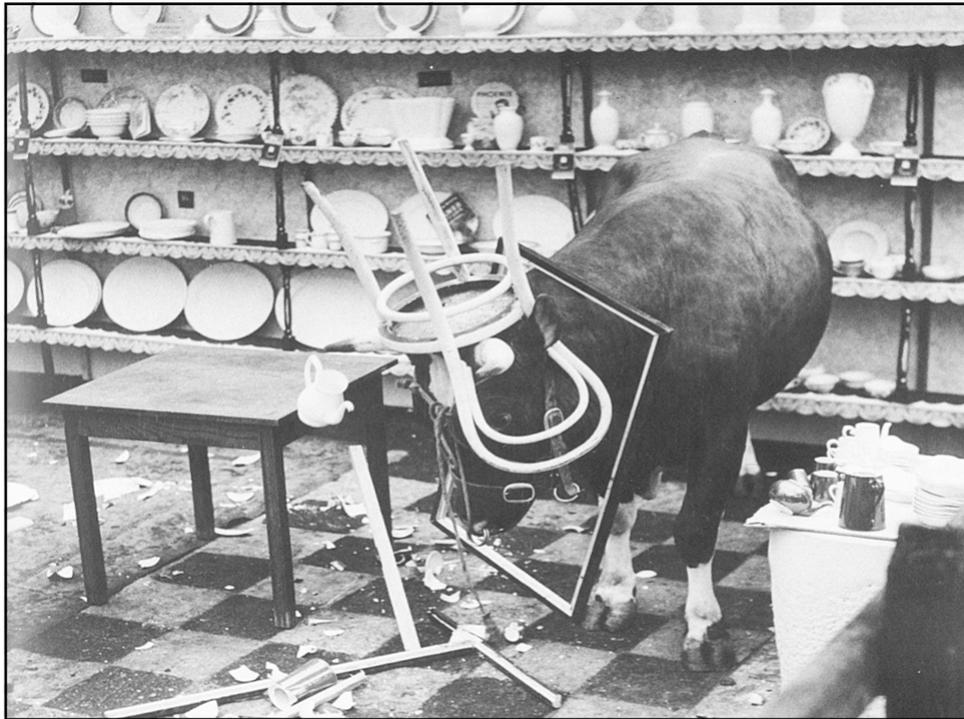
- Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome (92%)
  - MCNS
- Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (8%)
  - FSGS (60%)
  - Congenitale Formen - Klinisch SRNS (40%)

## Kausale Therapie SSNS

- **Steroide: Prednisolon**
- **Rückfall (70%! ): Prednisolon**
- **Frekvent Relapser (50-60%): Prednisolon, Cyclophosphamid**
- **Rückfall nach Cyclophosphamid: ? Cyclosporin-A**

## Kausale Therapie SRNS

- **Steroid: Prednisolon - Hochdosiert**
- **Wenn keine Wirkung: Cyclophosphamid, Cyclosporin**
- **Erfolg < 40%**
- **ABER: 25- 40% mit Mutation, Behandlung Überflüssig !**



## SRNS - FSGS

- Heterogene Aetiologie
  - Zirkulierendes Plasma Faktor
    - Mögliche reagerung auf Immunosuppressiva
    - Mögliches Rückfall nach NTX
  - Hereditäre Formen (20-40%)
    - Kein Effekt der Immunosuppressiva
    - Nach NTX kein Rückfall

## Behandlung des FSGS

- Steroide
- Wenn steroid-Resistenz
  - Molekular genetik
  - Mutation
    - Supportive Behandlung – Erfolg bei NTX
  - Keine Mutation nachweisbar
    - ? Keine bekannte Mutation
    - ? Plasma Faktor
    - Steroide – Cyclosporin A: 40-60% Remission
    - NTX: möglicher Rückfall, Vorbereitungen





