

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rolf F. Maier  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche

**Analyse der Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferol  
Plasmaspiegel und Intima-Media-Dicke bei  
niereninsuffizienten und nierentransplantierten Kindern und  
Jugendlichen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin im Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg, vorgelegt von

CLARA HILLEKAMP

aus Mönchengladbach

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 20.07.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

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

Referent: Herr Prof. Dr. G. Klaus

1. Korreferent: Herr PD Dr. U. Kuhlmann

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der  
Philipps-Universität Marburg  
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>

Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer  
Creative Commons  
Namensnennung  
Keine kommerzielle Nutzung  
Weitergabe unter gleichen Bedingungen  
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Für meine Eltern

„Wo kämen wir hin,  
wenn alle sagten, wo kämen wir hin,  
und niemand ginge, einmal zu schauen,  
wohin man käme, wenn man ginge.“

Kurt Marti

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Einführung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Chronische Niereninsuffizienz (CKD) .....</b>	<b>1</b>
1.2.1 Definition und Diagnosekriterien .....	1
1.2.2 Epidemiologie .....	2
1.2.3 Therapie und Prognose .....	2
1.2.3.1 Dialyse .....	2
1.2.3.2 Transplantation .....	3
1.2.4 Komplikationen .....	4
1.2.4.1 Chronical Kidney Disease Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) .....	4
1.2.4.2 Urämische Vaskulopathie .....	5
1.2.4.2.1 Pathogenese .....	5
1.2.4.2.2 Urämische Vaskulopathie bei Dialyse .....	7
1.2.4.2.3 Urämische Vaskulopathie bei Transplantation .....	8
<b>1.3 Ziel der Arbeit .....</b>	<b>8</b>
<b>2 Patient*innen, Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Patient*innenkollektiv .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3 Studienpopulation .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4 Ethik .....</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Studiendesign .....</b>	<b>11</b>
<b>2.6 Studiendurchführung .....</b>	<b>11</b>
2.6.1 Untersuchungsablauf .....	11
2.6.2 Geräte und Systemsoftware .....	12
2.6.3 Datensammlung .....	12
2.6.4 IMT-Messung .....	12
<b>2.7 Methode – Biochemische Bestimmung .....</b>	<b>13</b>
2.7.1 Routineparameter .....	13
2.7.2 Nierenfunktionsparameter .....	13
2.7.2.1 Serumkreatinin .....	13
2.7.2.2 GFR .....	13
2.7.3 Calciumphosphatstoffwechsel .....	14
2.7.3.1 25-Hydroxycholecalciferol .....	14
2.7.3.2 1,25-Dihydroxycholecalciferol .....	15
2.7.3.3 Calcium .....	15
2.7.3.4 Ionisiertes Calcium .....	15
2.7.3.5 Phosphat .....	15
2.7.3.6 alkalische Phosphatase .....	16
2.7.3.7 Parathormon .....	16
2.7.4 Entzündungsparameter - CRP .....	16
<b>2.8 Verwendete Normwerte .....</b>	<b>17</b>
2.8.1 IMT-SDS .....	17
2.8.2 Laborparameter .....	17
<b>2.9 Verwendete Formeln .....</b>	<b>17</b>

2.9.1	Intima-Media-Dicke Standardabweichung ..... (IMT-SDS).....	17 17
2.9.2	Schwartz Formel zu Berechnung der GFR.....	17
<b>2.10</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Beschreibung des Patient*innenkollektivs.....</b>	<b>19</b>
3.1.1	Parameter des Knochenstoffwechsels .....	20
3.1.1.1	25-Dihydroxycholecalciferol .....	20
3.1.1.2	1,25-Dihydroxycholecalciferol .....	20
3.1.1.3	Parathormon (PTH) .....	21
3.1.1.4	alkalische Phosphatase (AP) .....	22
3.1.2	Calcium-Phosphat-Stoffwechsel .....	23
3.1.2.1	Calcium.....	23
3.1.2.2	Ionisiertes Calcium .....	23
3.1.2.3	Phosphat.....	23
3.1.3	Mikroinflammation - CRP .....	24
3.1.4	Nierenfunktionsparameter .....	24
3.1.4.1	Serumkreatinin .....	24
3.1.4.2	GFR.....	24
3.1.4.3	CKD-Stadium.....	24
3.1.5	Behandlungsregime .....	25
3.1.5.1	Dialysemonate .....	25
3.1.5.2	Transplantationsmonate .....	25
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse zur Hauptfrage .....</b>	<b>25</b>
3.2.1	Ergebnisse der IMT-Messungen.....	25
3.2.2	Korrelation des 1,25-Dihydroxycholecalciferol-spiegels mit der IMT- SDS.....	29
<b>3.3</b>	<b>Ergebnisse zur Nebenfrage.....</b>	<b>30</b>
3.3.1	Korrelation von IMT-SDS mit weiteren Parametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels.....	30
3.3.2	Korrelation der IMT-SDS mit 25(OH)D, alkalischer Phosphatase, Calcium und Parametern der Nierenfunktion.....	31
<b>3.4</b>	<b>Weitere Beobachtungen in der Gruppe der transplantierten Patient*innen .....</b>	<b>32</b>
3.4.1	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit 25(OH)D .....	32
3.4.2	Korrelation von Dialysemonaten und Transplantationsmonaten .....	32
<b>3.5</b>	<b>Weitere Beobachtungen im Gesamtkollektiv.....</b>	<b>32</b>
3.5.1	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit PTH.....	32
3.5.2	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit dem CKD-Stadium.....	33
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methoden .....</b>	<b>34</b>
4.1.1	Patient*innenkollektiv.....	34
4.1.2	Qualitätssicherung .....	35
4.1.3	Statistische Methoden .....	35
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
4.2.1	IMT-Messungen .....	36
<b>4.3</b>	<b>Beantwortung der Hauptfrage - Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegel und der IMT- SDS .....</b>	<b>37</b>
<b>4.4</b>	<b>Beantwortung der Nebenfrage - Korrelation von IMT-SDS mit weiteren Parametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels und Mikroinflammation .....</b>	<b>40</b>

4.4.1	Korrelation von IMT-SDS mit Phosphat .....	40
4.4.2	Korrelationen in der Gruppe der transplantierten Patient*innen .....	41
4.4.2.1	Korrelation von IMT-SDS mit PTH .....	41
4.4.2.2	Korrelation von IMT-SDS mit Phosphat .....	42
4.4.2.3	Korrelation von IMT-SDS mit ionisiertem Calcium .....	43
<b>4.5</b>	<b>Diskussion weiterer Beobachtungen bei transplantierten Patient*innen .....</b>	<b>44</b>
4.5.1	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit 25(OH)D .....	44
4.5.2	Korrelation von Dialysemonaten und Transplantationsmonaten .....	44
<b>4.6</b>	<b>Diskussion weiterer Beobachtungen im Gesamtkollektiv .....</b>	<b>44</b>
4.6.1	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit PTH .....	44
4.6.2	Korrelation von 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit dem CKD-Stadium .....	45
4.6.3	Korrelation von PTH mit dem CKD-Stadium .....	45
<b>4.7</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i> .....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b><i>Englische Zusammenfassung/Summary</i> .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i> .....</b>	<b>51</b>
7.1	Einverständniserklärung für Eltern .....	51
7.2	Einverständniserklärung für Jugendliche .....	55
7.3	Korrelationsanalysen nach Pearson Großansicht (Tabellen 14 und 15) .....	59
7.4	Tabellen zur Errechnung der IMT-SDS .....	61
7.5	Danksagung .....	63
7.6	Abstrakt für die Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) 2020 .....	64
7.7	Verzeichnis der akademischen Lehrenden .....	65
	<b><i>Literaturverzeichnis</i> .....</b>	<b>67</b>

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach glomerulärer Filtrationsrate.....	2
Tabelle 2	Studienpopulation.....	10
Tabelle 3	Neue Konstanten k getrennt nach verschiedenen Kreatinin- Bestimmungsmethoden .....	14
Tabelle 4	Alle gemessenen Parameter im Subgruppenvergleich .....	19
Tabelle 5	Gruppenvergleich transplantiert/ nicht-transplantiert für Parameter des Calcium- Phosphatstoffwechsels sowie Parameter der Nierenfunktion und der Dialysedauer.....	22
Tabelle 6	Durchschnittliche Serumspiegel der Parameter des Calcium-Phosphat- Stoffwechsels im Gesamtkollektiv .....	23
Tabelle 7	Behandlungsregime auf Lebenszeit .....	25
Tabelle 8	Gruppenvergleich transplantiert/ nicht-transplantiert für IMT-SDS .....	26
Tabelle 9	Intimamediadicke alters- und geschlechtsadaptiert (IMT-SDS) und 1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l] Serumspiegel des Gesamtkollektivs .....	26
Tabelle 10	IMT-SDS und 1,25(OH) <sub>2</sub> D mit Unterscheidung der transplantierten und nicht- transplantierten Patient*innen .....	27
Tabelle 11	IMT-SDS und 1,25(OH) <sub>2</sub> D Mittelwerte mit Unterscheidung der Patient*innen nach erfolgter oder nicht erfolgter Dialysebehandlung .....	27
Tabelle 12	Gruppenvergleich dialysiert/ nicht-dialysiert für IMT-SDS.....	28
Tabelle 13	IMT-SDS und 1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l] bei präemptiv transplantierten Patient*innen; ..	28
Tabelle 14	Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für das gesamte Studienkollektiv.....	29
Tabelle 15	Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für die Subgruppe der transplantierten Patient*innen .....	30
Tabelle 16	GFR unabhängige Korrelation von ion. Calcium, Phosphat und PTH mit der IMT- SDS in der Gruppe der transplantierten Patienten .....	31
Tabelle 17	Pearson Korrelationsanalyse - Nierenfunktionsparameter und Therapie.....	32
Abbildung 1	25(OH)D-Serumspiegel des Gesamtkollektivs.....	20
Abbildung 2	1,25(OH) <sub>2</sub> D Serumspiegel des Gesamtkollektivs.....	21
Abbildung 3	PTH [ng/l] Durchschnittswerte im Gruppenvergleich transplantiert (ja n=22) / nicht-transplantiert (nein n=13).....	22
Abbildung 4	IMT-SDS Durchschnittswerte im Gruppenvergleich transplantiert (ja n=22) / nicht-transplantiert (nein n=13).....	22
Abbildung 5	Gruppenvergleich dialysiert/ nicht-dialysiert für IMT-SDS.....	28

# Abkürzungsverzeichnis

<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	1,25-Dihydroxycholecalciferol
<b>25(OH)D</b>	25-Hydroxycholecalciferol
<b>AP</b>	alkalische Phosphatase
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CKD</b>	Chronic Kidney Disease
<b>CKD-MBD</b>	Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein (Entzündungsparameter)
<b>CaSR</b>	Calcium sensing receptor
<b>ECLA</b>	Elektrochemilumineszenzassay
<b>ESRD</b>	End Stage Renal Disease/ Endstadium der Niereninsuffizienz
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>HD</b>	Hämodialyse
<b>IL6</b>	Interleukin 6 (Entzündungsparameter)
<b>IMT</b>	Intima-Media-Dicke
<b>IMT-SDS</b>	Intima-Media-Dicke Standarddeviation Score
<b>PD</b>	Peritonealdialyse
<b>pHPT</b>	primärer Hyperparathyreoidismus
<b>pmarp</b>	pro Million altersadaptierter Bevölkerung
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>SD</b>	Standard Deviation / Standardabweichung
<b>sHPT</b>	sekundärer Hyperparathyreoidismus

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Die Einleitung beschreibt die chronische Niereninsuffizienz mit Behandlungsmöglichkeiten, Komplikationen und Prognosen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Bedeutung des Vitamin-D-Haushalts und den Folgen eines Ungleichgewichts, sowie der urämischen Vaskulopathie als bedeutsamen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Ziel ist es, sich einen Überblick über die komplexen Krankheitsgeschehen und kardiovaskulären Risikofaktoren der kindlichen Patient\*innen zu verschaffen, um die Notwendigkeit einer umfassenden Therapie zu verstehen. Im Mittelpunkt steht hier die Behandlung mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), mit ihren Auswirkungen auf die verschiedenen Patient\*innengruppen, sowie den Folgen einer Nichtbehandlung. Zum besseren Verständnis werden die wichtigsten Aufgaben des  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  auf der Grundlage des aktuellen Wissensstandes erläutert.

Es gibt bereits eine Studie, in der sich eine U-förmige Assoziation von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel und der Intima-Media-Dicke bei dialysierten Kindern zeigt (Shroff et al. 2008). Diese Studienergebnisse sind allerdings bisher noch nicht reproduziert. Insbesondere erscheint wichtig, inwiefern diese Assoziation als Hinweis auf eine mögliche urämische Vaskulopathie, auch bei aktuell nicht dialysierten Kindern und Jugendlichen mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz, gefunden werden kann.

## **1.2 Chronische Niereninsuffizienz (CKD)**

### **1.2.1 Definition und Diagnosekriterien**

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert durch die Abnahme der exkretorischen, also glomerulären und tubulären Funktion, sowie der inkretorischen (endokrinen) Funktion. Es muss eine strukturelle oder funktionelle Auffälligkeit der Niere über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vorhanden sein, welche Auswirkungen auf die Gesundheit hat (KDIGO 2012). Diese Auffälligkeiten stellen gleichzeitig Kriterien der

Diagnosestellung dar und umfassen pathologische Befunde im Urinsediment, in Bildgebung oder Histologie, oder/und eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (Kidney Int. Supplements 2013). Die Einteilung in die CKD-Stadien erfolgt anhand der verbleibenden Nierenfunktion, gemessen an der GFR.

*Tabelle 1 Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach glomerulärer Filtrationsrate; (KDIGO 2012)*

Krankheitsstadium	GFR [ml/min 1,73m <sup>2</sup> ]	Schweregrad
1	>90	Nierenerkrankung mit normaler GFR
2	60-89	leicht eingeschränkte GFR
3a	45-59	leichte Niereninsuffizienz
3b	30-44	mittelgradige Niereninsuffizienz
4	15-29	schwere Niereninsuffizienz
5	<15 Hämodialyse oder Peritonealdialyse	präterminale Niereninsuffizienz terminale Niereninsuffizienz

### **1.2.2 Epidemiologie**

Gerade in der weltweiten Betrachtung gibt es wenig epidemiologische Daten über die CKD Stadien 2-5 bei Kindern und Jugendlichen. Die Prävalenz wird in Europa zwischen 56-74,7 pro Million altersadaptierter Bevölkerung (pmarp) angegeben (Harambat et al. 2012). Angesichts der verhältnismäßig hohen Zahl dialysepflichtiger Kinder, welche in Europa derzeit erfasst werden, kann von einer höheren Anzahl ausgegangen werden. So liegt die Prävalenz der pädiatrischen Patient\*innen im Endstadium der Niereninsuffizienz (ESRD), die derzeit eine Nierenersatztherapie in Anspruch nehmen, in Europa bei circa 58,7 pmarp. Ein höheres Alter der Kinder korreliert mit einer größeren Prävalenz. (ERA-EDTA Registry 2018).

### **1.2.3 Therapie und Prognose**

Da die CKD ein Symptom verschiedener Erkrankungen darstellt, ist auch die Therapie symptomorientiert. Zum Teil richtet sie sich aber auch nach den Folgen, die eine meist langjährige Niereninsuffizienz auf den Körper hat.

#### **1.2.3.1 Dialyse**

Die Dialyse ist eine Nierenersatztherapie, welche bei einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz die Therapie der Wahl darstellt, sofern keine präemptive Nierentransplantation durchgeführt werden kann. Sie dient dem Entzug harnpflichtiger Substanzen und überschüssiger Flüssigkeit, sobald die Nierenfunktion hierfür nicht mehr

ausreichend ist. Richtlinien empfehlen die Nierenfunktionsersatztherapie spätestens einzuleiten, wenn der Patient eine glomeruläre Filtrationsrate von  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  zusätzlich zu urämischen Symptomen, Überwässerung oder Unterernährung hat. Alternativ wäre bei einem asymptomatischen Patienten ein Zeitpunkt anzustreben, der vor einem Abfall der Filtrationsrate unter  $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  liegt (Rees und Shroff 2008). Empfohlen wird die Dialysebehandlung von Kindern in einem pädiatrischen Zentrum mit einem interdisziplinären Team. Als Dialyseverfahren bei Kindern kommen entweder die Hämodialyse oder die Peritonealdialyse zur Anwendung. Bei der Auswahl des am besten geeigneten Verfahren werden in der Pädiatrie mehrere Faktoren berücksichtigt. Neben dem Alter der Kinder, dem Körpergewicht und Gedeihzustand spielen psychosoziale Faktoren eine entscheidende Rolle. Meist wird im Hinblick auf Letzteres die Peritonealdialyse bevorzugt, da diese im häuslichen Umfeld durchgeführt wird und beständigere Blutspiegel erzielt. Um eine möglichst gute Behandlungsqualität zu erreichen, sollte die Dialyse möglichst kurzzeitig durchgeführt werden und lediglich als Überbrückungstherapie zur Transplantation dienen. Als Parameter für die Qualität der Nierenersatztherapie gelten im Kindesalter hauptsächlich die altersgemäße körperliche sowie psychosoziale Entwicklung (KDIGO 2012; Nehus und Mitsniefes 2019).

Während der Nierenersatztherapie können einige Komplikationen auftreten, die in der Therapieplanung beachtet werden müssen. Sehr wichtig ist hier eine ausreichende Nutrition, welche nicht selten über eine naso-gastrale Sonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie gewährleistet werden muss (Adamczyk et al. 2012). Außerdem gilt es, die arterielle Hypertonie, welche besonders häufig unter Dialysebehandlung auftritt, zu vermeiden (Munshi und Flynn 2018). Falls kein zufriedenstellendes Längenwachstum, im Sinne einer Wachstumsverzögerung eintritt, sollte eine Wachstumshormonbehandlung in Betracht gezogen werden (Ketteler et al. 2017). Besonders wichtig ist es, die Risikofaktoren für eine renale Osteopathie sowie die urämische Vaskulopathie zu bedenken, entsprechend eine umfassende Vitamin-D-Therapie einzuleiten und diese unter ständigen Kontrollen aufrechtzuerhalten (Dialyse-Standard - Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2019).

### 1.2.3.2 Transplantation

Eine Transplantation stellt die erste Wahl bei der Behandlung chronisch nierenkranker Kinder im Endstadium dar. Nach Möglichkeit sollte sie früh genug geschehen, um eine

Urämie zu vermeiden (Fraser et al. 2015). Generell scheint eine frühe Transplantation bei Kindern ohne vorausgehende Dialysebehandlung einen positiven Einfluss auf die körperliche und psychische Entwicklung zu haben (Amaral et al. 2016). Auch der Vergleich des 2-Jahres-Überlebens zeigt eine bessere Chance für Kinder, die eine Transplantation erhalten haben, gegenüber denjenigen, die an der Dialyse verweilt sind (ERA-EDTA Registry 2018). Die Optionen der Transplantation umfassen Lebend- und Todspenden. Falls eine Lebendspende möglich ist, bringt diese den positiven Effekt, dass sie bereits präemptiv geschehen kann. Mit der Art der Therapie variieren auch die Todesgründe. So zeigt die Transplantation eine enorme Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, erhöht aber das Risiko an einem Malignom zu sterben (McDonald et al. 2004).

## **1.2.4 Komplikationen**

### 1.2.4.1 Chronical Kidney Disease Mineral Bone Disorder (CKD-MBD)

Kinder und Jugendliche mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 3-5D weisen häufig einen Vitamin-D-Mangel mit erniedrigten  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  Serumspiegeln auf. Letzteres geht auf die ungenügende 1-alpha-Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol ( $25(\text{OH})\text{D}$ ) in der proximalen Tubuluszelle der Niere zurück (Levin et al. 2007). Zusätzlich finden sich bei diesen Patient\*innen weitere Störungen des  $\text{Ca}^{2+}$ -Phosphatstoffwechsels wie Hypocalcämie, Hyperphosphatämie und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) (Slatopolsky und Bricker 1973; Portale et al. 1984). Der sHPT tritt bei beinahe allen Patient\*innen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion auf, weil er eine Folge des natürlichen probativen Mechanismus des Körpers zur Regulation des Calcium-, Phosphat-, Vitamin-D-Metabolismus darstellt. Eine Folge der gestörten Calciumhomöostase aufgrund von Vitamin-D-Mangel ist die CKD-MBD welche bei Kindern, mit hohem PTH, eine erhöhte Gefahr von Knochensymptomen bis zu Knochenbrüchen bewirkt. Grund dafür ist eine unzureichende Mineralisation und dadurch fehlerhafte Knochenarchitektur (Bakkaloglu et al. 2010; Denburg et al. 2013). Durch die Kombination von hohen Parathormonspiegeln (PTH), hohem Serumcalcium und -phosphat trägt der sHPT außerdem enorm zur vaskulären Calcifizierung bei. Hiermit erklärt sich die Bedeutung der Therapie mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten, denn durch sie kann einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse entgegengewirkt, PTH gesenkt und

gleichzeitig eine Hypocalcämie behandelt werden. Allerdings bewirken die erhöhten  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Spiegel auch eine verstärkte enterale Phosphatresorption, sodass sich die Hyperphosphatämie verstärken kann (Goodman et al. 2000; Oh et al. 2002). Neben seinen vielfältigen Aufgaben im Calciumphosphathaushalt hat  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  auch antiinflammatorische und immunmodulatorische Effekte. Ein Beispiel dafür ist eine Aktivitätserhöhung von Monozyten und Makrophagen, sowie eine Inhibition von B- und T-Lymphozyten, welche zumindest in vitro nachgewiesen werden konnte (Tokuda et al. 2000; Tsujimoto et al. 2011). Schon bei Kindern und Jugendlichen im CKD Stadium 3-5D treten messbare Gefäßveränderungen, wie veränderte Pulswellengeschwindigkeit und erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) auf (Litwin und Niemirska 2009). Diese können als Surrogatparameter für die urämische Vaskulopathie angesehen werden.

Durch die beschriebenen Veränderungen haben CKD Patient\*innen unter 20 Jahren einen 30-fach erhöhte Sterblichkeit gegenüber ihren Altersgenossen, wobei kardiovaskuläre Ereignisse 45% der Todesursachen ausmachen (Luke 1998; Querfeld et al. 2010).

#### 1.2.4.2 Urämische Vaskulopathie

##### 1.2.4.2.1 Pathogenese

Bei Erkrankungen des kardiovaskulären Systems muss zwischen klassischen und speziellen Risikofaktoren unterschieden werden. Zu den klassischen Risikofaktoren zählen jene, die auch in der Allgemeinbevölkerung genutzt werden, um das Risiko einer symptomatisch werdenden ischämischen Herzerkrankung einzuschätzen. Hierzu zählen unter anderem Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen und körperliche Inaktivität (Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK 2016). Einige dieser Risikofaktoren haben bei CKD Patient\*innen eine erhöhte Prävalenz, aber die gleichen Auswirkungen, andere wirken sich anders aus als in der Normalbevölkerung. So scheinen Blutdruck und Cholesterinspiegel bei dieser Risikogruppe gemein zu haben, dass sie sowohl bei sehr hohen als auch sehr niedrigen Werten einen negativen Einfluss auf das Risikoprofil haben (Iseki et al. 2002; Sarnak Mark J. et al. 2003). Weiterhin gibt es die spezifischen Risikofaktoren, bei denen es sich um Einflussfaktoren handelt, von denen bewiesen ist, dass sie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse mit fortschreitender Niereninsuffizienz ebenfalls erhöhen. Die terminale Niereninsuffizienz führt zu einem metabolischen und hämodynamischen Ungleichgewicht. Dazu gehören ein erhöhtes Flüssigkeitsvolumen, Phosphatretention, erhöhte Homocysteinlevel, Hypernatriämie,

Anämie, und chronische Inflammation. Auch ein Protein-Kalorie-Ungleichgewicht kann durch eine unzureichend angepasste Ernährung entstehen. Einige dieser Komplikationen werden im Folgenden näher erläutert.

Chronische Inflammation steht im Verdacht, sich bedeutend auf das kardiovaskuläre Risiko auszuwirken. Der gemessene CRP Wert steht indirekt für die Inflammation und eine daraus resultierend erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, welche durch ihr erhöhtes Aufkommen bei CKD Patient\*innen zum Anstieg der Oxidation von Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten führen. Zu derartigen Molekülveränderungen kommt es, sobald die Produktion der Oxidantien, die der protektiven antioxidativen Kapazitäten übersteigt (Himmelfarb et al. 2002). Während intrazellulär meist genügend Antioxidantien vorliegen, enthalten extrazelluläre Flüssigkeiten hiervon meist weit weniger, was die Gefäßwände, durch die Nähe zum Plasma, zu einem gefährdeten Gewebe macht (Halliwell und Gutteridge 1990).

Einer der bekanntesten kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Dysregulation im Mineralstoffwechsel mit hohen Serumspiegeln an Calcium und Phosphat. Bei CKD Patient\*innen ist das betroffene Gewebe vorwiegend die Tunica Media, eine Schicht bestehend aus glatten Muskelzellen. Es kommt zur konzentrischen Gefäßverdickung, Verkalkung der Media mit der Konsequenz der Gefäßversteifung und infolge dessen auch zu Hypertension und Linksherzhypertrophie (Block et al. 1998; Blacher et al. 1999; Shanahan et al. 1999). Zusätzlich kann eine Intimaproliferation (Endothelzellschicht) mit der Gefahr von Okklusion und Plaqueruptur auftreten (Cozzolino et al. 2019). Stark vorangetrieben wird die Calcifizierung durch die synergistischen Effekte von Calcium und Phosphat, durch Bildung von Hydroxyapatitnanokristallen. Neben mechanischen Zerstörungsmechanismen können diese Kristalle durch lysosomale Degradation zu hohen intrazellulären Calciumspiegeln und so zum Zelltod führen. Außerdem sind sie mitverantwortlich für die osteochondrische Differenzierung der glatten Gefäßmuskelzellen (Ewence et al. 2008). Der Calcifizierungsbeginn ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Aufnahme von Calcium und Phosphat in diese Zellen, welche normalerweise streng reguliert, durch sogenannte Calcium sensing receptor (CaSR) in den Zellen, abläuft, da die Calciumaufnahme über die Kontraktilität der Muskelzellen entscheidet. Übersteigt der Calciumgehalt im Plasma hingegen stark die normalen Serumspiegel, wird die Funktion dieser CaSRs runterreguliert und so die Aufnahme

gesteigert. Dies führt zu einer stark erhöhten Prävalenz der vaskulären Calcifikation bei CKD Patient\*innen (McIntyre 2008; Alam et al. 2009; Shroff et al. 2013).

Umso wichtiger erscheint die frühzeitige Therapie mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten, um ein Ungleichgewicht im Calcium-Phosphat-Haushalt mit rapiden Anstiegen und Abfällen des Serumcalciums zu vermeiden und die daraus resultierenden Folgen zu reduzieren.

#### 1.2.4.2.2 Urämische Vaskulopathie bei Dialyse

Während der Dialysebehandlung, unabhängig von der Dialysemethode, kommt es zu einem Progress der urämischen Vaskulopathie. Studien zeigen, dass die Dauer der Dialyse signifikant mit der IMT-SDS korreliert (Litwin et al. 2008).

Grund für diesen negativen Einfluss sind vaskulopathogene Faktoren, die eine Folge der terminalen Niereninsuffizienz sind und denen die Kinder während der Dialysepflichtigkeit, zumindest teilweise, weiterhin ausgesetzt sind, sowie durch die Dialysebehandlung neu auftretende Einflussfaktoren. Zu letzterem zählt eine entzündliche Immunantwort, welche bei 30-50 % der (Prädialyse), Peritoneal- und Hämodialysepatient\*innen nachgewiesen werden konnte. Da diese Anstiege des CRP und IL6 bei Dialysepatient\*innen sehr wechselhaft und periodisch auftreten, nimmt man an, dass hauptsächlich Infektionen, aber auch Faktoren wie die Bioinkompatibilität der Dialysemembranen eine Rolle spielen (Stenvinkel 2001).

Auch wenn Entzündung und oxidativer Stress, wie oben beschrieben, in engem Zusammenhang stehen überwiegt der anti-urämische Effekt der Dialyse, sodass schon einige Monate nach Beginn deutlich weniger Marker für oxidativen Stress nachgewiesen werden können. Auch hier spielt die arterielle Calcifikation eine bedeutende Rolle, welche deutlich mit der Dauer der Dialysebehandlung korreliert. Die Calciumkonzentration in den Gefäßen dialysierter Patient\*innen war in histologischen Untersuchungen doppelt so hoch wie die Konzentration bei prädialytischen Patient\*innen und korrelierte mit der zeitlichen Ausdehnung der Dialysebehandlung (Stenvinkel et al. 1998). Auch wenn bereits vor der Dialyse erhöhte Calciumspiegel zu vermehrter Calcifizierung führen, so scheinen sich unter der Dialyse entscheidende Veränderungen in den Gefäßen abzuspielen, die zur Akzeleration dieser beitragen. Beispielsweise konnten Apoptosen nur in Gefäßen von Dialysepatient\*innen festgestellt werden, was einen Zusammenhang zu dialyse-abhängigen Faktoren impliziert (Goodman et al. 2000).

#### 1.2.4.2.3 Urämische Vaskulopathie bei Transplantation

Mittlerweile kann nachgewiesen werden, dass eine Transplantation den Progress der Vaskulopathie entscheidend aufhalten kann. Kinder, die ein Transplantat erhalten, haben somit weit bessere Prognosen das Langzeitüberleben betreffend. Gründe hierfür sind bei gut funktionierender Transplantatniere einerseits die verbesserte Blutdruckregulation, andererseits aber auch die Rückbildung urämiebedingter Stoffwechselstörungen. Dadurch kommt es zu einem Ausbleiben weiterer Gefäßveränderungen. Teilweise sind pathogene Veränderungen der Gefäße im Kindesalter sogar reversibel, so konnte in einer Studie ein Rückgang der IMT innerhalb eines Jahres nach Transplantation um durchschnittlich 0,6 SD gemessen werden (Litwin et al. 2008). Eine komplette Wiederherstellung des altersgerechten Durchschnittes ist jedoch bei Kindern, die vor der Transplantation langjährig dialysepflichtig waren, nicht zu erwarten (De Lima et al. 2002).

### 1.3 Ziel der Arbeit

Die Hauptfrage dieser Arbeit lautet: Welchen Einfluss hat der 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegel auf die Entwicklung der urämischen Vaskulopathie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz?

Außerdem soll eruiert werden, welche weiteren Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels (PTH, Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, 25(OH)D) und der Mikroinflammation sich als unabhängige Modifier der IMT zeigen.

Es soll detailliert und speziell auf Surrogatparameter der urämischen Vaskulopathie in verschiedenen Patient\*innensubgruppen eingegangen werden. Hierbei sollen sowohl dialysierte-, präemptiv transplantierte-, sowie zuvor dialysierte und anschließend transplantierte Kinder und Jugendliche einbezogen werden. Zusätzlich sollen Patient\*innen betrachtet werden, welche noch ohne ein Nierenersatzverfahren oder ein Transplantat auskommen. Um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten, wird nicht die Menge des substituierten Vitamins, sondern der durchschnittliche Serumspiegel über die letzten Jahre betrachtet.

## **2 Patient\*innen, Material und Methoden**

### **2.1 Patient\*innenkollektiv**

Eingeschlossen wurden Patient\*innen im Alter von 6-18 Jahren mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) im Stadium 3-5D, sowie nierentransplantierte Patient\*innen. Der Ausschluss jüngerer Kinder erfolgte in der Annahme, dass Gefäßveränderungen über einige Zeit akkumulieren müssen, um messbar zu werden und um eine größere Compliance bei der sonografischen Messung zu erzielen. Dies diente ebenso der Qualitätssicherung der Daten. Es durften keine, von der chronischen Niereninsuffizienz unabhängigen, aktiven Gefäßerkrankungen vorliegen.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patient\*innen, die folgende Kriterien erfüllten:

- CKD Stadien 3-5D oder Nierentransplantatträger
- Alter 6-18 Jahre
- schriftliche Einwilligung liegt vor

Für die Studie nicht zugelassen waren Patient\*innen, die folgende Kriterien aufwiesen:

- fehlende schriftliche Einwilligung
- von der chronischen Niereninsuffizienz unabhängige, aktive Gefäßerkrankungen z.B. Vaskulitis

### **2.3 Studienpopulation**

Zu Anfang der Studie wurden 58 Patient\*innen rekrutiert, von denen im Laufe der Messphase, unter Beachtung der oben genannten Kriterien, 23 ausgeschlossen wurden. 4 Patient\*innen zeigten bei der Reevaluation eine wieder verbesserte Nierenfunktion und wurden, zum Zeitpunkt der Messung, wieder dem CKD-Stadium 2 zugeordnet. Bei 2 Studienteilnehmern konnte aufgrund verschiedener Ursachen keine auswertbare IMT-Messung stattfinden. Zudem gab es 8 Patient\*innen, die doch nicht in das Altersfenster passten, sowie 9 Patient\*innen, die bereits das Zentrum gewechselt hatten oder im Studienzeitraum keinen Termin in Marburg wahrnehmen konnten. 35 Patient\*innen wurden schließlich in die Studie eingeschlossen. Insgesamt waren 12 Proband:innen

weiblich und 23 männlich. Das jüngste Kind war 6,0 Jahre, das älteste 17,3 Jahre alt. Das mediane Alter der Patient\*innen betrug 13,3 Jahre (Tabelle 2). Die Zahl der transplantierten Patient\*innen betrug 22, 3 waren dialysepflichtig und 10 kamen ohne Nierenersatztherapie aus.

*Tabelle 2 Studienpopulation; Alters- und Geschlechterverteilung der Subgruppen*

	Gesamtgruppe	transplantiert	nicht transplantiert
Alter (Median)	13.3	13.4	11.6
männlich	23 (65.7 %)	13 (59.1 %)	10 (76.9 %)
weiblich	12 (34.3 %)	9 (40.9 %)	3 (23.1 %)

## 2.4 Ethik

Im Dezember 2017 wurde die Studie der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und im Januar 2018 durch diese bewilligt.

Das Aktenzeichen lautet: Studie 202/17

Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie setzte die Information der Patient\*innen und der Sorgeberechtigten voraus. Diese erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich im Rahmen der regelmäßigen Vorstellung im KfH-Nierenzentrum. Die Information bezog sich auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und die Rechte des Patient\*innen bei der Teilnahme. Die Patient\*innen wurden darauf hingewiesen, dass ihre Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung ohne Namensnennung zur wissenschaftlichen Auswertung genutzt werden. Die Aufklärung umfasste folgende Punkte:

- Art der Erkrankung
- Art der Untersuchung
- zu erwartende Risiken
- die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz

- die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder ordnungsgemäß autorisierte Personen
- Speicherung der Daten in anonymer Form

## **2.5 Studiendesign**

Es handelte sich um eine Querschnittsuntersuchung der IMT mit einer retrospektiven Labordatenerhebung. Teilnehmer waren Patient\*innen der Kindernephrologie Marburg (KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche sowie Klinik für Kindernephrologie und Transplantationsmedizin Marburg) mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 – 5D. Die Stichprobengröße betrug 35 Patient\*innen im Alter von 6-18 Jahren. Die Beurteilung der gewonnenen Daten erfolgte anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte.

## **2.6 Studiendurchführung**

Zu Beginn ihres Routinetermins wurden die Patient\*innen und Sorgeberechtigten von der Doktorandin und dem betreuenden Arzt über die Studie informiert und es wurde ihnen Informationsmaterial und eine Einverständniserklärung ausgehändigt. Danach konnten im Gespräch Fragen geklärt und die Entscheidung über eine Teilnahme getroffen werden. Im Anschluss an den Termin erfolgte die Untersuchung mit Messung der IMT. Nach Abschluss aller Messungen erfolgte die Labordatenerhebung.

### **2.6.1 Untersuchungsablauf**

Die Patient\*innen wurden im Anschluss an ihren regelhaften Kontrolltermin und der Aufklärung durch die Untersucherin und den betreuenden Arzt um einen zusätzlichen Schall ihrer Karotiden, zur Messung der Intima-Media-Dicke, gebeten. Die sonografische Untersuchung erfolgte immer nach dem gleichen Ablauf gemäß des Standardprotokolls. Dafür wurden in Rückenlage, beginnend auf der rechten Patient\*innenseite, jeweils fünf Messungen an beiden Karotiden durchgeführt. Die Messung erfolgte 2 cm kaudal der Bifurkation über einen Bereich von 0,5-1 cm. Falls die Einzelmessungen untereinander zu große Abweichungen zeigten, erfolgte eine weitere Messung.

## 2.6.2 Geräte und Systemsoftware

Für die Untersuchung verwendet wurde ein hochauflösendes Ultraschallgerät (ACUSON X300 Siemens Medical Solutions USA 2007). Die Messung wurde mit einem linearen Schallkopf mit 10-12 MHz durchgeführt. Es handelt sich um B-Mode Messungen. Die Berechnung der Intima-Media-Dicke erfolgte mit dem „Arterial Health Package 2007“.

## 2.6.3 Datensammlung

Die für die Studie relevanten, bereits erhobenen Labordaten, wurden den Patient\*inneninformationssystemen (Orbis und Disweb) entnommen und ausgewertet.

## 2.6.4 IMT-Messung

Die Messung und Berechnung der mittleren Intima-Media-Dicke, mithilfe der halbautomatischen Software „Arterial Health Package 2007“, erfolgte auf Grundlage der zuvor erstellten Bilder. Um die Messung durchzuführen, platziert der Untersucher ein Messfeld über dem entsprechenden Bildausschnitt. Die Software zeigt nun an, mit welcher Qualität die IMT, an der ausgewählten Stelle, gemessen werden kann. Hierbei wurde darauf geachtet, immer eine Qualität von über 90 % zu erreichen. Gegebenenfalls wurde das Messfeld mehrfach neu platziert, um eine angemessene Qualität zu erhalten. Sobald diese Messung für alle zehn Bilder erfolgt war, konnte aus der Statistik der IMT Mittelwert, jeweils für die rechte und linke Karotis, sowie auch der gemittelte Wert über beide Karotiden entnommen und vermerkt werden. Zur Berechnung der IMT-SDS für Kinder und Jugendliche von 10 bis 18 Jahren wurde der Kalkulator der „The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease Study“ (4C - Kidney Disease Study: Calculators: <http://www.4c-study.org/index.php?id=calc#>) verwendet. Die Berechnung für die jüngeren Kindern erfolgte anhand folgender Formel manuell:

$$SDS = \left\{ \left[ \left( \frac{Y}{M(t)} \right) \right]^{L(t)} - 1 \right\} / [L(t) \times S(t)]$$

In den Referenztabellen werden der Mittelwert (M), der Variationskoeffizient (S) und ein Maß für die Schiefe (L) angezeigt. Die Standardabweichung (SDS) für jedes Individuum kann durch die Gleichung berechnet werden, wobei Y die individuelle Messung ist und

L, M und S von den spezifischen Referenzwerten für jedes Alter (t) stammen (Doyon et al. 2013).

Die Referenztabellen befinden sich im Anhang.

## **2.7 Methode – Biochemische Bestimmung**

### **2.7.1 Routineparameter**

Neben den von der KDIGO empfohlenen, regelmäßigen Kontrollen der GFR und Albuminurie werden bei den Patient\*innen des KfH-Nierenzentrum mit CKD weitere Routineparameter bestimmt, welche im Folgenden näher erläutert werden (KDIGO 2012). Alle Normwerte sind altersabhängig unterschiedlich, wie vom Zentrallabor des UKGM angegeben. Die Referenzwerte werden vom Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik, Standort Marburg zur Verfügung gestellt und können dem Intranet entnommen werden (Labormedizinisches Untersuchungsprogramm Prof. Dr. H. Renz Marburg).

### **2.7.2 Nierenfunktionsparameter**

#### 2.7.2.1 Serumkreatinin

Als Nierenfunktionsparameter wurde das Serumkreatinin erhoben. Es handelt sich um ein Umwandlungsprodukt des Kreatins, welches proportional zum Gesamtkreatin anfällt. Da es beinahe ausschließlich renal eliminiert wird, ist es ein häufig gemessener Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion. Die Kreatininkonzentration steigt proportional zur Muskelmasse an und ist daher individuell sehr unterschiedlich, kann im Individuum selbst aber als recht konstant angesehen werden, sofern sich die Muskelmasse nicht entscheidend verändert. Die tägliche Kreatininproduktion ist ebenfalls annähernd konstant. So kann dieser Parameter im Verlauf eine gute Aussage über eine mögliche Verschlechterung der Nierenfunktion geben. Er steigt allerdings erst an, wenn die glomeruläre Filtrationsrate auf unter 50 % abgesunken ist (Baethke 1980). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Spektrometrie/ Absorptionsspektrometrie

#### 2.7.2.2 GFR

Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) erfolgte unter Anwendung der originalen Schwartz-Formel für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, da im

Zentrallabor des UKGM weiterhin die Bestimmung des Serumkreatinin nach Jaffé angewandt wird (Schwartz et al. 2009).

Für diese Formel werden benötigt: Serumkreatinin, Körperlänge, Lebensalter und Geschlecht. Lebensalter und Geschlecht werden durch den Korrekturfaktor  $k$  repräsentiert.

*Schwartz (orig.): GFR [ml/min]*

$$\approx k * \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$$

Da in einer zuvor an der Universität Marburg durchgeführten Dissertation effektivere Korrekturfaktoren, getrennt nach zwei Patient\*innengruppen, bestimmt werden konnten, rechnen wir mit diesen (Schmitt 2004).

#### Patient\*innengruppen:

- I. Jungen und Mädchen vom 2. bis 12. Lj. und Mädchen bzw. junge Frauen vom 13. bis 21. Lj.
- II. Jungen bzw. junge Männer vom 13. bis 21. Lj.

*Tabelle 3 Neue Konstanten  $k$  getrennt nach verschiedenen Kreatinin-Bestimmungsmethoden – für diese Arbeit verwendet:  $k$  (Jaffé); Tabelle entnommen aus: (Schmitt 2004)*

Patientengruppe	$k$ (Jaffé)	$k$ (Ektachem)	$k$ (Creatinin plus)	$k$ (Schwartz)
Gruppe I	0.48	0.42	0.38	0.55
Gruppe II	0.52	0.48	0.47	0.70

## **2.7.3 Calciumphosphatstoffwechsel**

### 2.7.3.1 25-Hydroxycholecalciferol

25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D) entsteht durch Hydroxylierung in der Leber aus der inaktiven Vorstufe Cholecalciferol. Letzteres entstand zuvor in der Haut unter Einfluss von UV-Licht aus der Vorstufe 7-Dehydrocholesterin. 25(OH)D ist relativ stabil und nicht direkt von der Ernährung beeinflusst. Bei einem Mangel wird der Laborparameter aber schnell auffällig, weshalb er als Routineparameter genutzt wird (Lips 2007; Lüllmann et al. 2016). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im

Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Elektrochemiluminescenceassay (ECLA)

#### 2.7.3.2 1,25-Dihydroxycholecalciferol

1,25-Dihydroxycholecalciferol wird in der Niere aus 25-Hydroxycholecalciferol hydroxyliert und so zum aktiven Hormon. Dieser Schritt kann bei CKD Patient\*innen nicht in ausreichendem Maße stattfinden, was häufig zum Mangel führt. Zum Einsatz kommen Präparate des bereits aktiven Hormons. Da sowohl ein weiter bestehender Mangel, als auch eine Überdosierung unerwünscht sind, gilt es den Plasmaspiegel zu kontrollieren (Lüllmann et al. 2016). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Ligandenassay/Enzymimmunoassay

#### 2.7.3.3 Calcium

Veränderungen im Calciumstoffwechsel können bei Nierenerkrankungen vielfältige Ursachen haben. Dazu gehören Filtrations- und Resorptionsstörungen von Calcium und Phosphat, Rezeptordefekte für PTH und 1,25(OH)<sub>2</sub>D oder verminderte Bildung von Vitamin-D. Da sowohl Hypo-, als auch Hypercalcämien schwere Folgen haben können erfolgt die Bestimmung obligat. Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Spektrometrie/Absorptionsspektrometrie

#### 2.7.3.4 Ionisiertes Calcium

Ionisiertes Calcium macht ungefähr 50 % des Gesamtcalciums aus und ist im Gegensatz zu albumingebundenem Calcium (40 %) im Glomerulum filtrierbar. Wenn die Filterkapazität der Glomeruli soweit eingeschränkt ist, dass die renale Calciumfiltration abnimmt, kann es auch über diesen Mechanismus zur Überladung des Organismus mit Calcium kommen (Felsenfeld et al. 2015). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Elektrochemische Untersuchungen/ Potentiometrie

#### 2.7.3.5 Phosphat

Phosphat ist größtenteils organisch gebunden, freies Phosphat findet sich im Plasma regelhaft nur wenig. Die Regulation erfolgt durch PTH und Vitamin-D, sowie duodenale Resorption und renale Exkretion. Die diagnostische Bestimmung erfolgt als obligate

Begleituntersuchung zur Beurteilung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels insbesondere bei Dialysepatient\*innen (Dörner 2013). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Spektrometrie/ Absorptionsspektrometrie

#### 2.7.3.6 alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) wird bei Kindern vor allem durch die ossäre AP bestimmt. Die im Plasma enthaltene AP entstammt hauptsächlich Knochen und Leber und dient besonders bei CKD Patient\*innen als wichtiger Biomarker des Knochenstoffwechsels. Vor allem in der Kindheit und Pubertät kommt es zu einem physiologischen Aktivitätsanstieg, wodurch die Spiegel großen Schwankungen unterliegen, welche in die Interpretation einbezogen werden sollten (Zierk et al. 2016). Neuere Studien zeigen Zusammenhänge zwischen AP, vaskulärer Verkalkung, Entzündung und Endotheldysfunktion bei Nieren- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Haarhaus et al. 2017). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Spektrometrie/ Absorptionsspektrometrie

#### 2.7.3.7 Parathormon

Parathormon (PTH) wird in den Nebenschilddrüsen produziert und mit Absinken der Calciumkonzentration im Serum ausgeschüttet. Es bewirkt eine Erhöhung der Calcium-, sowie eine Erniedrigung der Phosphatkonzentration. Da Letzteres als Komplexbildner wirkt, führt seine Senkung zu einem Mehrangebot an freiem  $\text{Ca}^{2+}$ . (Lüllmann et al. 2016). Aufgrund der starken Auswirkung von PTH auf den Mineralienstoffwechsel und das häufige Auftreten eines sHPT bei CKD Patient\*innen ist die Kontrolle des PTH obligat. Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Ligandenassay/ Lumineszenzimmunoassay

#### **2.7.4 Entzündungsparameter - CRP**

CRP ist ein, in der Leber gebildetes, Akute-Phase-Protein, welches mit den Polysacchariden vieler Bakterien, Pilze und Protozoenparasiten, aber auch mit Lecithin und Nukleinsäuren bindet. Er wird als Standardsuchtest und Verlaufparameter eingesetzt (Dörner 2013). Die Bestimmung des Laborparameters erfolgte im Zentrallabor des UKGM Marburg nach folgender Methode: Spektrometrie/ Absorptionsspektrometrie

## 2.8 Verwendete Normwerte

### 2.8.1 IMT-SDS

Als Normwerte für die altersentsprechende IMT-SDS Werte für Kinder wurden der „The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease Study“ entnommen (Doyon et al. 2013).

### 2.8.2 Laborparameter

Für die gemessenen Laborwerte wurden die vom Zentrallabor Marburg (laboratoriumsmedizinisches Untersuchungsprogramm) angegebenen Referenzbereiche verwendet.

## 2.9 Verwendete Formeln

### 2.9.1 Intima-Media-Dicke Standardabweichung (IMT-SDS)

$$SDS = \left\{ \left[ \left( \frac{Y}{M(t)} \right) \right]^{L(t)} - 1 \right\} / [L(t) \times S(t)]$$

M = Mittelwert

S = Variationskoeffizient

L = Maß für die Schiefe

Y = individuelle Messung

### 2.9.2 Schwartz Formel zu Berechnung der GFR

*Schwartz (orig.): GFR [ml/min]*

$$\approx k * \text{Körperlänge [cm]} / \text{Serumkreatinin [mg/dl]}$$

k = Korrekturfaktor (zusammengesetzt aus Lebensalter und Geschlecht)

## **2.10 Statistik**

Verwendet wurden beschreibende Statistiken und multivariate Korrelationsanalysen nach Pearson. Da die Werte nicht normalverteilt sind, erfolgten Gruppenvergleiche anhand des Mann-Whitney U Tests. Es wurde eine Signifikanz von  $p < 0,05$  angenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Patient\*innenkollektivs

Um unser Patient\*innenkollektiv möglichst gut beschreiben zu können, wurden die meisten Laborparameter retrospektiv über die letzten drei Jahre hinweg erhoben und ein Durchschnitt errechnet, sowie Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Messung erhoben. Die Transplantations- sowie Dialysemonate wurden kumulativ auf die gesamte Lebenszeit berechnet. Tabelle 4 stellt die Ergebnisse dieser Erhebung dar und unterscheidet nach den Subgruppen „transplantiert“ und „nicht transplantiert“.

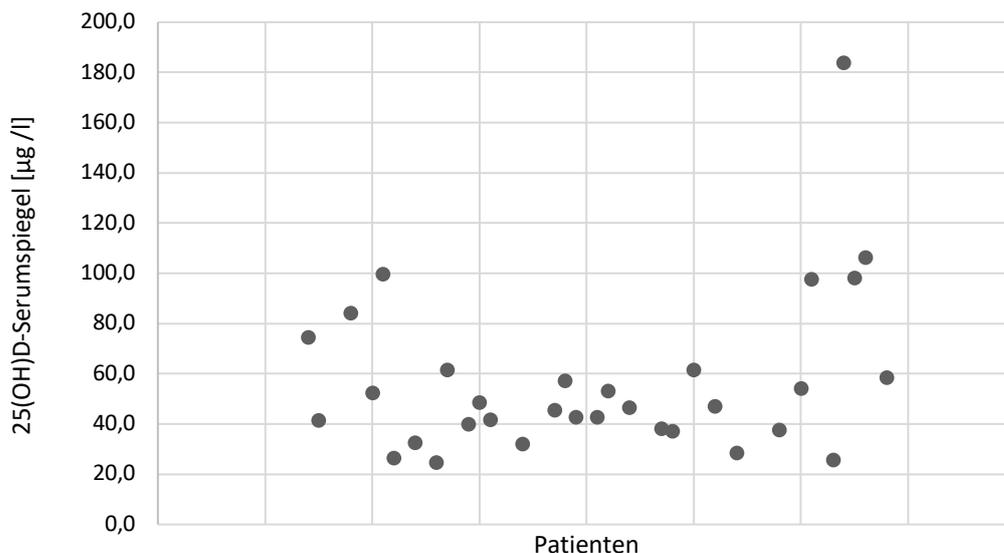
*Tabelle 4 Alle gemessenen Parameter im Subgruppenvergleich; n=Anzahl, angegeben sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen*

	Gesamtgruppe n=35	transplantiert n=22	nicht transplantiert n=13
Alter [Jahre]	12.60 (3.16)	13.00 (3.06)	12.00 (3.35)
<b>Geschlecht</b>			
m	23 (65.7 %)	13 (59.1 %)	10 (76.9 %)
w	12 (34.3 %)	9 (40.9 %)	3 (23.1 %)
IMT-SDS	1.19 (0.83)	1.08 (0.94)	1.38 (0.57)
1.25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l]	70.30 (43.1)	69.80 (48.2)	71.20 (33.6)
25(OH)D [µg /l ]	56.80 (32.4)	57.10 (35.0)	56.20 (27.6)
PTH [ng/l]	193.00 (238)	131.00 (89.5)	298.00 (357)
AP [U/l]	247.00 (110)	215.00 (103)	300.00 (105)
ion. Calcium [mmol/l]	1.25 (0.12)	1.27 (0.14)	1.21 (0.06)
Calcium [mmol/l]	2.38 (0.21)	2.35 (0.23)	2.45 (0.17)
Phosphat [mmol/l]	1.50 (0.26)	1.46 (0.28)	1.57 (0.22)
<b>CKD Stadium</b>			
1	6 (17.1 %)	4 (18.2 %)	2 (15.4 %)
2	11 (31.4 %)	8 (36.4 %)	3 (23.1 %)
3	8 (22.9 %)	6 (27.3 %)	2 (15.4 %)
4	4 (11.4 %)	2 (9.10 %)	2 (15.4 %)
5	6 (17.1 %)	2 (9.10 %)	4 (30.8 %)
Serumkreatinin [mg/dl]	2.37 (2.44)	1.86 (1.85)	3.25 (3.09)
GFR [ml/min]	56.60 (33.8)	62.10 (32.0)	47.10 (36.1)
CRP [mg/l]	2.78 (2.61)	2.86 (3.05)	2.64 (1.75)
RR systolisch [mmHg]	120.00 (11.8)	122.00 (11.3)	117.00 (12.5)
RR diastolisch [mmHg]	64.90 (6.88)	66.10 (6.19)	63.00 (7.78)
Dialysemonate	17.00 (19.6)	26.10 (19.8)	2.36 (5.74)
Transplantationsmonate	65.30 (48.6)	65.30 (48.6)	
<b>Dialysemethode</b>			
HD	6 (17.1 %)	3 (13.6 %)	3 (23.1 %)
HD,PD	4 (11.4 %)	4 (18.2 %)	0 (0.00 %)
keine	13 (37.1 %)	4 (18.2 %)	9 (69.2 %)
PD	12 (34.3 %)	11 (50.0 %)	1 (7.69 %)

### 3.1.1 Parameter des Knochenstoffwechsels

#### 3.1.1.1 25-Dihydroxycholecalciferol

Die 25(OH)D-Plasmaspiegel waren bei 32 Patient\*innen auswertbar und zeigten einen Median von 46,8 µg/l (Tabelle 6). Der kleinste gemessene jahresgemittelte Plasmaspiegel betrug 24,5 µg/l, der Größte 184 µg/l. Damit befindet sich der Median unserer Patient\*innen im oberen Referenzbereich (20-50 µg/l). Einige Patient\*innen zeigen Werte weit oberhalb dieses Bereichs (Abbildung 1).



*Abbildung 1 25(OH)D-Serumspiegel des Gesamtkollektivs; Es wurden die Serumspiegel [µg/l] von 32 Patient\*innen in einem Streupunktdiagramm dargestellt. Der Referenzbereich für alle Altersgruppen liegt bei 20-50 µg/l.*

#### 3.1.1.2 1,25-Dihydroxycholecalciferol

Der Median des 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegels unserer Studiengruppe beträgt 52,3 ng/l (Tabelle 6), jedoch gibt es große Unterschiede zwischen den mittleren Serumspiegeln der einzelnen Probanden. Der Referenzbereich für 1,25(OH)<sub>2</sub>D liegt für Kinder unter 16 Jahren bei 40-100 ng/l und ab 17 Jahren bei 30-80 ng/l. Somit befindet sich der Median unseres Kollektivs im Normbereich. Wie in Abbildung 2 zu sehen befinden sich die Werte vieler Patient\*innen jedoch nicht im optimalen Bereich, sondern eher unterhalb oder oberhalb davon. Im Referenzbereich ihrer Altersgruppe liegen die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegel von 16 der Patient\*innen, 9 liegen unterhalb und 9 oberhalb (Abbildung 2). Es ist kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich feststellbar (Tabelle 5).

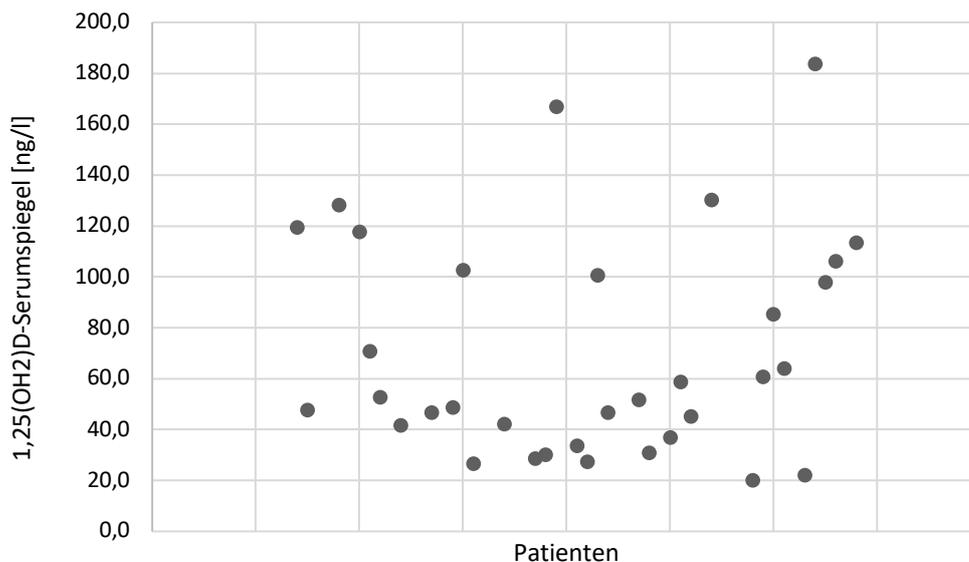


Abbildung 2 1,25(OH)<sub>2</sub>D Serumspiegel des Gesamtkollektivs; Es wurden die Serumspiegel [ng/l] von 34 Patient\*innen in einem Streupunktdiagramm dargestellt. Der Referenzbereich für 1,25(OH)<sub>2</sub>D liegt für Kinder unter 16 Jahren bei 40-100 ng/l und ab 17 Jahren bei 30-80 ng/l.

### 3.1.1.3 Parathormon (PTH)

Der mediane PTH-Plasmaspiegel unserer Patient\*innen, zeitgemittelt über die letzten drei Jahre, liegt mit 97,6 ng/l deutlich über dem Referenzbereich, welcher sich für alle Altersgruppen zwischen 11-65 ng/l befindet. Die Spanne zwischen den Werten der Patient\*innen zeigte sich in der Betrachtung von PTH besonders groß, mit einem Minimum bei 40,2 ng/l und einem Maximum von 1287 ng/l (Tabelle 6). Bei diesem Parameter fällt auf, dass die Gruppe der transplantierten Patient\*innen, gegenüber den nicht-transplantierten, deutlich geringere Durchschnittswerte zeigen (Tabelle 4). Dieser Unterschied ist im Gruppenvergleich zwar nicht signifikant (Tabelle 5), die unterschiedliche Verteilung der Durchschnittswerte beider Patient\*innengruppen ist aber deutlich zu erkennen.

Tabelle 5 Gruppenvergleich transplantiert/ nicht-transplantiert für Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels sowie Parameter der Nierenfunktion und der Dialyседauer; Angewandt wurde der Mann-Whitney U Test für unabhängige Stichproben. Signifikant im Gruppenvergleich ( $p < 0,05$ ) zeigten sich AP ( $p = 0,01$ ), ionisiertes Calcium ( $p = 0,042$ ) und Dialysemonate ( $p < 0,001$ ).

		statistic	p
<b>25(OH)D</b> [ $\mu\text{g/l}$ ]	Mann-Whitney U	99.5	0.684
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b> [ $\text{ng/l}$ ]	Mann-Whitney U	125.0	0.817
<b>PTH</b> [ $\text{ng/l}$ ]	Mann-Whitney U	127.0	0.601
<b>AP</b> [ $\text{U/l}$ ]	Mann-Whitney U	67.0	0.010
<b>ionisiertes Calcium</b> [ $\text{mmol/l}$ ]	Mann-Whitney U	83.5	0.042
<b>Calcium</b> [ $\text{mmol/l}$ ]	Mann-Whitney U	103.5	0.149
<b>Phosphat</b> [ $\text{mmol/l}$ ]	Mann-Whitney U	95.5	0.104
<b>Serumkreatinin</b> [ $\text{mg/dl}$ ]	Mann-Whitney U	122.0	0.484
<b>GFR</b> [ $\text{ml/min}$ ]	Mann-Whitney U	108.0	0.239
<b>CKD-Stadium</b>	Mann-Whitney U	106.0	0.200
<b>Dialysemonate</b>	Mann-Whitney U	39.0	< .001

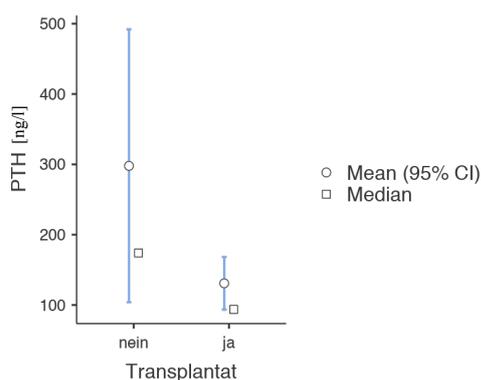


Abbildung 3 PTH [ $\text{ng/l}$ ] Durchschnittswerte im Gruppenvergleich transplantiert (ja  $n=22$ ) /nicht-transplantiert (nein  $n=13$ ); Grafische Darstellung des Unterschiedes der PTH Mittelwerte und des Median bei transplantierten, verglichen mit nicht transplantierten Patient\*innen; CI = Konfidenzintervall

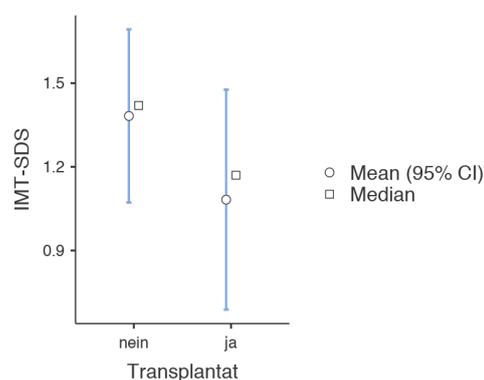


Abbildung 4 IMT-SDS Durchschnittswerte im Gruppenvergleich transplantiert (ja  $n=22$ ) /nicht-transplantiert (nein  $n=13$ ); Grafische Darstellung des Unterschiedes der IMT-SDS Mittelwerte und des Median bei transplantierten, verglichen mit nicht transplantierten Patient\*innen; CI = Konfidenzintervall

### 3.1.1.4 alkalische Phosphatase (AP)

Für die alkalische Phosphatase ist alters- und geschlechtsabhängig ein großer Bereich als physiologisches Spektrum anzusehen, in welchem sich mit 239 U/l auch der Median unserer Patient\*innen befindet (Tabelle 6). Die nicht transplantierten Patient\*innen

zeigen im Durchschnitt höhere Werte. Dieser Unterschied ist im Gruppenvergleich statistisch signifikant (Tabelle 5).

### 3.1.2 Calcium-Phosphat-Stoffwechsel

#### 3.1.2.1 Calcium

Die Werte des Gesamtcalciums der Versuchsgruppe liegen mit einer medianen Konzentration von 2,4 mmol/l im Bereich der Altersnorm, welche zwischen 2,2-2,7 mmol/l liegt (Tabelle 6). Dabei zeigt nur ein Patient einen zu niedrigen und ein Patient einen zu hohen Calciumwert, zeitgemittelt über die letzten drei Jahre. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 5).

#### 3.1.2.2 Ionisiertes Calcium

Ebenso wie beim Calcium liegen die medianen Serumspiegel der Kinder und Jugendlichen innerhalb des Normbereichs ihrer Alterskohorte von 1,16-1,33 mmol/l. Zwischen den beiden Subgruppen gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 5).

#### 3.1.2.3 Phosphat

Mit einem Median von 1,5 mmol/l Phosphat befinden sich die Serumspiegel der Probanden auch hier innerhalb des Normbereichs, welcher altersabhängig schwankt. Im Subgruppenvergleich sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Tabelle 5).

*Tabelle 6 Durchschnittliche Serumspiegel der Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels im Gesamtkollektiv*

	<b>25(OH)D</b> [µg /l ]	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b> [ng /l ]	<b>PTH</b> [ng /l ]	<b>AP</b> [U/l]	<b>Calcium</b> [mmol/l]	<b>ion. Calcium</b> [mmol/l]	<b>Phosphat</b> [mmol/l]
n	32	34	35	35	35	35	35
Mittelwert	56.9	70.3	193.0	247.0	2.38	1.25	1.50
Median	46.8	52.3	97.6	239.0	2.40	1.24	1.50
Range	159.0	164.0	1247.0	487.0	1.50	0.83	1.40
Minimum	24.5	20.2	40.1	63.4	1.40	1.07	0.80
Maximum	184.0	184.0	1287.0	551.0	2.90	1.90	2.20

### **3.1.3 Mikroinflammation - CRP**

Unser Patient\*innenkollektiv zeigt für das C-reaktive Protein einen Durchschnittswert im Normbereich, also unterhalb von 5 mg/l. Hierbei sind zwischen den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Jedoch haben einige Patient\*innen Perioden mit transient erhöhten CRP-Werten durchlebt, welche hier, im betrachteten Durchschnitt der letzten drei Jahre, nicht ins Gewicht fallen.

### **3.1.4 Nierenfunktionsparameter**

#### 3.1.4.1 Serumkreatinin

Das Serumkreatinin befindet sich im Durchschnitt oberhalb des Normbereichs. Die transplantierten Patient\*innen zeigen deutlich niedrigere Werte (Tabelle 4). Im Gruppenvergleich nach Mann-Whitney-U zeigt der Unterschied keine Signifikanz (Tabelle 5).

#### 3.1.4.2 GFR

Bei der Betrachtung der GFR zeigt sich der Unterschied zwischen den transplantierten und nicht transplantierten Patient\*innen. Während die transplantierte Gruppe eine durchschnittliche GFR von 56,6 ml/min zeigt, liegt jene der nicht transplantierten Patient\*innen bei nur 47,1 ml/min (Tabelle 4). Jedoch ist dieser Gruppenunterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 5). An der GFR orientiert sich auch die Einteilung der Stadien der Niereninsuffizienz. Eine normwertige GFR liegt bei über 90 ml/min. (National Kidney Foundation et al. 2002)

#### 3.1.4.3 CKD-Stadium

Entsprechend der durchschnittlichen GFR unserer Patient\*innen lässt sich schon vermuten, dass sich die meisten Patient\*innen in den mittleren Stadien der Chronic Kidney Disease (CKD) befinden. Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass der Großteil der Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Messung dem Stadium 2 zugeordnet werden können (n=11), gefolgt von Stadium 3 (n=8). Stadium 1 und 5 sind gleich häufig vertreten (jeweils n=6). Die Nierenfunktion der transplantierten Patient\*innen in unserer Studie ist im Durchschnitt besser, wodurch sich diese Patient\*innen häufiger in niedrigeren CKD-Stadien befinden (Tabelle 4).

### **3.1.5 Behandlungsregime**

#### **3.1.5.1 Dialysemonate**

Im Durchschnitt wurden unsere Patient\*innen 17 Monate ihres Lebens einer Dialysebehandlung unterzogen. Die Transplantierten durchschnittlich etwas mehr als 2 Jahre (26,1 Monate), während die nicht-transplantierten im Durchschnitt nur etwas länger als 2 Monate (2,36 Monate) dialysiert wurden (Tabelle 4). Auch hier ist die Patient\*innengruppe recht inhomogen. Die Dauer der Behandlung schwankte von nie stattgehabter Dialyse bis 5 Jahre Therapiedauer (Tabelle 7).

*Tabelle 7 Behandlungsregime auf Lebenszeit; berechnet wurde, wie viele Monate die Patient\*innen jeweils abhängig von einer Dialysebehandlung waren, beziehungsweise wie viele Monate sie bereits mit einem Transplantat leben. 21 der Patient\*innen wurden/werden dialysiert, 22 Patient\*innen erhielten ein Transplantat. Hierbei kommt es zu Überschneidungen, da viele der Patient\*innen vor ihrer Transplantation einige Zeit dialysiert werden mussten.*

	<b>Dialysemonate</b>	<b>Transplantationsmonate</b>
n	21	22
Mittelwert	26.1	65.4
Median	24.0	57.5
Standardabweichung	19.8	48.6
Minimum	0.0	1.0
Maximum	60.0	159.0

#### **3.1.5.2 Transplantationsmonate**

In unserem Patient\*innenkollektiv ist die Dauer, welche die Kinder und Jugendlichen bereits mit ihrem Transplantat leben sehr unterschiedlich. Bei einer Patientin war die Transplantation zum Messzeitpunkt gerade einmal einen Monat her, während die maximale Transplantationsdauer bei über 13 Jahren lag. Durchschnittlich leben unsere Patient\*innen seit knapp 5 Jahren mit ihrem Transplantat (Tabelle 7).

## **3.2 Ergebnisse zur Hauptfrage**

### **3.2.1 Ergebnisse der IMT-Messungen**

Die Beantwortung der Hauptfrage, korreliert der durchschnittliche  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Plasmaspiegel mit der Intima-Media-Dicke bei Kindern und Jugendlichen mit CKD 3-

5D sowie bei nierentransplantierten Patient\*innen, setzt zuerst einmal die Betrachtung der Ergebnisse zur IMT-SDS unseres Patient\*innenkollektivs voraus. Hier findet sich bei der IMT-SDS eine durchschnittliche Abweichung vom jeweiligen Altersdurchschnitt um 1,19 (Tabelle 9). Auch wenn der Durchschnitt der Werte unseres Kollektivs noch innerhalb der 95 % Perzentile liegt, fällt auf, dass fast alle Patient\*innen eine Standardabweichung nach oben aufweisen. Es handelt sich um eine sehr inhomogene Gruppe mit einer großen Spanne bezüglich der Abweichung vom jeweiligen Altersdurchschnitt. So liegt die IMT-SDS dreier Patient\*innen auch unterhalb der 50 % Perzentile. In der Unterscheidung der Kinder mit und ohne Nierentransplantat fällt auf, dass die Transplantatträger im Durchschnitt niedrigere IMT-SDS Werte zeigen (Tabelle 10). Im Gruppenvergleich ist dieser Unterschied zwar nicht signifikant (Tabelle 8), die unterschiedliche Verteilung ist aber zu erkennen (Abbildung 4).

*Tabelle 8 Gruppenvergleich transplantiert/ nicht-transplantiert für IMT-SDS; Der Gruppenunterschied zeigt statistisch keine Signifikanz.*

		<b>statistic</b>	<b>p</b>
IMT-SDS	Mann-Whitney U	106	0.206

*Tabelle 9 Intimamediadicke alters- und geschlechtsadaptiert (IMT-SDS) und 1,25(OH)<sub>2</sub>D [ng/l] Serumspiegel des Gesamtkollektivs; auswertbare 1,25(OH)<sub>2</sub>D [ng/l] Serumspiegel fanden sich bei 34 der Patient\*innen*

	<b>IMT-SDS</b>	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>
n	35	34
Mittelwert	1.19	70.3
Median	1.24	52.3
Range	4.02	164.0
Minimum	-0.83	20.2
Maximum	3.19	184.0

*Tabelle 10 IMT-SDS und 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit Unterscheidung der transplantierten und nicht-transplantierten Patient\*innen; Die transplantierten Patient\*innen zeigen im Mittel eine niedrigere IMT-SDS und geringfügig niedrigere 1,25(OH)<sub>2</sub>D [ng/l] Serumspiegel.*

	<b>transplantiert</b>	<b>IMT-SDS</b>	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>
n	nein	13	12
	ja	22	22
Mittelwert	nein	1.38	71.2
	ja	1.08	69.8
Median	nein	1.42	73.1
	ja	1.17	48.3
Range	nein	2.07	91.4
	ja	4.02	164.0
Minimum	nein	0.04	22.1
	ja	-0.83	20.2
Maximum	nein	2.11	114.0
	ja	3.19	184.0

Die von uns untersuchten Patient\*innen, welche in ihrem Leben noch nie dialysiert wurden, zeigen ebenfalls IMT-SDS Werte, die sich oberhalb ihrer Altersnorm befinden. Ihr IMT-SDS Durchschnitt liegt über dem der zuvor dialysierten Patient\*innen (Tabelle 11). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 12).

*Tabelle 11 IMT-SDS und 1,25(OH)<sub>2</sub>D Mittelwerte mit Unterscheidung der Patient\*innen nach erfolgter oder nicht erfolgter Dialysebehandlung; die dialysierten Patient\*innen zeigen eine geringere IMT-SDS als jene, die nie dialysiert wurden. Ihr mittlerer Serumspiegel von 1,25(OH)<sub>2</sub>D [ng/l] hingegen ist höher.*

	<b>dialysiert</b>	<b>IMT-SDS</b>	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>
n	ja	21	21
	nein	14	13
Mittelwert	ja	1.03	72.7
	nein	1.43	66.4
Median	ja	1.24	46.8
	nein	1.35	60.7
Minimum	ja	-0.83	20.2
	nein	0.04	26.7
Maximum	ja	3.19	184.0
	nein	2.68	106.0

Tabelle 12 Gruppenvergleich dialysiert/ nicht-dialysiert für IMT-SDS: Der Gruppenunterschied zeigt statistisch keine Signifikanz.

		<b>statistic</b>	<b>p</b>
IMT-SDS	Mann-Whitney U	101	0.151

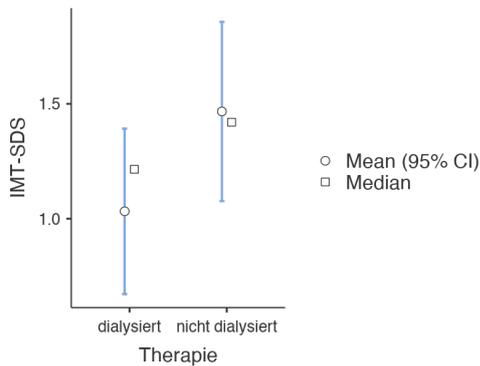


Abbildung 5 Gruppenvergleich dialysiert/ nicht-dialysiert für IMT-SDS; grafische Darstellung des Unterschiedes der IMT-SDS Mittelwerte bei dialysierten, verglichen mit nicht-dialysierten Patient\*innen; CI=Konfidenzintervall

Die Gruppe der präemptiv transplantierten Patient\*innen, hier die Patient\*innen, die vor ihrer Transplantation keinerlei Dialysetherapie brauchten, zeigen die größte IMT Abweichung hin zu höheren Werten (Tabelle 13).

Tabelle 13 IMT-SDS und 1,25(OH)<sub>2</sub>D [ng/l] bei präemptiv transplantierten Patient\*innen; nur 4 der Patient\*innen wurden transplantiert ohne jemals vorher dialysiert worden zu sein.

	<b>IMT-SDS</b>	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>
n	4	4
Mittelwert	1.82	47.9
Median	1.85	50.3
Range	1.77	37.5
Minimum	0.91	26.7
Maximum	2.68	64.2

### 3.2.2 Korrelation des 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegels mit der IMT- SDS

In der Korrelationsanalyse ergibt sich eine leichte Negativkorrelation ( $r=-0,140$ ) von  $1,25(OH)_2D$  und IMT-SDS. Patient\*innen mit niedrigen Serumspiegeln, des aktiven Vitamin-D, zeigen tendenziell größere IMT Abweichungen von ihrer Altersnorm, nach oben. Diese Ergebnisse sind statistisch jedoch nicht signifikant (Tabelle 14).

*Tabelle 14 Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für das gesamte Studienkollektiv; Korrelationsanalyse der untersuchten Parameter des Calcium-Phosphat-Haushalts, der IMT-SDS, des Alters, CRP und CKD Stadium untereinander mit Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus; eine statistisch signifikante Korrelation mit der IMT-SDS zeigt nur Phosphat (0,409  $p<0,05$ ).*

		IMT-SDS	25(OH)D [ $\mu\text{g/l}$ ]	1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l]	Alter (Jahre)	PTH [ng/l]	AP [U/l]	ion. Calcium [mmol/l]	Calcium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	CRP [mg/l]	CKD-Stadium
IMT-SDS	Pearson's r	—	0.127	-0.140	-0.116	0.209	0.208	0.308	0.025	0.409 *	-0.117	0.172
	p-value	—	0.490	0.431	0.507	0.229	0.230	0.072	0.886	0.015	0.505	0.323
25(OH)D	Pearson's r		—	0.559 **	-0.176	-0.188	-0.212	-0.049	0.100	-0.102	0.481 **	-0.195
	p-value			0.001	0.334	0.303	0.243	0.792	0.585	0.579	0.005	0.285
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Pearson's r			—	0.011	-0.387 *	-0.102	-0.158	0.190	-0.286	0.334	-0.482 **
	p-value				0.949	0.024	0.567	0.373	0.281	0.101	0.054	0.004
Alter (J)	Pearson's r				—	0.034	0.091	0.110	0.096	-0.255	-0.157	-0.173
	p-value					0.847	0.602	0.528	0.582	0.140	0.367	0.321
PTH	Pearson's r					—	0.328	-0.116	-0.183	0.408 *	0.033	0.586 ***
	p-value						0.055	0.506	0.292	0.015	0.852	<.001
AP	Pearson's r						—	-0.001	0.181	0.291	-0.072	0.043
	p-value							0.997	0.298	0.090	0.682	0.805
ion. Calcium	Pearson's r							—	-0.071	0.385 *	0.041	0.219
	p-value								0.685	0.022	0.817	0.206
Calcium	Pearson's r								—	-0.193	-0.279	-0.130
	p-value									0.267	0.105	0.457
Phosphat	Pearson's r									—	0.066	0.336 *
	p-value										0.708	0.048
CRP	Pearson's r										—	-0.133
	p-value											0.446
CKD-Stadium	Pearson's r											—
	p-value											

Note. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

*Tabelle 15 Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für die Subgruppe der transplantierten Patient\*innen; Korrelationsanalyse der untersuchten Parameter des Calcium-Phosphat-Haushalts, der IMT-SDS, des Alters, CRP und CKD Stadium untereinander mit Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus; Eine statistisch signifikante Korrelation mit der IMT-SDS zeigen PTH (0,53 p<0,05), ionisiertes Calcium (0,435 p<0,05) und Phosphat 0,51 p<0,05).*

		IMT-SDS	25(OH)D [µg/l]	1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l]	Alter (Jahre)	PTH [ng/l]	AP [U/l]	ion. Calcium [mmol/l]	Calcium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	CRP [mg/l]	CKD-Stadium
IMT-SDS	Pearson's r	—	0.090	-0.162	-0.220	0.530 *	0.225	0.435 *	0.001	0.510 *	-0.007	0.163
	p-value	—	0.689	0.471	0.325	0.011	0.314	0.043	0.998	0.015	0.975	0.470
25(OH)D	Pearson's r		—	0.548 **	-0.146	-0.173	-0.156	-0.123	0.155	-0.206	0.622 **	-0.180
	p-value			0.008	0.516	0.441	0.488	0.585	0.491	0.357	0.002	0.423
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Pearson's r			—	0.270	-0.457 *	0.100	-0.184	0.175	-0.342	0.371	-0.473 *
	p-value				0.224	0.032	0.658	0.411	0.435	0.119	0.089	0.026
Alter (J)	Pearson's r				—	-0.552 **	0.096	0.165	0.268	-0.426 *	-0.242	-0.364
	p-value					0.008	0.672	0.463	0.228	0.048	0.277	0.096
PTH	Pearson's r					—	0.036	0.270	-0.254	0.557 **	-0.074	0.394
	p-value						0.875	0.225	0.254	0.007	0.742	0.070
AP	Pearson's r						—	0.070	0.131	0.392	-0.040	-0.417
	p-value							0.758	0.560	0.071	0.859	0.054
ion. Calcium	Pearson's r							—	-0.107	0.550 **	0.097	0.396
	p-value								0.637	0.008	0.669	0.068
Calcium	Pearson's r								—	-0.217	-0.342	-0.232
	p-value									0.332	0.119	0.299
Phosphat	Pearson's r									—	0.123	0.286
	p-value										0.585	0.196
CRP	Pearson's r										—	-0.129
	p-value											0.568
CKD-Stadium	Pearson's r											—
	p-value											

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

### 3.3 Ergebnisse zur Nebenfrage

#### 3.3.1 Korrelation von IMT-SDS mit weiteren Parametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels

Sind weitere Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels und Mikroinflammation 1,25(OH)<sub>2</sub>D-unabhängige Modifier der IMT?

Im Gesamtstudienkollektiv zeigte sich eine positive Korrelation (0,409 p<0,05) von Phosphat und der IMT-SDS (Tabelle 14). Während die weiteren Parameter (1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D, PTH, AP, ionisiertes Calcium, Calcium, CKD-Stadium) keine signifikante Korrelation zeigten, fanden sich in der Subgruppe der transplantierten Patient\*innen (n=22) statistisch signifikante Korrelationen bei zwei weiteren Parametern. In dieser Gruppe zeigen sowohl PTH, ionisiertes Calcium, als auch Phosphat eine positive Korrelation mit der IMT-SDS (Tabelle 15). Patient\*innen mit höheren Serumspiegeln dieser Parameter haben also eine höhere IMT Abweichung von ihrer Altersnorm.

Auch wenn die Parameter in einer multivariaten Korrelationsanalyse unabhängig von der Nierenfunktion betrachtet werden, also unabhängig von der GFR zum Messzeitpunkt, zeigen sie weiterhin signifikante Korrelationen (Tabelle 16).

Für PTH und Phosphat ergab sich überdies in dieser Gruppe auch eine 1,25(OH)<sub>2</sub>D-unabhängige Korrelation mit der IMT-SDS (Tabelle 11).

*Tabelle 16 GFR unabhängige Korrelation von ion. Calcium, Phosphat und PTH mit der IMT-SDS in der Gruppe der transplantierten Patienten: auch unabhängig von der Nierenfunktion zeigen diese Parameter eine statistisch signifikante Korrelation mit der IMT-SDS (p<0,05)(multiple Regressionsanalyse).*

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	-2.98136	2.01961	-1.476	0.156
ion. Calcium	3.06309	1.44310	2.123	0.047
GFR	0.00260	0.00645	0.403	0.692

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	-1.66835	1.18844	-1.404	0.177
Phosphat	1.81292	0.70386	2.576	0.019
GFR	0.00157	0.00598	0.262	0.796

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	0.09555	0.56307	0.170	0.867
PTH	0.00597	0.00215	2.779	0.012
GFR	0.00330	0.00601	0.550	0.589

### **3.3.2 Korrelation der IMT-SDS mit 25(OH)D, alkalischer Phosphatase, Calcium und Parametern der Nierenfunktion**

Für 25(OH)D, alkalische Phosphatase und Calcium konnte keine Korrelation mit der IMT-SDS festgestellt werden (Tabelle 14). Ebenso konnte keine statistisch signifikante Korrelation von Serumkreatinin, GFR oder dem CKD-Stadium, noch mit der Dialyse- oder Transplantationsdauer mit der IMT-SDS gezeigt werden (Tabelle 17). Es ergaben sich einige Korrelationen der Parameter untereinander, die aus der Errechnung dieser entstehen (Serumkreatinin dient zur Berechnung der GFR, welches wiederum die Grundlage der Bestimmung des CKD-Stadiums bildet).

*Tabelle 17 Pearson Korrelationsanalyse - Nierenfunktionsparameter und Therapie: Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Korrelationen der IMT-SDS mit Parametern der Nierenfunktion, sondern lediglich der Parameter untereinander, die sich auch deren Berechnung ergeben.*

		IMT-SDS	Serumkreatinin [mg/dl]	GFR [ml/min]	CKD Stadium	Dialysemonate	Transplantationsmonate
IMT-SDS	Pearson's r	—	0.274	-0.120	0.172	-0.155	-0.297
	p-value	—	0.112	0.491	0.323	0.382	0.098
Serumkreatinin	Pearson's r		—	-0.756 ***	0.822 ***	0.078	-0.078
	p-value		—	<.001	<.001	0.660	0.671
GFR	Pearson's r			—	-0.959 ***	-0.038	0.039
	p-value			—	<.001	0.832	0.832
CKD Stadium	Pearson's r				—	0.035	-0.130
	p-value				—	0.843	0.478
Dialysemonate	Pearson's r					—	0.382 *
	p-value					—	0.034
Transplantationsmonate	Pearson's r						—
	p-value						—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

### **3.4 Weitere Beobachtungen in der Gruppe der transplantierten Patient\*innen**

#### **3.4.1 Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit 25(OH)D**

In der Gruppe der transplantierten Patient\*innen zeigt sich eine positive Korrelation (r=0,548 p<0,01) von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit 25(OH)D (Tabelle 15).

#### **3.4.2 Korrelation von Dialysemonaten und Transplantationsmonaten**

Die Korrelation (r=0,382 p<0,05) von Dialyse- und Transplantationsmonaten wurde nur zufällig beobachtet, da beide Parameter in die Korrelationsanalyse nach Pearson einbezogen wurden (Tabelle 17). Eine zum Zeitpunkt der Messung weiter zurückliegende Transplantation scheint in unserem Patient\*innenkollektiv auch mit einer längeren Dauer der vorangegangenen Nierenersatztherapie einherzugehen.

### **3.5 Weitere Beobachtungen im Gesamtkollektiv**

#### **3.5.1 Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit PTH**

1,25(OH)<sub>2</sub>D korreliert in unserem Patient\*innenkollektiv mit PTH. Wir fanden eine negative Korrelation von r=-0,387 mit einer Signifikanz von p<0,05 (Tabelle 14).

### **3.5.2 Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit dem CKD-Stadium**

Wie im Abschnitt zur Korrelation mit der IMT-SDS schon angedeutet fanden wir eine negative Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit dem CKD-Stadium ( $r=-0,482$   $p<0,01$ ) (Tabelle 14). Die Kinder und Jugendlichen in höheren Stadien der Niereninsuffizienz zeigen signifikant niedrigere 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegel.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Patient\*innenkollektiv

Obwohl im Vorfeld eine Analyse der Datenbank des KfH-Kindernierenzentrums einen Überblick über die Anzahl der für die Studie geeigneten Patient\*innen bot, konnten im Endeffekt weniger Patient\*innen eingeschlossen werden als erwartet. Dies lag unter anderem daran, dass einige der in der Datenbank geführten Patient\*innen in der Zwischenzeit das Zentrum gewechselt hatten, sich ihre Nierenfunktion wieder verbessert hatte, oder sie noch nicht lange genug in Marburg behandelt wurden und so keine ausreichende retrospektive Labordatenerfassung hätte stattfinden können. Insgesamt konnten 35 von ursprünglich 58 rekrutierten Patient\*innen in die Studie eingeschlossen werden. Generell ist die Patient\*innenanzahl durch die Seltenheit der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter limitiert. Eine höhere Anzahl von Patient\*innen hätte im Rahmen einer multizentrischen Studie eingeschlossen werden können. Da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aber nicht im Routineprogramm der SOPs Kinderdialyse gelistet ist, wird dieses nicht in vielen Zentren standartmäßig bestimmt, weshalb wir uns entschieden, monozentrisch zu verbleiben (Schäfer 2018).

Die Patient\*innengruppe stellt sich im Hinblick auf mehrere Aspekte inhomogen dar. Einerseits überwiegt der Anteil der männlichen Probanden, was sich mit der Häufung einiger Grunderkrankungen beim männlichen Geschlecht erklärt. Hier sind vor allem kongenitale Abnormitäten der Niere und ableitenden Harnwege ausschlaggebend und führen zu einer Krankheitsverteilung von Jungen und Mädchen mit einem Ratio von 1,3-2,0 (Harambat et al. 2012). Zusätzlich ist der Anteil der Patient\*innen mit Transplantat deutlich größer als derer ohne Nierentransplantat. Dies begründet sich darin, dass bei Kindern eine frühzeitige Nierentransplantation angestrebt wird und die Wartezeiten für ein Spenderorgan kürzer sind als bei Erwachsenen. So schreibt die deutsche Ärztekammer in den Regelungen zur Nierentransplantation bei Kindern, Jugendlichen und Heranwachsenden, dass eine Listung auch präemptiv bis zum 18. Lebensjahr möglich ist und die Patient\*innen besonders berücksichtigt werden sollen. Hierfür sind Zusatzpunkte vorgesehen, die den Erhalt eines Organs beschleunigen sollen (Bundesärztekammer 2018).

Die Patient\*innen unterschieden sich außerdem auch innerhalb dieser Gruppen in der Dauer der Niereninsuffizienz und stattgehabten Dialyseverfahren.

#### **4.1.2 Qualitätssicherung**

Im Vorfeld der offiziellen Datenerhebung fand eine Lernphase statt, in der an gesunden Probanden die sonografische Untersuchung erlernt und so lange trainiert wurde, bis verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse erreicht wurden. Die Genauigkeit der Messung betrug +/- 0,01 mm gemessen an 8 gesunden Freiwilligen. Diese geringe Abweichung wurde für die Studie als akzeptabel betrachtet, da durch die Bildung eines Durchschnittswertes aus jeweils fünf Messungen pro Seite eine weitere Erhöhung der Genauigkeit erzielt werden konnte.

Obwohl in der Studienplanung offengehalten wurde, die Messungen von zwei Untersuchern durchführen zu lassen, konnten alle Messungen von derselben Untersucherin (C.H.) durchgeführt werden, sodass die Genauigkeit der Messungen zusätzlich optimiert wurde.

#### **4.1.3 Statistische Methoden**

Nach der Erhebung der aktuellen und zurückliegenden Labordaten wurden diese sorgfältig überprüft. Trotz Bemühungen auf Vollständigkeit, konnten nicht bei allen Patient\*innen stets alle Parameter erhoben werden. Auch in der retrospektiven Datenerhebung fanden sich vereinzelt Datenlücken. Durch weitere Datensammlung und unter Einbeziehung der stationär im Uniklinikum Marburg gemessenen Parameter konnten die Daten fast vollständig, bei allen auszuwertenden Patient\*innen, erhoben werden.

Im Anschluss erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik Marburg die Auswahl, der für die vorhandenen Daten passenden, statistischen Verfahren und unter Anwendung dieser die Auswertung der Daten.

Um die große Anzahl an Parametern nicht nur auf eine Korrelation mit  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  zu testen, sondern auch eventuelle Korrelationen innerhalb dieser zu finden, entschieden wir uns für eine Korrelationsanalyse nach Pearson. Später kam zusätzlich eine multivariate Korrelationsanalyse zum Einsatz, um auf die Unabhängigkeit der beobachteten Korrelationen zu testen.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 IMT-Messungen

Die Ergebnisse unserer IMT-Messungen stützen die schon bestehenden Beobachtungen, dass die Gefäße von Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz früher vaskuläre Veränderungen zeigen, als die der gesunden Bevölkerung. Da die IMT Dickenzunahme, mit fortschreitender CKD, einen wichtigen Parameter für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, dient sie in unserer Arbeit als Surrogatparameter für vaskuläre Veränderungen.

Bis auf wenige Patient\*innen lag die IMT-SDS aller Kinder und Jugendlichen (n=32/35) über ihrem altersentsprechenden Durchschnitt, also oberhalb der 50 % Perzentile. Dies entspricht auch den Resultaten anderer, teils größerer Studien, in denen eine signifikant erhöhte IMT bei Kindern mit CKD gezeigt werden konnte (Brady et al. 2012). Akzelerierte Gefäßveränderungen haben eine umfangreiche Ätiologie wie arterielle Hypertonie, eine urämische Stoffwechsellage und weitere Faktoren, denen unser Patient\*innenkollektiv ausgesetzt ist (Shroff et al. 2013). In unseren Messungen haben die Patient\*innen ohne Transplantatniere, im Durchschnitt, höhere IMT-SDS Werte, sie weichen also mehr von ihrem persönlichen Altersdurchschnitt ab. Diese Gruppe besteht sowohl aus Patient\*innen, welche derzeit dialysiert werden, als auch aus Kindern und Jugendlichen, die noch ohne Nierenersatzverfahren, oder ein Transplantat auskommen. Aus einigen Studien geht hervor, dass sich die urämische Stoffwechsellage, in der sich die Patient\*innen, durch die stark reduzierte Nierenleistung, befinden, sehr ungünstig auf die Gefäßwände ausübt (Litwin et al. 2008; Querfeld et al. 2010). Dieser Einfluss trägt wahrscheinlich maßgeblich zu dem, von uns detektierten, Unterschied der Kohorten bei. Die im Vergleich günstigeren IMT Werte der transplantierten Patient\*innen, könnten außerdem mit einer teilweisen Reversibilität der IMT im Anschluss an eine Transplantation assoziiert sein (De Lima et al. 2002).

Inwiefern sich auch die Dialyse negativ auf die vaskuläre Situation auswirkt, ist derzeit umstritten, da die lange vermutete Annahme, Dialyse würde sich extrem ungünstig auswirken (Litwin und Niemirska 2009), von neuen Studien, teilweise entkräftet wird. So zeigen Shroff et al., dass zumindest unter Peritonealdialyse wenig vaskuläre Schäden bei pädiatrischen Patient\*innen entstehen (Shroff et al. 2019). Wichtig erscheint es, wiederholt die vaskuläre Situation zu untersuchen, da bereits gezeigt werden konnte, dass

Gefäßveränderungen schon bei Kindern im Prädialysestadium vorhanden sind (Litwin et al. 2005). Um statistisch signifikante Aussagen über die Bedeutung von Dialyse auf die IMT zu treffen, ist in unserem Studienkollektiv die Gruppe der derzeit dialysierten Patient\*innen zu klein. Jedoch zeigen in unseren Ergebnissen die Kinder, welche niemals Dialyse erhielten, unabhängig davon, ob sie ein Transplantat haben, keine besseren IMT Werte als die Gruppe derer, die schon einmal Dialyse erhielten. Dies könnte Shroffs Beobachtungen stützen, da die Peritonealdialyse in unserem Patient\*innenkollektiv die überwiegende Therapieoption darstellt. Auch könnte es die Annahme stärken, dass die arteriellen Schäden oft schon vor einer Dialysebehandlung vorhanden sind, wie es in einer Studie von Litwin et al. gezeigt wurde. Diese untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie Kinder und Jugendliche in den CKD-Stadien 2-4, sowohl mit vorangegangener Dialysetherapie, als auch nach Nierentransplantation und fand, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, signifikante Gefäßveränderungen in beiden Patient\*innengruppen (Litwin et al. 2005).

Auch im Vergleich der präemptiv transplantierten Patient\*innen, mit denen, die vor der Transplantation schon dialysiert werden mussten, zeigen Erstere keine niedrigeren IMT-Werte, sondern das Gegenteil ist der Fall. Ihre Werte weisen höhere Abweichungen von der jeweiligen Altersnorm auf. Dieses Ergebnis lässt sich schwer mit der aktuellen Datenlage erklären, könnte durch die geringe Anzahl an Patient\*innen (p=4) jedoch auch verfälscht sein. Möglich wäre auch, dass bis zur Transplantation dieser Patient\*innen zu viel Zeit vergangen ist und sich eine frühzeitige Dialysetherapie günstiger auf die IMT auswirken könnte, als ein langes Ausharren ohne Nierenersatzverfahren, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.

### **4.3 Beantwortung der Hauptfrage - Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegel und der IMT-SDS**

Es zeigen nur sehr wenige unserer Patient\*innen einen normwertigen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel. Die meisten Werte liegen oberhalb oder unterhalb des Referenzbereichs und gleichen sich bei der Berechnung des Median gegenseitig aus. Hieraus ergibt sich der Median von 52,3 ng/l welcher im idealen Bereich liegt.

Was in unserer Studie nicht bestätigt werden konnte, ist die Hypothese, dass  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  einen unabhängigen Modifier der IMT darstellt. In der Korrelationsanalyse ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  und der IMT-SDS. Ein Grund für die nicht feststellbare Korrelation könnte sein, dass wir lediglich den Durchschnittswert der letzten drei Jahre betrachtet haben, aber nicht die Schwankungen, derer die Serumspiegel vieler Patient\*innen während der letzten Jahre unterlagen und welche durchaus Einfluss auf die Gefäßwände gehabt haben könnten.

In einer Studie von Shroff et al, in der die obige Hypothese aufgestellt und belegt wurde, bestand das Patient\*innenkollektiv nur aus dialysierten Patient\*innen. Der Anteil der Patient\*innen, die nur dialysiert und nicht bereits transplantiert wurden, ist in unserer Kohorte sehr gering. Eine Tatsache, die die Vermutung aufstellen würde, dass die beobachtete Korrelation vielleicht nur spezifisch auf das Patient\*innenkollektiv der Dialysepatient\*innen anwendbar ist, aber nicht generell auf Kinder und Jugendliche mit CKD (Shroff et al. 2008). In dieser Studie wurde außerdem, anders als bei uns, mit der IMT in Millimetern, unkorrigiert für Alter und Geschlecht gearbeitet und nicht mit der alters- und geschlechtsadaptierten IMT-SDS. Da die Altersspanne der Patient\*innen mit 13 Jahren (5.-18. LJ) sehr groß war, könnte auch hier eine Ursache der Unterschiede in der Beobachtung liegen. Es bleibt also unklar, ob in der gezeigten U-Kurve nicht das unterschiedliche Alter der Patient\*innen maßgeblich zur beschriebenen Korrelation beiträgt.

Ein Jahr später konnte in einer deutschen Studie, unter Betrachtung 140 nierenkranker Patient\*innen, in den CKD-Stadien 1–5 ohne Dialysepflichtigkeit, keine Korrelation von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  -Serumspiegeln gezeigt werden (Heine et al. 2009).

Ähnliche Ergebnisse wie wir erhielten auch Litwin et al. in einer Studie, in der die Kumulativdosis von Calcitriol in Korrelation mit der cIMT gesetzt werden sollte. Diese zeigte sich nicht als unabhängiger Modifier. Auch anderen Parametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels konnte in genannter Studie keine direkte Korrelation nachgewiesen werden, ebenso wenig wie der Krankheitsdauer. Das untersuchte Patient\*innenkollektiv, unter Einschluss von CKD Patient\*innen ohne Dialyse, Dialysepatient\*innen und Transplantatträgern ist vom Spektrum der Niereninsuffizienz unserem recht ähnlich, da aber nicht die Serumspiegel, sondern die Kumulativdosis von therapeutisch supplementiertem Calcitriol betrachtet wurde, sind Ergebnisse für diesen

Parameter schlecht zu vergleichen. Ebenso wie wir beobachten sie aber signifikant höhere IMT-SDS Werte bei dialysierten Patient\*innen im Vergleich zu den transplantierten Patient\*innen (Litwin et al. 2005). Obwohl Gruppenunterschiede bei der Abweichung der IMT von der jeweiligen Altersnorm gezeigt werden konnten, zeigen unsere beiden Gruppen aus transplantierten und nicht transplantierten Patient\*innen kaum einen Unterschied in den durchschnittlichen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegeln.

Wir entschieden anders als Litwin et al. die supplementierte Dosis von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nicht retrospektiv zu erfassen, da dies, aufgrund von unsicherer Compliance, unzuverlässige Werte ergeben hätte. Außerdem wurde in Studien gezeigt, dass die supplementierte Dosis aktiver Vitamin-D-Analoga kaum oder nicht einschätzbar mit dem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel korreliert. Obwohl ein signifikanter Anstieg für  $25(\text{OH})\text{D}$ , in Korrelation mit der eingenommenen Dosis, mehrfach gezeigt werden konnte, ist dies bisher für  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  nicht der Fall (Chesney et al. 1981; Chandra et al. 2008; Doyon et al. 2016). Die Wahl  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel zu untersuchen und nicht etwa  $25(\text{OH})\text{D}$  als Vertreter der Gruppe zu nutzen beruhte darauf, dass es sich bei  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  um die metabolisch aktive Form handelt und bereits weit mehr Forschungen über  $25(\text{OH})\text{D}$  existieren. Zu bedenken ist aber, dass  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  eine geringere Serumkonzentration und eine kürzere Halbwertszeit hat, was die Betrachtung schwieriger macht. Außerdem kann es zur Maskierung eines beginnenden Vitamin-D-Mangels kommen, da die zu Beginn kompensatorisch erhöhte Ausschüttung von PTH die Aktivität der alpha-Hydroxylase steigert und dies vorübergehend zu normalen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegeln führen kann (Holick 2009). Um Schwankungen zu kompensieren und einen Langzeiteffekt nachzuweisen, wurde der Durchschnitt über drei Jahre bestimmt.

Obwohl wir keine statistisch signifikante Korrelation zeigen konnten, was zusätzlich an den inhomogenen Krankheitsbildern und der geringen Probandenzahl ( $n=35$ ) gelegen haben könnte, ist ein Zusammenhang von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  und der IMT nicht auszuschließen und sollte in einem größeren Patient\*innenkollektiv weiter erforscht werden.

## **4.4 Beantwortung der Nebenfrage - Korrelation von IMT-SDS mit weiteren Parametern des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels und Mikroinflammation**

In der Betrachtung des gesamten Patient\*innenkollektivs konnte eine Korrelation von Phosphat mit der IMT-SDS gezeigt werden. Im Gegensatz zu den weiteren untersuchten Parametern zeigte sich diese Korrelation als statistisch signifikant.

### **4.4.1 Korrelation von IMT-SDS mit Phosphat**

Die Niere dient als Hauptregulator des Phosphathaushaltes, indem sie die Phosphatausscheidung der mit der Nahrung aufgenommenen Phosphatmenge angleicht. Ein hoher Phosphatspiegel bei CKD Patient\*innen wurde schon vielfach beobachtet und erklärt sich mit der verringerten renalen Ausscheidungskapazität, einer vermehrten enteralen Resorption und nicht zuletzt der gesteigerten Freisetzung von Phosphat aus den Knochen durch einen PTH Anstieg. Auch eine Azidose und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  können die Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen verstärken (Felsenfeld et al. 2015).

Unsere Ergebnisse zeigen eine positive Korrelation von  $r=0,409$  ( $p<0,05$ ) von Phosphat mit der IMT-SDS. In epidemiologischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass selbst in der gesunden Bevölkerung (ohne CKD oder CVD) hohe Serumphosphatspiegel einen unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Veränderungen darstellen (Dhingra et al. 2007; Osuka und Razzaque 2012). Verwendet man die IMT als Surrogatparameter für diese chronisch vaskulären Erkrankungen, wie es bereits vielfach klinisch als auch in Studien getan wird, so erscheint Phosphat als unabhängiger Modifier der IMT plausibel. (Polak und O'Leary 2016). Auch wenn wir ein sehr spezielles Patient\*innenkollektiv beobachten, ist davon auszugehen, dass neben speziellen Risikofaktoren auch jene Risikofaktoren der Gesamtbevölkerung zu den kardiovaskulären Schäden beitragen. (Querfeld 2010). Bei CKD Patient\*innen können allerdings besonders starke Folgen des erhöhten Phosphats beobachtet werden. Sowohl in in-vitro Studien, epidemiologischen, sowie klinischen Studien konnte bereits mehrfach eine Assoziation von erhöhten Phosphatspiegeln mit der Gefäßcalcifizierung und Mortalität gezeigt werden (Shroff 2013). Teilweise wird Phosphat sogar als vaskuläres Gift bezeichnet, da seine Erhöhung in-vitro zu Apoptosen, Osteochondrierung und exzessiver Calcifizierung der glatten Gefäßmuskelzellen führt (Giachelli 2003; Shroff

und Shanahan 2007). Diesen negativen Einfluss hat Phosphat allerdings nicht nur auf die periphere Gefäßsituation, sondern auch auf den Progress der CKD bei Kindern, was eine frühzeitige Kontrolle und Therapie auch schon bei Prädialysepatient\*innen unverzichtbar macht (Staples et al. 2010). Die von uns beobachtete Korrelation von Phosphat mit der IMT-SDS und die Schlussfolgerung diesen Parameter als unabhängigen Modifizier anzusehen entspricht also dem aktuellen Forschungsstand und stützt diesen zusätzlich.

#### **4.4.2 Korrelationen in der Gruppe der transplantierten Patient\*innen**

In der Gruppe der transplantierten Patient\*innen zeigten PTH, ionisiertes Calcium und Phosphat jeweils eine positive Korrelation mit der IMT-SDS. Hohe Durchschnittswerte dieser Parameter scheinen die Zunahme der IMT fördern. Überdies konnte für alle drei Parameter gezeigt werden, dass ihr Einfluss unabhängig von der Nierenfunktion ist, welche bewiesenermaßen mit starken Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt einhergeht (Felsenfeld et al. 2015).

##### 4.4.2.1 Korrelation von IMT-SDS mit PTH

Da sich unsere Patient\*innen alle in hohen CKD Stadien befinden, oder sich vor ihrer Transplantation darin befanden, erscheinen die hohen PTH Serumspiegel nicht ungewöhnlich, interessant ist, welche Faktoren zur hier detektierten Korrelation von IMT-SDS und PTH ( $r=0,53$   $p<0.05$ ) beitragen.

Bekannt ist, dass PTH einen großen Einfluss auf den Calcium-Phosphat- Haushalt nimmt und dessen Ungleichgewicht sich wiederum negativ auf die vaskuläre Situation auswirkt. Dies wird auch dadurch deutlich, dass eine Zunahme der IMT ebenso bei Patient\*innen mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) nachgewiesen werden kann, welche über eine vollkommen ungestörte Nierenfunktion verfügen (Walker et al. 2009). Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT), verursacht durch eine Nebenschilddrüsenhyperplasie, welche bei fast allen Patient\*innen mit fortgeschrittener CKD vorliegt, führt zu verstärkter Gefäßcalcifizierung und so zur Zunahme der IMT (Moe und Chen 2004). Diese Korrelation von hohen PTH Spiegeln und einer Vergrößerung der IMT kann jedoch nicht konstant für die Allgemeinbevölkerung gezeigt werden. So konnten verschiedene große Studien keine signifikante Korrelation nachweisen (Blondon et al. 2013; Lee et al. 2017).

Auch in unserer Studie konnte die genannte Korrelation nicht für das Gesamtkollektiv gezeigt werden, sondern lediglich bei den Transplantatträgern. Diese zeigen zwar niedrigere PTH Spiegel als die nicht transplantierten Patient\*innen (durchschnittlich 131 ng/l verglichen mit 298 ng/l), es ist aber davon auszugehen, dass aufgrund der Nebenschilddrüsenhyperplasie auch noch nach der Transplantation vorerst weiterhin ein sekundärer Hyperparathyreoidismus besteht, welcher sich auch nicht bei allen Patient\*innen vollständig zurückbildet (Felsenfeld et al. 2015). Warum die Korrelation mit PTH und der IMT-SDS nur in der Gruppe der transplantierten Patient\*innen nachweisbar ist, bleibt zu erforschen. Eine Erklärung könnte sein, dass in die Calcium-Phosphat-Haushalte dieser Patient\*innengruppe weniger eingegriffen wird, als in die der Dialyse- und Prädialysepatient\*innen und sie weniger  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  supplementiert bekommen, da sie mit dem Transplantat wieder eine verbesserte Nierenfunktion erhalten. Aber auch nach einer Transplantation ist die CKD weiterhin präsent. Manche Quellen sprechen von einem Stadium 2-3 (Alshayeb et al. 2013).

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der Gruppen ist, dass die transplantierten Patient\*innen im Durchschnitt signifikant länger dialysiert wurden, als die Gruppe der nicht transplantierten Kinder und Jugendlichen. Die Auswirkungen der Dialysetherapie sind zwar nicht abschließend geklärt, jedoch wird auch weiterhin angenommen, dass die kumulative Zeit entscheidend zur Entstehung vaskulärer Veränderungen beiträgt. So zeigt eine große Metaanalyse einen Trend zur vermehrten vaskulären Calcifizierung bei jungen Patient\*innen, ansteigend mit der Dialysedauer (Querfeld und Schaefer 2020). Auch könnte man vermuten, dass eine Transplantation zu weiteren Veränderungen führt, welche nicht nach der Aufhebung oder Besserung der urämischen Stoffwechsellage, wie es mit einem funktionierenden Transplantat erreicht werden soll, sistieren.

Es bleibt zu erforschen, wie genau PTH Einfluss auf die IMT nimmt und warum sich dieser Einfluss in verschiedenen Patient\*innengruppen so unterschiedlich präsentiert.

#### 4.4.2.2 Korrelation von IMT-SDS mit Phosphat

In der Gruppe der transplantierten Patient\*innen zeigen unsere Ergebnisse eine positive Korrelation von  $r=0,510$  ( $p<0,05$ ) von Phosphat mit der IMT-SDS. Dies entspricht annähernd den Ergebnissen, die auch in der Gesamtgruppe gezeigt werden konnten und deutet darauf hin, dass sich Phosphat ähnlich auf beide Patient\*innengruppen auswirkt. Wird die Tatsache, dass die transplantierten Patient\*innen unserer Kohorte teilweise

ebenfalls lange dialysiert wurden und vor ihrer Transplantation ähnlichen Bedingungen ausgesetzt waren, wie ihre Vergleichsgruppe, bedacht, überrascht diese Beobachtung nicht. Sie stützt hingegen die Annahme, dass es sich bei Phosphat um einen unabhängigen Modifizier der IMT, unabhängig von der Nierenfunktion, handelt.

#### 4.4.2.3 Korrelation von IMT-SDS mit ionisiertem Calcium

Ionisiertes Calcium macht ungefähr 50 % des Gesamtcalciums aus und ist im Gegensatz zu albumingebundenem Calcium (40 %) im Glomerulum filtrierbar. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus entwickelt sich bei CKD Patient\*innen um eine Hypocalcämie zu vermeiden, da enorm erhöhte PTH Spiegel nötig sind, um normale Calcium- und Phosphatspiegel aufrecht zu erhalten (Felsenfeld et al. 2015). Da ionisiertes Calcium das metabolisch aktive, freie Calcium darstellt, sind die hier zu erkennenden Korrelationen erwartungsgemäß stärker als die Korrelation von Gesamtcalcium mit der IMT-SDS.

Calcium, sowie auch Phosphat, im Komplex als Hydroxyapatit, bilden einen wichtigen Bestandteil für Calcifizierungsprozesse im Körper, wie in Zähnen und Knochen. Damit dieser Prozess extraossär vermieden wird, ist es wichtig, beide Substanzen in Lösung zu halten. Dies gelingt bei sehr stark erhöhten Serumspiegeln, wie sie häufig bei CKD Patient\*innen mit sHPT vorkommen, jedoch nicht mehr. Folglich kommt es einerseits zu einer passiven Calciumpräzipitation in der Gefäßwand, hauptsächlich aber zu aktiven Prozessen mit vielen beteiligten Faktoren, welche zu osteochondrischen Differenzierungen der glatten Gefäßmuskelzellen führen. (Schmaderer 2017; Cozzolino et al. 2019). Diese Prozesse erklären den Zusammenhang von erhöhten Calciumserumspiegeln und der Erhöhung der IMT-SDS. Durch dieses komplexe Zusammenspiel von PTH, Calcium und Phosphat, welche alle drei zur verstärkten vaskulären Calcifizierung unserer Patient\*innenkohorte beitragen, erscheinen die detektierten Korrelationen, genau dieser Parameter, mit der IMT-SDS plausibel. Die Erkenntnisse stützen die Notwendigkeit einer Therapie, zur Erhaltung eines Gleichgewichts im Calcium-Phosphat-Haushalt pädiatrischer CKD Patient\*innen.

## **4.5 Diskussion weiterer Beobachtungen bei transplantierten Patient\*innen**

### **4.5.1 Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit 25(OH)D**

Neben den eigentlich beobachteten Zusammenhängen von der IMT-SDS mit verschiedenen Parametern schien in der Auswertung auch die Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit 25(OH)D ( $r=0,548$   $p<0,01$ ) interessant, welche sich ebenfalls nur im Kollektiv der Transplantatträger zeigte. Wahrscheinlich ist dieser Unterschied zwischen den Gruppen auf die, durch das Transplantat, verbesserte renale alpha-1-Hydroxilierungsfähigkeit zurückzuführen, die die Nieren, der nicht transplantierten Kinder, nicht mehr in ausreichendem Maße leisten können (Holick 2009). So kann bei den transplantierten Kindern wieder eine Umwandlung des mit 25(OH)D in das aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D stattfinden.

### **4.5.2 Korrelation von Dialysemonaten und Transplantationsmonaten**

Diese Korrelation ergab sich zufällig, da beide Parameter aus methodischen Gründen in die statistische Analyse eingeschlossen und auch miteinander in Korrelation gesetzt wurden ( $r=0,382$   $<0,05$ ). Wer vor längerer Zeit transplantiert wurde, wurde zuvor auch länger dialysiert. Die Wartezeit bis zur Nierentransplantation scheint sich, zumindest für unsere Patient\*innen, in den letzten Jahren also verkürzt zu haben.

## **4.6 Diskussion weiterer Beobachtungen im Gesamtkollektiv**

Weitere beobachtete Korrelationen zwischen den von uns getesteten Parametern ergaben sich zwischen PTH und dem CKD-Stadium jeweils mit 1,25(OH)<sub>2</sub>D sowie PTH und dem CKD-Stadium.

### **4.6.1 Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit PTH**

Bei der von uns beobachteten negativen Korrelation von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit PTH ( $r=-0,387$   $p<0,05$ ) handelt es sich vermutlich um die Folgen eines bereits beschriebenen Mechanismus bei Patient\*innen mit CKD, der ursprünglich der Vermeidung einer

Hypocalcämie dient. Hierbei kommt es in Folge von niedrigem  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  zu erhöhter Ausschüttung von PTH. Der Mechanismus beruht auf der abnehmenden Kapazität des aktiven Vitamin-D die PTH Synthese über einen Vitamin-D-Rezeptor zu hemmen und eine Rückresorption von Calcium im Darm zu bewirken. Durch den daraus resultierenden, reduzierten calcämischen Effekt von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel ist ein massiv erhöhter Phosphathormonspiegel erforderlich, was zur Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und so zum sekundären Hyperparathyreoidismus führt (Felsenfeld et al. 2015). Das Ziel einer Substitution mit aktiven Vitamin-D-Analoga ist es PTH zu senken und trotzdem eine Normalisierung des Calciums zu erzeugen (Ketteler 2019).

#### **4.6.2 Korrelation von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mit dem CKD-Stadium**

Wie bereits in der Diskussion zur Korrelation von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  mit der IMT-SDS beschrieben, konnten wir einen starken Abfall der  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Serumspiegel mit steigendem CKD-Stadium, ( $r=-0,482$   $p<0,01$ ) also sinkender GFR beobachten. Dieser wurde bereits in früheren Studien beobachtet (Pavik et al. 2013) und ist vermutlich die Folge der sinkenden Kapazität der 1-alpha-Hydroxylase bei abnehmender Nierenkapazität. Dieser letzte Schritt, welcher aus  $25(\text{OH})\text{D}$  den aktiven Metaboliten  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  macht, kann, in ausreichendem Umfang, nur in der Niere stattfinden (Jakob 1999).

#### **4.6.3 Korrelation von PTH mit dem CKD-Stadium**

Gerade PTH scheint mit dem Eintritt in ein hohes CKD-Stadium stark anzusteigen. Die gegenseitige Beeinflussung der Nierenfunktion und PTH wurde bereits oft beobachtet, wie auch in einer Querschnittsstudie, in der man feststellte, dass mit sinkender GFR immer mehr Probanden einen sekundären Hyperparathyreoidismus aufwiesen. Genauer gesagt, zeigten 56 % der Patient\*innen mit einer eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> einen Hyperparathyreoidismus (PTH $>65$  pg/ml) (Levin et al. 2007). Teilweise wurde sogar eine Vervierfachung des PTH zwischen den CKD Stadien 3 und 5 beobachtet (Craver et al. 2007). Hier ergab sich im Gesamtkollektiv eine Korrelation von  $r=0,586$  ( $p<0,001$ ).

## 4.7 Schlussfolgerung

Die Frage nach unabhängigen Modifiern der IMT-SDS hat, für die Therapie der pädiatrischen CKD Patient\*innen, eine sehr große Relevanz, denn es gilt Lösungen zu finden für die Haupttodesursache dieser Patient\*innenkohorte, die chronisch vaskulären Gefäßerkrankungen.

Die IMT-SDS beinahe aller Patient\*innen befand sich im oberen Referenzbereich ihrer altersentsprechenden Norm, oder darüber.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  konnte aber nicht als unabhängiger Modifier der IMT-SDS herausgestellt werden.

Interessant sind die drei Parameter des Calcium-Phosphathaushalts, deren Einfluss auf die IMT wir zeigen konnten. Sowohl Parathormon (PTH), als auch ionisiertes Calcium und Phosphat scheinen mit ansteigenden Spiegeln die Zunahme der IMT zu fördern. Der Grund, dass diese Veränderung nur in der Gruppe der Transplantatträger nachgewiesen werden konnte, könnte mit der Struktur der Gruppen zusammenhängen. Die Gruppe der transplantierten Patient\*innen ist gleichzeitig auch jene, mit der längsten kumulativen Dialysezeit, da es sich hier um die Patient\*innen mit der geringsten Eigennierenleistung handelt. In der nicht-transplantierten Gruppe erhielten die Patient\*innen entweder eine Dialysetherapie oder aber kamen, wie der größere Anteil, noch ganz ohne ein Nierenersatzverfahren aus, waren also nicht so stark betroffen wie ihre Vergleichsgruppe. Dies könnte einer der Gründe sein, warum sich die Korrelation nicht gleichermaßen stark herausstellte.

Die Therapie der CKD Patient\*innen mit dem Ziel einen sekundären Hyperparathyreoidismus, mit nachfolgender Erhöhung des Calcium- und Phosphatspiegels, zu verhindern, sollte, unbeachtet des Transplantationsstatus, höchste Priorität haben. Da für diese Therapie die Substitution und Spiegelkontrolle von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  entscheidend sind, wäre es weiterhin wichtig in einer größeren Patient\*innenkohorte und vor allem über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg, dessen Einfluss auf die IMT zu erforschen.

## 5 Zusammenfassung

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine kardiovaskuläre Hochrisikokonstellation dar. Kinder und Jugendliche mit chronischen Nierenerkrankungen in hohen Stadien sind fast alle von einem Ungleichgewicht im Calcium-Phosphat-Haushalt betroffen, was nicht zuletzt auf einen Mangel des aktiven Vitamin-D-Metaboliten zurückzuführen ist. Sinkt die Nierenfunktion, kommt es nicht nur zu einer unzureichenden exkretorischen Funktion, sondern auch die inkretorische Leistung nimmt ab und somit die 1-alpha-Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol in der proximalen Tubuluszelle der Niere. Fehlt nun die aktive Form des Vitamin D, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, kommt es zu einem Abfall des Calciums im Serum, zu einem regulatorischen Anstieg der Parathormonausschüttung und dadurch zur Hypercalcämie und Hyperphosphatämie. Folge sind verfrühte arteriovasculäre Schäden und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Um diesen Risikofaktor einzudämmen, gilt es herauszufinden, wie therapeutisch möglichst physiologische Stoffwechselbedingungen herzustellen und zu erhalten sind. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit dem Einfluss von 1,25-Dihydroxycholecalciferol und weiteren Parametern des Calcium-Phosphatstoffwechsels auf die arterielle Calcifizierung. Da die Intima-Media-Dickenzunahme der Gefäße, mit fortschreitender chronischer Niereninsuffizienz, einen wichtigen Parameter für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, dient sie hier als Surrogatparameter für vaskuläre Veränderungen.

In die Studie einbezogen wurden 35 Patient\*innen im Alter von 6-18 Jahren (Median 13,7), die sich zum Zeitpunkt der Messung in den Niereninsuffizienzstadien 3-5D befanden oder bereits ein Nierentransplantat erhielten (n=22). Die Grunderkrankungen der Kinder und Jugendlichen, welche zu der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz führten, sind vielfältig. Um aussagekräftige Ergebnisse für dieses inhomogene Patient\*innenkollektiv zu erhalten wurde der alters- und geschlechtsadjustierte Intima-Media-Thickness Standard Deviation Score (IMT-SDS) verwendet und in Korrelation mit den oben genannten und weiteren Parametern gesetzt (Parathormon, alkalische Phosphatase, Calcium, Phosphat, ionisiertes Calcium, CRP).

Bis auf wenige Patient\*innen lag die IMT-SDS aller Kinder und Jugendlichen (n=32/35) über ihrem altersentsprechenden Durchschnitt, wobei die Patient\*innen ohne Transplantatniere höhere Werte zeigten, als die Transplantierten.

Die oben beschriebenen Disbalancen im Calcium-Phosphat-Haushalt bei steigender Niereninsuffizienz konnten in unserer Studie nachvollzogen werden. So konnte mit steigendem Niereninsuffizienzstadium ein Abfall der 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Serumspiegel sowie steigende Parathormonserumspiegel beobachtet werden. Diese Korrelationen waren statistisch signifikant. Die Ergebnisse zeigten zwar keine signifikante Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferol mit der IMT-SDS, jedoch konnte bei den transplantierten Patient\*innen eine positive Korrelation der IMT-SDS jeweils mit Parathormon, ionisiertem Calcium und Phosphat gezeigt werden. Hohe Durchschnittswerte dieser Parameter scheinen die Zunahme der IMT zu fördern. So stellt sich Parathormon als Verbindung zwischen 1,25-Dihydroxycholecalciferol und der Intima-Media-Dicke dar, denn es steigt bei einem Vitamin-D-Abfall an und trägt als Konsequenz zu einer Dickenzunahme der Intima-Media bei.

Es scheint sich hier um relevante Einflussfaktoren für vaskuläre Schädigung zu handeln, deren Normalisierung in der klinischen Arbeit noch mehr Gewicht erhalten sollte.

## 6 Englische Zusammenfassung/Summary

Chronic renal insufficiency represents a cardiovascular high-risk constellation. Children and adolescents in late stages of chronic kidney disease (CKD) are almost all affected by a disturbance of the calcium-phosphate balance, which is not least due to a deficiency of the active vitamin D metabolite. If renal function decreases, not only is the excretory function insufficient, but incremental performance also decreases, and consequently also the 1-alpha-hydroxylation of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) in the proximal tubule cells of the kidney. The absence of 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D), which is the active form of vitamin D, leads to a decrease in serum calcium, a regulatory increase in parathyroid hormone secretion and following to hypercalcemia and hyperphosphatemia. The consequences are premature arterial vascular damage and subsequently increased cardiovascular mortality. In order to reduce this risk factor, it is necessary to find out how to establish and maintain normal metabolic conditions in childhood CKD patients. We are therefore investigating the influence of 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels and other parameters of calcium-phosphate metabolism on arterial calcification. Since the intima-media-thickness (IMT) increases with progressive CKD and is an important parameter for the development of cardiovascular disease, it serves as a surrogate parameter for vascular changes.

The study included 35 patients aged 6-18 years (median 13.7), who are in CKD stages 3-5D or have already received a kidney transplant (n=22). The underlying diseases of the children and adolescents that led to the advanced renal insufficiency are manifold. To obtain reliable results for this inhomogeneous patient group, age- and sex-adjusted intima-media-thickness standard deviation scores (IMT-SDS) were used and correlated with the individual serum levels of further parameters, such as 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, Calcium, phosphate, ionised calcium, and CRP.

With the exception of a few patients, the IMT-SDS of all children and adolescents (n=32/35) were above their age-related average. The patients without kidney transplant had higher IMT-SDS values than the transplanted ones. The changes described above with increasing renal insufficiency were able to be reproduced in this study. Thus a decrease in 1,25(OH)<sub>2</sub>D serum levels were observed in the presence of increasing CKD

stage and increasing parathyroid hormone serum levels with decreasing  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . These correlations were statistically significant.

Although the results showed no significant correlation of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  with IMT-SDS, a positive correlation of IMT-SDS with parathyroid hormone, ionized calcium and phosphate was shown in the transplanted patients. High average values of these parameters seem to promote the increase in IMT.

Consequently, parathyroid hormone appears to be a link between  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  and IMT. It increases with a decrease in  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  and as a consequence contributes to an increase in IMT. These seem to be relevant factors for vascular damage, the normalization of which should be given even more weight in clinical work.

# 7 Anhang

## 7.1 Einverständniserklärung für Eltern

INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR  
ELTERN/SORGEBERECHTIGTE

für die klinische Prüfung:

**Studie zur Analyse der Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferol  
Plasmaspiegel und Intima-Media-Dicke bei niereninsuffizienten und  
nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Günter Klaus

Klinisches Projektmanagement: Frau cand. med. Clara Hillekamp

Prüfärzte: **Prof. Dr. med. Günter Klaus**

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421-58 62254  
Klaus@med.uni-marburg.de

**Dr. med. Birgit Trutnau**

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421 58 62254  
Birgit.Trutnau@kfh-dialyse.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421/58-62671  
stefanie.weber@med.uni-marburg.de

Liebe Eltern, liebe Sorgeberechtigte,

Ihr Kind ist von einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) betroffen, welche meist mit einem Vitamin-D-Mangel und erniedrigten 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegeln ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) einhergeht. Zusätzlich finden sich häufig weitere Störungen des Calciumphosphatstoffwechsels wie Hypocalcämie, Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT). Zur Behandlung der Hypocalcämie und des sHPT werden aktive Vitamin-D-Metaboliten eingesetzt, welche wichtige Funktionen erfüllen, aber auch eine verstärkte arterielle Verkalkung auslösen können, falls der  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  Spiegel ungünstige Werte annimmt. Um weitere Erkenntnisse darüber zu erlangen, welche Spiegel für die Langzeitentwicklung der Gefäßschäden am besten sind, soll diese Studie durchgeführt werden.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, dass Ihr Kind an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilnimmt.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln oder wie hier über Behandlungen zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung soll insgesamt ungefähr 40 Kinder und Jugendliche mit CKD einschließen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch die Klinik für Kinderneurologie und KfH- Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche am UKGM.

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären und auch Ihr Kind nichts gegen eine Studienteilnahme hat. Sofern Ihr Kind nicht an der Untersuchung teilnehmen oder später ausscheiden möchte, erwachsen ihm daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über die Teilnahme Ihres Kindes zu entscheiden.

### **Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?**

Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz haben meist erniedrigte 1,25-Dihydroxycholecalciferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) –Spiegel und sind so auf eine Substitution angewiesen. Da aber noch nicht hinreichend bekannt ist welche Spiegel es zu erreichen gilt, um frühe Gefäßschäden zu verhindern oder zu minimieren, soll diese Studie stattfinden.

### **Wie ist der Ablauf der Studie und was müssen wir beachten?**

Bei der Aufnahme in die Studie werden einige im Blut gemessene Parameter der letzten drei Jahre ausgewertet. Eine erneute Blutabnahme findet nicht statt. Anschließend wird eine Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader ihres Kindes durchgeführt. Diese dauert nur wenige Minuten und ist für ihr Kind vollkommen schmerzfrei.

### **Welchen persönlichen Nutzen hat mein Kind durch die Teilnahme an der Studie?**

Wir werden die Halsschlagader ihres Kindes, hinsichtlich Gefäßschäden mittels Ultraschall, untersuchen und damit eine Einschätzung erhalten, wie der allgemeine Gefäßstatus aussieht. In Verbindung mit den Blutwerten aus den letzten Jahren hoffen wir Erkenntnisse für die Behandlung zu erhalten, die in Zukunft auch ihrem Kind zu Gute kommt.

**Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie für mein Kind verbunden?**

Es sind keinerlei Risiken für ihr Kind mit dieser Studie verbunden.  
Die durchgeführte sonografische Untersuchung ist schmerzfrei und mit keiner Strahlenbelastung verbunden.

**Wer darf nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen?**

Nicht teilnehmen dürfen Patient\*innen, von denen keine schriftliche Einwilligung vorliegt, es keine auswertbaren 1,25D-Spiegel gibt oder weitere von der chronischen Niereninsuffizienz unabhängige, aktive Gefäßerkrankungen (z.B. Vaskulitis) vorliegen.

**Entstehen für uns durch die Teilnahme an der Studie zusätzliche Kosten?**

Durch die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Untersuchung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

**Was geschieht mit den Daten meines Kindes?**

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen erhoben.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

**Was geschieht mit den Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren?**

Die Ultraschallaufnahmen werden in der persönlichen Krankenakte ihres Kindes abgelegt.

**An wen wende ich mich mit weiteren Fragen?**

Kontaktstelle: Prof. Dr. med. Günter Klaus

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421-58 62254  
Klaus@med.uni-marburg.de

Dr. med. Birgit Trutnau

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421 58 62254  
Birgit.Trutnau@kfh-dialyse.de

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

für die klinische Prüfung:

Ich, (Name des Erziehungsberechtigten) in Blockschrift).....  
bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Studie aufgeklärt worden und habe die  
Patienteninformation/-aufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser  
vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau Dr. med. .... zu meiner  
Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, dass mein Kind an der o.g.  
Studie teilnimmt.

Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und  
ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur  
Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass meinem Kind daraus Nachteile  
erwachsen.

Ich willige ein/Wir willigen ein, dass mein/unser Kind an der oben genannten klinischen  
Prüfung freiwillig teilnimmt.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich/ haben wir erhalten. Ein  
Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Name des 1. Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des 1. Sorgeberechtigten

.....  
Name des 2. Sorgeberechtigten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des 2. Sorgeberechtigten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Sorgeberechtigten des Patienten  
eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

## **7.2 Einverständniserklärung für Jugendliche**

### **INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR KINDER UND JUGENDLICHE VON 12-18 JAHREN**

für die klinische Prüfung:

#### **Studie zur Analyse der Korrelation von 1,25-Dihydroxycholecalciferol Plasmaspiegel und Intima-Media-Dicke bei niereninsuffizienten und nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen**

Studienleiter: Prof. Dr. med. Günter Klaus

Klinisches Projektmanagement: Frau cand. med. Clara Hillekamp

Prüfärzte: **Prof. Dr. med. Günter Klaus**

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421-58 62254  
Klaus@med.uni-marburg.de

**Dr. med. Birgit Trutnau**

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421 58 62254  
Birgit.Trutnau@kfh-dialyse.de

**Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

06421/58-62671  
stefanie.weber@med.uni-marburg.de

Lieber/Liebe...

Du bist von einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) betroffen, welche meist mit einem Vitamin-D Mangel und erniedrigten 1,25-Dihydroxycholecalciferolspiegeln einhergeht. Zusätzlich finden sich häufig weitere Störungen des Calciumphosphatstoffwechsels. Zur Behandlung werden unter anderem aktive Vitamin-D-Metaboliten eingesetzt, welche wichtige Funktionen erfüllen, aber auch eine verstärkte, arterielle Verkalkung auslösen können, falls der 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel ungünstige Werte annimmt. Um weitere Erkenntnisse darüber zu erlangen, welche Spiegel für die Langzeitentwicklung der Gefäßschäden am besten ist, soll diese Studie durchgeführt werden.

Wir möchten dich fragen, ob du bereit bist, an der nachfolgend beschriebenen, klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie, die wir dir hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und genehmigt. Diese klinische Prüfung soll insgesamt ungefähr 40 Kinder und Jugendliche mit CKD einschließen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch das KfH- Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche sowie der Klinik für Kinderneurologie und Transplantationsmedizin am UKGM.

Deine Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Du wirst in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn du schriftlich einwilligst. Wenn du nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, hast du deswegen keinen Nachteil.

Dein Arzt hat dich schon über die geplante Studie informiert, der nachfolgende Text soll dir noch einmal die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit dir und deinen Eltern führen. Bitte zögere nicht, alle Punkte anzusprechen, die dir unklar sind. Du wirst danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über die Teilnahme zu entscheiden.

### **Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?**

Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz haben meist erniedrigte 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) –Spiegel und sind so auf eine Substitution angewiesen. Da aber noch nicht hinreichend bekannt ist welche Spiegel es zu erreichen gilt, um frühe Gefäßschäden zu verhindern oder zu minimieren, soll diese Studie durchgeführt werden.

### **Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich beachten?**

Bei der Aufnahme in die Studie werden einige im Blut gemessene Parameter der letzten drei Jahre ausgewertet. Dafür ist keine erneute Blutabnahme notwendig. Anschließend wird eine Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader durchgeführt. Diese dauert nur wenige Minuten und ist vollkommen schmerzfrei.

### **Welchen persönlichen Nutzen habe ich durch die Teilnahme an der Studie?**

Wir werden deine Halsschlagader hinsichtlich Gefäßschäden untersuchen und damit eine Einschätzung erhalten, wie der allgemeine Gefäßstatus aussieht. In Verbindung mit den Blutwerten aus den letzten Jahren hoffen wir Erkenntnisse für die Behandlung zu erhalten, die dir in Zukunft zu Gute kommt.

### **Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?**

Es sind keine Risiken mit dieser Studie verbunden.  
Die Ultraschalluntersuchung ist schmerzfrei und mit keiner Strahlenbelastung verbunden.

**Wer darf nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen?**

Nicht teilnehmen dürfen Patient\*innen, von denen keine schriftliche Einwilligung vorliegt, es keine auswertbaren 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel gibt oder weitere, von der chronischen Niereninsuffizienz unabhängige, aktive Gefäßerkrankungen (z.B. Vaskulitis) vorliegen.

**Entstehen für uns durch die Teilnahme an der Studie zusätzliche Kosten?**

Nein.

**Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen erhoben.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

**Was geschieht mit den Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren?**

Die Ultraschallaufnahmen werden in der persönlichen Krankenakte abgelegt.

**An wen wende ich mich mit weiteren Fragen?**

Kontaktstelle: Prof. Dr. med. Günter Klaus

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421-58 62254  
Klaus@med.uni-marburg.de

Dr. med. Birgit Trutnau

KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Tel.: 06421 58 62254  
Birgit.Trutnau@kfh-dialyse.de

**Ich habe noch folgende Fragen:**

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

für die klinische Prüfung:

Ich, (Name des Probanden).....  
bin über o.g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation/-aufklärung  
gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn/Frau  
Dr. med. .... zu meiner Zufriedenheit beantwortet.  
Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, dass ich an der o.g. Studie  
teilnehme.  
Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und  
ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.  
Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur  
Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Ich willige ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen.  
Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar  
verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Sorgeberechtigten des Patienten  
eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

## 7.3 Korrelationsanalysen nach Pearson Großansicht

(Tabellen 14 und 15)

*Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für das gesamte Studienkollektiv:*

	IMT-SDS	25(OH)D [µg/l]	1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l]	Alter (Jahre)	PTH [ng/l]	AP [U/l]	ion. Calcium [mmol/l]	Calcium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	CRP [mg/l]	CKD-Stadium
IMT-SDS	Pearson's r	0.127	-0.140	-0.116	0.209	0.208	0.308	0.025	0.409 *	-0.117	0.172
	p-value	0.490	0.431	0.507	0.229	0.230	0.072	0.886	0.015	0.505	0.323
25(OH)D	Pearson's r	—	0.559 **	-0.176	-0.188	-0.212	-0.049	0.100	-0.102	0.481 **	-0.195
	p-value	—	0.001	0.334	0.303	0.243	0.792	0.585	0.579	0.005	0.285
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Pearson's r	—	—	0.011	-0.387 *	-0.102	-0.158	0.190	-0.286	0.334	-0.482 **
	p-value	—	—	0.949	0.024	0.567	0.373	0.281	0.101	0.054	0.004
Alter (J)	Pearson's r	—	—	—	0.034	0.091	0.110	0.096	-0.255	-0.157	-0.173
	p-value	—	—	—	0.847	0.602	0.528	0.582	0.140	0.367	0.321
PTH	Pearson's r	—	—	—	—	0.328	-0.116	-0.183	0.408 *	0.033	0.586 ***
	p-value	—	—	—	—	0.055	0.506	0.292	0.015	0.852	<.001
AP	Pearson's r	—	—	—	—	—	-0.001	0.181	0.291	-0.072	0.043
	p-value	—	—	—	—	—	0.997	0.298	0.090	0.682	0.805
ion. Calcium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	-0.071	0.385 *	0.041	0.219
	p-value	—	—	—	—	—	—	0.685	0.022	0.817	0.206
Calcium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	-0.193	-0.279	-0.130
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	0.267	0.105	0.457
Phosphat	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	0.066	0.336 *
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	0.708	0.048
CRP	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.133
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.446
CKD-Stadium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Pearson Korrelationsanalyse aller untersuchten Parameter für die Subgruppe der transplantierten Patient\*innen;

		IMT-SDS	25(OH)D [µg/l]	1,25(OH) <sub>2</sub> D [ng/l]	Alter (Jahre)	PTH [ng/l]	AP [U/l]	ion. Calcium [mmol/l]	Calcium [mmol/l]	Phosphat [mmol/l]	CRP [mg/l]	CKD-Stadium
IMT-SDS	Pearson's r	—	0.090	-0.162	-0.220	0.530 *	0.225	0.435 *	0.001	0.510 *	-0.007	0.163
	p-value	—	0.689	0.471	0.325	0.011	0.314	0.043	0.998	0.015	0.975	0.470
25(OH)D	Pearson's r	—	—	0.548 **	-0.146	-0.173	-0.156	-0.123	0.155	-0.206	0.622 **	-0.180
	p-value	—	—	0.008	0.516	0.441	0.488	0.585	0.491	0.357	0.002	0.423
1,25(OH) <sub>2</sub> D	Pearson's r	—	—	—	0.270	-0.457 *	0.100	-0.184	0.175	-0.342	0.371	-0.473 *
	p-value	—	—	—	0.224	0.032	0.658	0.411	0.435	0.119	0.089	0.026
Alter (J)	Pearson's r	—	—	—	—	-0.552 **	0.096	0.165	0.268	-0.426 *	-0.242	-0.364
	p-value	—	—	—	—	0.008	0.672	0.463	0.228	0.048	0.277	0.096
PTH	Pearson's r	—	—	—	—	—	0.036	0.270	-0.254	0.557 **	-0.074	0.394
	p-value	—	—	—	—	—	0.875	0.225	0.254	0.007	0.742	0.070
AP	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	0.070	0.131	0.392	-0.040	-0.417
	p-value	—	—	—	—	—	—	0.758	0.560	0.071	0.859	0.054
ion. Calcium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	-0.107	0.550 **	0.097	0.396
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	0.637	0.008	0.669	0.068
Calcium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.217	-0.342	-0.232
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	0.332	0.119	0.299
Phosphat	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.123	0.286
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.585	0.196
CRP	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.129
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.568
CKD-Stadium	Pearson's r	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	p-value	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Note. \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

## 7.4 Tabellen zur Errechnung der IMT-SDS

$$SDS = \left\{ \left[ \frac{Y}{M(t)} \right]^{L(t)} - 1 \right\} / \left[ L(t) \times S(t) \right]$$

In den Referenztabellen werden der Mittelwert (M), der Variationskoeffizient (S) und ein Maß für die Schiefe (L) angezeigt. Das SDS für jedes Individuum kann durch die Gleichung berechnet werden, wobei Y die individuelle Messung ist und L, M und S von den spezifischen Referenzwerten für jedes Alter (t) stammen (Doyon et al. 2013).

Table S6: LMS tables for cIMT, Einc, Beta and DC for boys.

BOYS	cIMT			Einc			Beta			DC		
	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S
Age (years)												
6	1.444	0.370	0.121	-0.091	0.168	0.337	-0.786	2.895	0.278	1.005	69.80	0.329
6.5	1.377	0.371	0.121	-0.082	0.171	0.336	-0.721	2.917	0.277	0.940	68.97	0.326
7	1.309	0.372	0.121	-0.073	0.174	0.334	-0.657	2.940	0.276	0.876	68.14	0.323
7.5	1.239	0.373	0.121	-0.063	0.177	0.332	-0.594	2.962	0.275	0.811	67.32	0.320
8	1.165	0.374	0.120	-0.051	0.180	0.329	-0.532	2.985	0.274	0.748	66.50	0.318
8.5	1.086	0.375	0.120	-0.038	0.183	0.327	-0.472	3.007	0.273	0.687	65.70	0.315
9	1.004	0.376	0.119	-0.025	0.186	0.324	-0.417	3.030	0.272	0.632	64.90	0.312
9.5	0.925	0.377	0.119	-0.013	0.189	0.320	-0.370	3.052	0.270	0.583	64.11	0.308
10	0.851	0.378	0.118	-0.005	0.192	0.316	-0.332	3.075	0.269	0.542	63.34	0.304
10.5	0.787	0.379	0.118	-0.001	0.195	0.311	-0.303	3.097	0.267	0.509	62.60	0.300
11	0.735	0.380	0.118	0.001	0.197	0.306	-0.281	3.120	0.264	0.481	61.88	0.295
11.5	0.694	0.381	0.117	0.005	0.200	0.301	-0.258	3.142	0.261	0.455	61.17	0.289
12	0.667	0.382	0.117	0.008	0.202	0.295	-0.234	3.164	0.257	0.429	60.48	0.284
12.5	0.655	0.384	0.117	0.010	0.205	0.290	-0.209	3.187	0.253	0.405	59.76	0.278
13	0.664	0.386	0.118	0.008	0.207	0.284	-0.188	3.209	0.249	0.386	59.00	0.272
13.5	0.695	0.389	0.118	0.002	0.210	0.279	-0.173	3.232	0.244	0.374	58.19	0.265
14	0.746	0.391	0.118	-0.007	0.213	0.274	-0.167	3.254	0.238	0.367	57.32	0.258
14.5	0.813	0.393	0.119	-0.020	0.216	0.269	-0.172	3.277	0.233	0.364	56.39	0.251
15	0.890	0.396	0.119	-0.033	0.219	0.264	-0.185	3.299	0.226	0.363	55.40	0.244
15.5	0.970	0.398	0.119	-0.047	0.222	0.259	-0.206	3.322	0.220	0.359	54.33	0.236
16	1.048	0.400	0.119	-0.061	0.225	0.254	-0.232	3.344	0.213	0.353	53.19	0.229
16.5	1.124	0.402	0.119	-0.073	0.229	0.250	-0.264	3.367	0.206	0.346	51.99	0.221
17	1.198	0.404	0.119	-0.084	0.233	0.245	-0.300	3.389	0.199	0.337	50.77	0.213
17.5	1.271	0.406	0.119	-0.094	0.236	0.241	-0.340	3.411	0.191	0.328	49.56	0.205
18	1.342	0.408	0.120	-0.102	0.240	0.237	-0.382	3.434	0.184	0.318	48.35	0.197
Height (cm)												
120	1.274	0.369	0.119	0.000	0.177	0.355	-0.363	3.001	0.287	0.725	67.41	0.338
125	1.234	0.372	0.119	-0.003	0.181	0.346	-0.349	3.024	0.283	0.660	66.31	0.331
130	1.188	0.375	0.119	-0.011	0.186	0.337	-0.337	3.051	0.279	0.606	65.15	0.323
135	1.133	0.377	0.119	-0.030	0.190	0.326	-0.342	3.080	0.272	0.574	63.92	0.313
140	1.076	0.379	0.120	-0.065	0.195	0.314	-0.375	3.112	0.264	0.568	62.64	0.303
145	1.020	0.381	0.120	-0.104	0.199	0.301	-0.424	3.143	0.255	0.572	61.35	0.292
150	0.966	0.384	0.121	-0.138	0.203	0.289	-0.470	3.173	0.247	0.569	60.06	0.282
155	0.908	0.386	0.121	-0.162	0.207	0.280	-0.497	3.204	0.239	0.551	58.77	0.272
160	0.840	0.389	0.121	-0.173	0.210	0.273	-0.495	3.235	0.232	0.515	57.47	0.263
165	0.774	0.392	0.120	-0.160	0.214	0.267	-0.453	3.264	0.226	0.455	56.20	0.254
170	0.714	0.395	0.119	-0.111	0.217	0.263	-0.359	3.288	0.221	0.357	55.04	0.246
175	0.670	0.398	0.118	-0.023	0.221	0.261	-0.222	3.304	0.218	0.222	54.03	0.239
180	0.650	0.401	0.117	0.097	0.224	0.259	-0.056	3.310	0.217	0.057	53.20	0.234
185	0.662	0.403	0.115	0.237	0.227	0.257	0.130	3.307	0.218	-0.127	52.53	0.230
190	0.694	0.405	0.114	0.388	0.229	0.257	0.329	3.299	0.221	-0.323	51.96	0.226

Table S7: LMS tables for cIMT, Einc, Beta and DC for girls.

<i>GIRLS</i>	<i>cIMT</i>			<i>Einc</i>			<i>Beta</i>			<i>DC</i>		
	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S
Age (years)												
6	1.268	0.366	0.112	0.457	0.185	0.358	0.373	3.001	0.353	0.535	66.65	0.309
6.5	1.262	0.368	0.111	0.452	0.186	0.351	0.354	3.020	0.345	0.504	66.05	0.306
7	1.256	0.369	0.109	0.447	0.187	0.344	0.334	3.038	0.338	0.473	65.46	0.303
7.5	1.251	0.371	0.108	0.441	0.188	0.336	0.312	3.056	0.330	0.442	64.87	0.299
8	1.250	0.373	0.107	0.428	0.190	0.329	0.284	3.074	0.322	0.414	64.29	0.296
8.5	1.254	0.374	0.106	0.405	0.191	0.321	0.246	3.092	0.314	0.392	63.73	0.292
9	1.262	0.375	0.105	0.370	0.192	0.313	0.195	3.108	0.306	0.377	63.19	0.288
9.5	1.273	0.376	0.105	0.322	0.193	0.306	0.133	3.123	0.298	0.370	62.66	0.284
10	1.282	0.377	0.105	0.263	0.194	0.299	0.059	3.136	0.290	0.369	62.14	0.280
10.5	1.283	0.377	0.105	0.194	0.195	0.293	-0.028	3.148	0.283	0.376	61.62	0.277
11	1.272	0.378	0.106	0.122	0.197	0.288	-0.119	3.158	0.276	0.388	61.12	0.275
11.5	1.244	0.379	0.107	0.053	0.198	0.284	-0.210	3.165	0.270	0.404	60.64	0.272
12	1.198	0.380	0.108	-0.008	0.199	0.281	-0.294	3.168	0.265	0.420	60.19	0.271
12.5	1.133	0.381	0.110	-0.060	0.200	0.280	-0.366	3.168	0.261	0.435	59.78	0.270
13	1.053	0.382	0.111	-0.100	0.201	0.279	-0.422	3.165	0.258	0.444	59.40	0.268
13.5	0.963	0.383	0.113	-0.125	0.202	0.279	-0.459	3.159	0.254	0.444	59.08	0.266
14	0.873	0.384	0.114	-0.135	0.204	0.278	-0.479	3.149	0.250	0.437	58.80	0.263
14.5	0.793	0.385	0.115	-0.130	0.205	0.277	-0.488	3.138	0.245	0.424	58.58	0.259
15	0.729	0.385	0.116	-0.109	0.206	0.276	-0.485	3.126	0.240	0.404	58.40	0.255
15.5	0.680	0.386	0.117	-0.075	0.207	0.274	-0.473	3.113	0.235	0.376	58.24	0.249
16	0.639	0.387	0.117	-0.030	0.208	0.271	-0.451	3.101	0.229	0.340	58.07	0.242
16.5	0.603	0.387	0.118	0.023	0.209	0.268	-0.420	3.092	0.222	0.297	57.88	0.236
17	0.569	0.388	0.118	0.081	0.211	0.266	-0.384	3.085	0.216	0.249	57.67	0.228
17.5	0.534	0.388	0.118	0.142	0.212	0.263	-0.343	3.080	0.209	0.199	57.42	0.221
18	0.591	0.391	0.117	0.204	0.213	0.260	-0.301	3.075	0.203	0.148	57.17	0.213
Height (cm)												
120	1.585	0.369	0.108	0.449	0.185	0.357	0.467	3.182	0.358	0.340	64.31	0.318
125	1.588	0.372	0.106	0.469	0.186	0.338	0.425	3.173	0.339	0.317	63.71	0.306
130	1.586	0.375	0.105	0.453	0.188	0.321	0.353	3.164	0.320	0.296	63.03	0.295
135	1.571	0.377	0.104	0.392	0.191	0.306	0.241	3.155	0.302	0.281	62.29	0.285
140	1.533	0.378	0.104	0.290	0.195	0.293	0.088	3.146	0.284	0.279	61.51	0.277
145	1.462	0.380	0.105	0.167	0.198	0.284	-0.087	3.137	0.269	0.297	60.76	0.270
150	1.338	0.380	0.107	0.050	0.200	0.279	-0.261	3.128	0.258	0.330	60.10	0.265
155	1.137	0.381	0.110	-0.038	0.202	0.276	-0.418	3.119	0.250	0.372	59.65	0.262
160	0.872	0.383	0.113	-0.091	0.203	0.275	-0.561	3.110	0.243	0.423	59.38	0.259
165	0.604	0.384	0.117	-0.129	0.205	0.275	-0.712	3.101	0.235	0.496	59.09	0.255
170	0.378	0.385	0.121	-0.161	0.207	0.276	-0.870	3.091	0.227	0.583	58.67	0.251
175	0.169	0.386	0.124	-0.193	0.209	0.277	-1.030	3.082	0.218	0.677	58.14	0.247
180	-0.043	0.387	0.127	-0.225	0.211	0.277	-1.192	3.073	0.210	0.774	57.56	0.243

Entnommen aus:

[https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FHYPERTENSIONA.HA.113.01297&file=01297\\_supplemental\\_material1.pdf](https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FHYPERTENSIONA.HA.113.01297&file=01297_supplemental_material1.pdf) (11.5.2020 13.28 Uhr)

## 7.5 Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Günter Klaus für die gemeinsame Erarbeitung des Themas, die Heranführung an das wissenschaftliche Schreiben, die Ultraschallübungseinheiten, unzählige Diskussionen und Besprechungen. Danke auch dafür, dass ich stets große Freiheiten hatte und die Arbeit nach meinen Vorstellungen gestalten durfte.

Außerdem möchte ich Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Weber danken für die Möglichkeit meiner Dissertation an der Kinderklinik durchzuführen und außerdem für eine wunderbare Famulatur, welche meine Begeisterung für die Kinderneurologie noch weiter gestärkt hat.

Dr. med. Birgit Trutnau möchte ich danken für viele einfühlsame Gespräche, Motivation und Tipps.

Danke auch an Dr. Brandon Greene für seine Geduld bei der statistischen Beratung.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team des KfH-Nierenzentrums bedanken für die stetige Unterstützung in den letzten Jahren, ohne die ich das Studium und die Untersuchungen der Patienten nicht so gut hätte vereinbaren können.

Privaten Dank möchte ich noch aussprechen an meine Freunde und Kommiliton:innen, an denen ich die Carotisschalls üben durfte, bis sie sichere Ergebnisse lieferten.

Zuletzt, aber mit am wichtigsten möchte ich meinen Eltern danken, für ihre Geduld und den Willen, sich mit meinem Thema zu beschäftigen und jegliche Krisen abzufangen.

## 7.6 Abstrakt für die Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) 2020

Serum-PTH, ionisiertes Calcium und Serum-Phosphat, aber nicht 1,25(OH)<sub>2</sub>D korrelieren mit der IMT-SDS bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen, nicht aber bei Prädiaylsepateinten.

Hillekamp C, Trutnau B, Weber S, Klaus G

**Einleitung:** Kardiovaskuläre Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz, Dialyse und Transplantation haben eine hohe Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf. Bei Dialysepatienten konnte eine U-förmige Korrelation der Serumspiegel von 1,25(OH)<sub>2</sub>D mit der Intima-Media-Dicke (IMT) gefunden werden. Hier waren sowohl hohe, als auch niedrige 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegel mit einer erhöhten IMT und erhöhtem Calciumgehalt in der Gefäßwand assoziiert. Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, ob der Serumspiegel von 1,25(OH)<sub>2</sub>D oder andere Parameter des Ca<sup>2+</sup>-Phosphathaushaltes, mit der IMT auch bei CKD- und transplantierten Kindern und Jugendlichen in der klinischen Praxis korreliert.

**Patienten/Methode:** Es konnten 35 Patienten (> 6 Jahre) eingeschlossen werden. 22 waren transplantiert, 3 dialysepflichtig und 10 befanden sich im Prädialysestadium. Das Durchschnittsalter betrug 12,6 Jahre. Zur Erhebung der IMT wurden jeweils fünf Messungen an beiden Karotiden durchgeführt. Sie erfolgten 2cm kaudal der Bifurkation über einen Bereich von 0,5-1cm. Die Berechnung der IMT erfolgte mit einer halbautomatischen Software und die Bestimmung der Standardabweichung (IMT-SDS) anhand von altersentsprechenden Normwerten. Im Zuge der retrospektiven Labordatenerhebung wurden Durchschnittswerte der Parameter des Ca<sup>2+</sup>-Phosphathaushaltes über einen Zeitraum von drei Jahren erfasst. Verwendet wurden beschreibende Statistik, und multivariate Korrelationsanalysen nach Pearson, Gruppenvergleiche erfolgten unter Anwendung des Mann-Whitney-U Tests. Es wurde eine Signifikanz von p<0,05 angenommen.

**Ergebnisse:** Die IMT-SDS unserer Patienten war durchschnittlich gegenüber der Altersnorm erhöht (1,24 (-0,8 - +4 SDS), tendenziell weniger bei Kindern mit Nierentransplantat (n.s.). Es konnte keine Korrelation der gemittelten 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegel oder Parametern des Ca<sup>2+</sup>-Phosphatstoffwechsels mit der IMT-SDS in der Gesamtgruppe nachgewiesen werden, tendenziell fanden sich aber höhere IMT-SDS-Werte bei niedrigen 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Spiegeln. Bei den nierentransplantierten Patienten korrelierte die IMT-SDS hingegen mit dem gemittelten PTH (r=0,53 p<0,05), ionisiertem Calcium (r=0,435 p<0,05) und Phosphat (r=0,51 p<0,05) unabhängig von den 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Serumspiegeln.

**Diskussion:** Hohe Durchschnittswerte von PTH, Phosphat und ionisiertem Calcium scheinen die Zunahme der IMT zu fördern. Erklärungen warum diese Korrelationen nicht im Gesamtkollektiv gezeigt werden konnten, könnten diätetische und pharmakologische Eingriffe in den Ca<sup>2+</sup>-Phosphatstoffwechsel sein oder die signifikant höhere Dialysezeit der Gruppe der transplantierten Patienten, verglichen mit dem Restkollektiv. Es scheint sich hier bei allen drei Parametern um relevante Einflussfaktoren für vaskuläre Schädigung auch nach Nierentransplantation zu handeln, deren Normalisierung in der klinischen Arbeit noch mehr Gewicht erhalten sollte.

## 7.7 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrerenden waren die Damen und Herren aus Marburg:

Adamkiewicz	Frink	König
Aigner	Fritz	Koolmann
Al-Fakhri	Fuchs-Winkelmann	Krieg
Arenz,	Gebhardt	Kruse
Balz	Geks	Kühnert
Baranowski	Geraedts	Leonhardt
Barth	Göbert	Lill
Bartsch	Görg	Löffler
Basler	Gress	Lohoff
Bauer	Greulich	Lüsebrink
Baum	Grikscheit	Luster
Baumann	Grimm	Mahnken
Becker A.	Grosse	Maier
Becker S.	Grundmann	Maisner
Bender	Grzeschik	Maurer
Berger	Hegele	Menzler
Bertoune	Hertl	Mey
Best	Hildebrand	Milani
Bette	Hobiger	Mirow
Bien	Hoch	Moll
Bliemel	Höffken	Morin
Bohlander	Hofmann	Mossdorf
Bonaterra	Holland	Mueller
Bösner	Holst	Müller
Braun	Holzer	Mutters
Brehm	Hoyer	Neubauer
Bücking	Hundt	Neumüller
Burchert	Jansen	Nikolaizik
Carl,	Jerrentrup	Nimsky
Cetin	Josephs	Oberkircher
Czubayko	Kalder	Oberwinkler
Damanakis	Kampmann	Oertel
Daut	Kann	Oliver
Decher	Kanngießer	Opitz
del Rey	Keber	Pagenstecher
Denkert	Kill	Pankuweit
Dettmeyer	Kim-Berger	Parahuleva
Dietz	Kinscherf	Patrascan
Divchev	Kircher	Peter
Dodel	Kirschbaum	Peterlein
Donner-Banzhoff	Klaus	Pfützner
Duda,	Klemmer	Plant
Eberhart	Klose	Portig,
Ehlenz	Knipper	Pöttgen
Eickmann	Koczulla	Preisig-Müller
Eming	Köhler S.	Printz
Fendrich	Köhler U.	Quint
Feuser	Kolb-Niemann	Rastan

Reese  
Renke  
Rost  
Rothmund  
Ruchholtz  
Rüsch  
Rust  
Sahmland  
Schäfer  
Schieffer  
Schmeck  
Schmidt  
Schneider  
Schratt  
Schu  
Schütz  
Schwarz  
Seifert  
Seipelt

Renz  
Richter  
Seitz  
Sekundo  
Sevinc  
Sieveking  
Sommer  
Steininger  
Strik  
Stuck  
Suske  
Tackenberg  
Thieme  
Thum  
Timmermann  
Timmesfeld  
Vogelmeier  
Vogt,  
Vojnar

Riera-Knorrenschild  
Röhm  
Wagner  
Weber  
Weihe  
Werner  
Wertenbruch  
Westermann  
Wiesmann  
Wissniowski  
Wittig  
Worzfeld  
Wrocklage  
Wulf  
Zavorotny  
Zemlin  
Ziller  
Zimmer  
Zwiorek

Und folgende Damen und Herren aus Fulda:

Adamski  
Andangfung  
Biber  
Bösch  
Buhl  
Dörge  
Fischer  
Frenken  
Günther  
Halter  
Hellinger

Hessmann  
Hofmann  
Hohenberger  
Kälble  
Kellersmann  
Kosan  
Kramer  
Lang  
Lange  
Ligers  
Malcherczyk

Rode  
Roth  
Schmidt  
Sellin  
Six  
Sonanini  
Svanidze  
Tsolakidis  
Voß  
Witzleb  
Yiakoumos

# Literaturverzeichnis

- Adamczyk P, Banaszak B, Szczepańska M, Morawiec-Knysak A, Szprynger K, Budziński D, Karpe J, Ziara K (2012): Percutaneous endoscopic gastrostomy as a method of nutrition support in children with chronic kidney disease. *Nutr Clin Pract* 27, 69–75
- Alam M, Kirton JP, Wilkinson FL, Towers E, Sinha S, Rouhi M, Vizard TN, Sage AP, Martin D, Ward DT, et al. (2009): Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 81, 260–268
- Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM (2013): CKD–Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 61, 310–325
- Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE (2016): Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 90, 1100–1108
- Baethke R: Serum-Kreatinin, Messung und Aussagekraft. In: Hierholzer K, Rietbrock N (Hrsg.): Konzentrationsmessungen von Pharmaka, Bedeutung für Klinik und Praxis. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden 1980, 110–126
- Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, Gales B, Wang H-J, Elashoff RM, Salusky IB (2010): Value of the New Bone Classification System in Pediatric Renal Osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1860–1866
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM (1999): Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99, 2434–2439
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998): Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31, 607–617
- Blondon M, Sachs M, Hoofnagle AN, Ix JH, Michos ED, Korcarz C, Gepner AD, Siscovick DS, Kaufman JD, Stein JH, et al. (2013): 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33, 2639–2645
- Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, White CT, Furth S, Warady BA, Mitsnefes M (2012): Carotid Intima-Media Thickness in Children with CKD: Results from the CKiD Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7, 1930–1937
- Bundesärztekammer: Entwurf einer Beschlussempfehlung der Ständigen Kommission Organtransplantation für eine Änderung der Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation. 2018
- Chandra P, Binongo JNG, Ziegler TR, Schlanger LE, Wang W, Someren JT, Tangpricha V (2008): Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract* 14, 10–17
- Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K, DeLuca HF (1981): Absence of seasonal variation in serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D despite a rise in 25-hydroxyvitamin D in summer. *J Clin Endocrinol Metab* 53, 139–142
- Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, Cianciolo G (2019): The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins (Basel)* 11

- Craver L, Marco MP, Martinez I, Rue M, Borrás M, Martín ML, Sarro F, Valdivielso JM, Fernández E (2007): Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrology Dialysis Transplantation* 22, 1171–1176
- De Lima JGG, Vieira MLC, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianzini LE, Kopel L, de Andrade JL, Krieger EM, Lage SG (2002): Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 17, 645–651
- Denburg MR, Tsampalieros AK, de Boer IH, Shults J, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Foerster D, Stokes D, Leonard MB (2013): Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 1930–1938
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS (2007): Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 167, 879–885
- Dörner K: *Klinische Chemie und Hämatologie (Taschenlehrbuch)*. 8., überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2013
- Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BMW, et al. (2013): Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. *Hypertension* 62, 550–556
- Doyon A, Schmiedchen B, Sander A, Bayazit A, Duzova A, Canpolat N, Thurn D, Azukaitis K, Anarat A, Bacchetta J, et al. (2016): Genetic, Environmental, and Disease-Associated Correlates of Vitamin D Status in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 11, 1145–1153
- ERA-EDTA Registry (2018): ERA-EDTA Registry Annual Report 2016. 182
- Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, Neumann M, Shanahan CM, Proudfoot D (2008): Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res* 103, e28–34
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M (2015): Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* 28, 564–577
- Fraser N, Hussain FK, Connell R, Shenoy MU (2015): Chronic peritoneal dialysis in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 8, 125–137
- Giachelli CM (2003): Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 14, S300–304
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, et al. (2000): Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine* 342, 1478–1483
- Haarhaus M, Brandenburg V, Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Magnusson P (2017): Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nature Reviews Nephrology* 13, 429
- Halliwell B, Gutteridge JM (1990): The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 280, 1–8
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ (2012): Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27, 363–373

- Heine GH, Seiler S, Reichart B, Seibert E, Rogacev K, Ulrich C, Girndt M, Fliser D (2009): Natives Vitamin D, nicht jedoch aktives Vitamin D, ist unabhängiger Prädiktor der IMT bei chronisch Nierenkranken. *Ultraschall in Med* 30, V2\_05
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM (2002): The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International* 62, 1524–1538
- Holick MF (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology* 19, 73
- Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S (2002): Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 61, 1887–1893
- Jakob F (1999): 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> Das Vitamin D-Hormon. *Internist* 40, 414–430
- KDIGO (2012): Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.
- Ketteler M (2019): Kalzium, Magnesium und Phosphat. *Dialyse aktuell* 23, 299–303
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, et al. (2017): Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney International* 92, 26–36
- Kidney Int Supplements (2013): Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 3, 19–62
- Labormedizinisches Untersuchungsprogramm Prof. Dr. H. Renz Marburg
- Lee Y-H, Kweon S-S, Choi J-S, Nam H-S, Park K-S, Choi S-W, Ryu S-Y, Oh S-H, Shin M-H (2017): Association of serum vitamin D and parathyroid hormone with subclinical atherosclerotic phenotypes: The Dong-gu Study. *PLoS ONE* 12, e0186421
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL (2007): Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71, 31–38
- Lips P (2007): Relative Value of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D Measurements. *Journal of Bone and Mineral Research* 22, 1668–1671
- Litwin M, Niemirska A (2009): Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 24, 707–719
- Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszy P, et al. (2005): Altered Morphologic Properties of Large Arteries in Children with Chronic Renal Failure and after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 16, 1494–1500
- Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Niemirska A, Schenk JP, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszy P, Mehls O, Schaefer F (2008): Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23, 2552–2557
- Luke RG (1998): Chronic Renal Failure — A Vasculopathic State. *New England Journal of Medicine* 339, 841–843

- Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 18. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016
- McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association (2004): Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350, 2654–2662
- McIntyre CW (2008): Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial* 21, 38–42
- Moe SM, Chen NX (2004): Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Circulation Research* 95, 560–567
- Munshi R, Flynn JT (2018): Hypertension in Pediatric Dialysis Patients: Etiology, Evaluation, and Management. *Current Hypertension Reports* 20
- National Kidney Foundation, National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. 2002
- Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (2016) 158
- Nehus E, Mitsnefes MM (2019): When to Initiate Dialysis in Children and Adolescents: Is Waiting Worthwhile? *American Journal of Kidney Diseases* 73, 762–764
- Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F (2002): Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106, 100–105
- Osuka S, Razzaque MS (2012): Can features of phosphate toxicity appear in normophosphatemia? *J Bone Miner Metab* 30, 10–18
- Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wüthrich RP, Russmann S, Serra AL (2013): Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 28, 352–359
- Polak JF, O’Leary DH (2016): Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Global Heart* 11, 295
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC (1984): Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73, 1580–1589
- Querfeld U: Urämische Vaskulopathie im Kindesalter. In: Pourhassan S, Sandmann W (Hrsg.): Gefäßerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Steinkopff, Heidelberg 2010, 250–256
- Querfeld U, Schaefer F (2020): Cardiovascular risk factors in children on dialysis: an update. *Pediatr Nephrol* 35, 41–57
- Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, Bilginer Y, Caliskan S, Civilibal M, Doyon A, Duzova A, Kracht D, et al. (2010): The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) Study: Objectives, Design, and Methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1642–1648
- Rees DL, Shroff DR (2008): Peritoneal dialysis clinical practice guidelines for children and adolescents. 45

- Sarnak Mark J., Levey Andrew S., Schoolwerth Anton C., Coresh Josef, Culeton Bruce, Hamm L. Lee, McCullough Peter A., Kasiske Bertram L., Kelepouris Ellie, Klag Michael J., et al. (2003): Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 108, 2154–2169
- Schäfer F: SOPs Kinderdialyse: Standard Operating Procedures. 1. Auflage; Wissenschaftliche Scripten, Auerbach /Vogtl 2018
- Schmaderer C (2017): Neues zum Mechanismus der Gefäßverkalkung. *Der Nephrologe* 12, 206–210
- Schmitt J (2004): Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei Kindern und Jugendlichen: Alternative Methoden zur Inulin-Clearance und der Einfluss der laborchemischen Untersuchungsmethoden.
- 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
- Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME (1999): Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 100, 2168–2176
- Shroff R (2013): Phosphate is a vascular toxin. *Pediatr Nephrol* 28, 583–593
- Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfield JE, Rees L (2008): A Bimodal Association of Vitamin D Levels and Vascular Disease in Children on Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 19, 1239–1246
- Shroff R, Long DA, Shanahan C (2013): Mechanistic Insights into Vascular Calcification in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 24, 179–189
- Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V, Azukaitis K, Canpolat N, Ağbaş A, Aitkenhead H, et al. (2019): Effects of Hemodiafiltration versus Conventional Hemodialysis in Children with ESKD: The HDF, Heart and Height Study. *JASN* 30, 678–691
- Shroff RC, Shanahan CM (2007): The vascular biology of calcification. *Semin Dial* 20, 103–109
- Slatopolsky E, Bricker NS (1973): The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney International* 4, 141–145
- Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS (2010): Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 2172–2179
- Stenvinkel P (2001): Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 19, 53–61
- Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U (1998): A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 13, 2594–2600
- Tokuda N, Kano M, Meiri H, Nomoto K, Naito S (2000): Calcitriol Therapy Modulates the Cellular Immune Responses in Hemodialysis Patients. *AJN* 20, 129–137
- Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Emoto M, Koyama H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y, Inaba M (2011): Active Vitamin D and Acute Respiratory Infections in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 1361–1367
- Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, Silverberg SJ (2009): Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 3849–3856

Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Frühwald MC, Groß H-J, Gscheidmeier T, Hoffmann R, Krebs A, Lichtinghagen R, et al. (2016): Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 55, 102–110

4C - Kidney Disease Study: Calculators: <http://www.4c-study.org/index.php?id=calc#>. <http://www.4c-study.org/index.php?id=calc#>; Zugriff am 08.03.2019

Dialyse-Standard - Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2019. <https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html>; Zugriff am 19.02.2019