

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Einfluss intensivierter Hämodialyse auf Fibroblast Growth Factor 23
und Linksherzhypertrophie
Ein Vergleich der Tag- und Nachtdialyse**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bettina Lütke
aus Fürstenfeldbruck

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereeder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Clemens Cohen

PD Dr. Bruno Huber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Martin Pachmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2018

*Für meine Eltern,
Elke und Niels Lütke*

Inhalt

1	Einleitung	6
1.1	Dialyse.....	6
1.1.1	Terminale Niereninsuffizienz.....	6
1.1.2	Komorbiditäten und Mortalitäten bei Dialysepatienten	7
1.1.2.1	Sekundärer Hyperparathyreoidismus und kardiovaskuläre Erkrankungen	9
1.1.3	Kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten	11
1.1.3.1	Pathologie der Linksherzhypertrophie.....	11
1.1.4	Einschränkungen der Dialyse	12
1.1.5	Hämodialyse in der Tag- und Schicht.....	13
1.2	FGF23	15
1.2.1	Eigenschaften	15
1.2.2	Physiologie.....	15
1.2.3	FGF23 bei chronischer Niereninsuffizienz	17
2	Fragestellung und Zielsetzung	19
3	Patienten und Methoden	19
3.1	Vorbemerkung	19
3.2	Erstellung der Datenbank	19
3.2.1	Berechnung der linksventrikulären Masse	20
3.3	Prospektives Studiendesign	20
3.4	Retrospektives Studiendesign	21
3.5	FGF23 Messung.....	22
3.5.1	Immunotopics: Human FGF23 (C-Term) ELISA Kit	23
3.5.2	Kainos Laboratories: Human FGF23 (Intact) ELISA Kit	23
3.6	Statistische Auswertung	24
3.6.1	Prospektives Studiendesign.....	25

3.6.2	Retrospektives Studiendesign.....	25
4	Ergebnisse.....	26
4.1	Allgemeines.....	26
4.2	Prospektives Studiendesign.....	26
4.2.1	Echokardiographische Parameter und FGF23.....	36
4.2.2	Mögliche Einflussfaktoren auf FGF23.....	43
4.2.3	FGF23 und LV-Masse.....	46
4.3	Retrospektives Studiendesign.....	50
5	Diskussion.....	53
5.1	Einleitung.....	53
5.2	Prospektives Studiendesign.....	53
5.2.1	Phosphatstoffwechsel.....	54
5.2.2	Kreatinin- und Harnstoffelimination.....	55
5.2.3	FGF23 und LV-Masse im prospektiven Studiendesign.....	56
5.3	Retrospektives Studiendesign.....	58
5.4	Limitierungen der Arbeit.....	59
5.4.1	Datensammlung.....	59
5.4.1.1.	Echokardiographischen Daten.....	59
5.4.2	Angewendete Testverfahren zur FGF23 Messung.....	60
5.4.3	Medikamenteneinfluss auf FGF23.....	60
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	63
7	Anhang.....	65
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	65
7.2	Tabellenverzeichnis.....	67
7.3	Abkürzungsverzeichnis.....	68
8	Quellenangabe.....	69
9	Danksagung.....	76
10	Eidesstaatliche Versicherung.....	77

1 Einleitung

1.1 Dialyse

Laut der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie gibt es derzeit etwa 70.000 chronisch dialysepflichtige Patienten in Deutschland ¹. Die Dialyse ist neben der Transplantation das einzige, auch über Jahrzehnte anerkannte Nierenersatzverfahren, welches ein Weiterleben trotz Organversagens ermöglicht. In Deutschland wird eine flächendeckende Dialyse auf hohem Standard angeboten. Jedoch geht das terminale Nierenversagen nach wie vor mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher und stellt nicht nur eine medizinische, sondern auch eine wirtschaftliche Herausforderung dar ². Zwar gibt es laut dem United States Renal Data System Annual Data Report [USRDS] 2015 einen weiteren Rückgang der Mortalität von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu verzeichnen, jedoch bleibt die Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eindrucklich hoch. Der USRDS verzeichnet über den Zeitraum von 2000 bis 2009 eine stetige Verbesserung des Überlebens von Hämodialysepatienten. Jedoch trotz der Verbesserungen ist die Überlebensrate der Hämodialysepatienten, die beispielsweise im Jahr 2009 mit der Dialyse begannen, mit 56,1% nach 3 Jahren und mit 41,5% nach 5 Jahren erschreckend niedrig ³.

1.1.1 Terminale Niereninsuffizienz

Die diabetische Nephropathie ist mit 35% die häufigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz. Weitere häufige Ursachen stellen primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen, chronisch tubulointerstitielle Erkrankungen und vaskuläre Nephropathien dar ⁴. In Deutschland ist aufgrund der demographische Entwicklung sowohl hinsichtlich der Altersstruktur als auch wegen der zunehmenden Anzahl an Diabetikern mit einer steigenden Zahl an Dialysepatienten zu rechnen ². Während die chronische Niereninsuffizienz in fünf Stadien anhand der glomerulären Filtrationsrate [GFR] eingeteilt wird, existiert für die terminale Niereninsuffizienz und der damit einhergehende Dialysepflichtigkeit keine einheitliche Definition, vielmehr stellt sie ein subjektiv diagnostiziertes irreversibles Endstadium dar. Agrawal diskutiert, dass die GFR nicht als alleiniges Diagnosekriterium dienen sollte und somit die chronische Niereninsuffizienz im Stadium 5 nicht mit der terminalen Niereninsuffizienz gleichzusetzen ist ⁵. Agrawal zu Folge kann die Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz gestellt werden, sofern

der Patient eine symptomatische Urämie aufweist und einer chronischen Dialysetherapie bedarf⁵. In jedem Fall sollte die Entscheidung für den Beginn einer Dialysetherapie, insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Anzahl an Patienten im höheren Lebensalter mit zahlreichen Komorbiditäten gewissenhaft abgewogen werden.

1.1.2 Komorbiditäten und Mortalitäten bei Dialysepatienten

Chronische Niereninsuffizienz und das Endstadium mit Nierenersatztherapie bringen zahlreiche Komorbiditäten und Komplikationen mit sich. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Faktoren kurz eingegangen werden: Salz- und Wasserretention bedingen einen Hypertonus, welcher wiederum ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt⁴. Eine gestörte Kaliumhämostasie kann aufgrund der elektrophysiologischen Auswirkungen mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen. Die Entwicklung einer metabolischen Azidose kann gastrointestinale Beschwerden, vermehrte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen und eine Neigung zur Hyperkaliämie begünstigen⁴. Die Retention harnpflichtiger toxischer Substanzen und dessen Auswirkungen stellt nach wie vor ein Hauptproblem dar⁶. Sexuelle Dysfunktion, Insulinresistenz, Katabolismus, Pruritus, Übelkeit, Bluthochdruck, Restless-Legs-Syndrom und verminderte geistige Leistungsfähigkeit sind nur einige beispielhafte Folgen^{6,7}. Weitere Studienergebnisse belegen, dass die Hämodialyse mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung maligner Erkrankungen, insbesondere der Schilddrüse und Niere sowie des Plasmozytoms assoziiert ist⁸. Hier besteht ein Zusammenhang zu einem gestörten Immunsystem im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz⁹. Psychologische Erkrankungen, insbesondere Depressionen und Angsterkrankungen sind häufig auftretende Komorbiditäten in Dialysepatienten, welche oftmals nicht erkannt oder fehldiagnostiziert werden^{10,11}. Feroze et al. gibt zu bedenken, dass während die verschiedenen Aspekte depressiver Erkrankungen bei Dialysepatienten in zahlreichen Studien analysiert wurden, hingegen nur wenige Daten bezüglich Angsterkrankungen bei Dialysepatienten existieren¹⁰. Dialysepatienten erkranken etwa dreimal häufiger an einer Depression im Vergleich zur Normalbevölkerung¹⁰. Man geht davon aus, dass 20-30% der Dialysepatienten betroffen sind. Depressionen haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, andere Komorbiditäten und auch auf die Entwicklung der terminalen Niereninsuffizienz selbst¹¹. Studien konnten zudem eine erhöhte Mortalität von Dialysepatienten mit Depression aufzeigen^{10,11}. Zudem ist bekannt, dass eine

verminderte Nierenfunktion mit einer erhöhten Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [engl.: chronic obstructiv pulmonary disease, kurz: COPD] und des Schlafapnoe Syndrom einhergeht. Die Folge sind nächtliche Hypoxämie und die damit einhergehende Sympathikusaktivierung, was wiederum negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat ¹². In der sog. PEPPER Studie (prevalence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage renal disease) konnte ein Zusammenhang des Schlafapnoe Syndroms mit konzentrischer Linksherzhypertrophie und kardiovaskulärer Mortalität dargelegt werden ¹³. Außerdem belegen Studien, dass die chronische Niereninsuffizienz mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung und einer Demenz einhergeht. Dies ist nicht nur bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Endstadium der Fall, sondern lässt sich auch bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz feststellen. Die Abnahme der kognitiven Fähigkeiten hat eine verminderte Lebensqualität und damit eine erhöhte Mortalität zur Folge ¹⁴. Elias, Dore und Davey führen in dem Artikel „Kidney Disease and Cognitive Function“ auf, dass ca. 70% der über 55-jährigen Hämodialysepatienten an einer mäßigen bis schweren kognitiven Beeinträchtigung leiden. Es gibt zahlreiche Mechanismen, die den Zusammenhang einer verminderten Nierenfunktion und dem Abbau der kognitiven Funktion erklären sollen. Aktuell bedarf es jedoch noch weiterer Forschungsarbeit um dieses komplexe Thema auf der Basis fundierten Wissens erklären zu können ¹⁴.

Das Auftreten von chronische Entzündungen, kardiovaskulären Erkrankungen und Formen der Malnutrition steht in engen pathophysiologischen Zusammenhang ^{15,16}. Diese drei Faktoren sind ebenfalls mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ¹⁵. Bis zu 50% der Dialysepatienten sind von chronischen Entzündungsreaktionen betroffen ¹⁵. Insbesondere das C-reaktive Protein [CRP] und Interleukin 6 stehen in engen Zusammenhang mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten ^{9,16}. Urämie, metabolische Azidose und Dialyse-assoziierte Faktoren stellen Hauptursachen der Entstehung von Entzündungsreaktionen dar ⁹.

Malnutrition, Protein-Energy-Wasting und Kachexie sind nach wie vor schwerwiegende Probleme bei Dialysepatienten. Patienten mit einem geminderten Ernährungszustand und geringer Muskelmasse zeigen im Rahmen von Studien eine geminderte Überlebensrate und eine verlängerte Hospitalisierungszeit ¹⁷. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine verminderte Muskelmasse bei

schwerkranken Patienten mit einem schlechten Outcome assoziiert ist ¹⁷. Eine adäquate Dialyse erscheint grundlegend für das Erreichen eines zufriedenstellenden Ernährungszustands ¹⁵. Derzeit sind die dafür optimalen Dialysemodalitäten noch nicht bekannt. Bei vielen Formen der Malnutrition kann auf der Grundlage einiger Studienergebnisse jedoch die Empfehlung zu einer intensivierten Dialysetherapie ausgesprochen werden ¹⁵.

Weiterhin leidet ein Großteil der Dialysepatienten an einer Anämie, was wiederum mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht ¹⁸. Einige Studien konnten eine Assoziation zwischen einer bestehenden Anämie und Vitamin D Mangel bei Niereninsuffizienz aufzeigen. Auch Yung Ly et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie mit 410 Patienten eine signifikante Korrelation des Hämoglobinwerts mit dem Serum Vitamin D Spiegel ¹⁸. Das Auftreten einer Anämie war insbesondere bei Patienten mit Vitamin D Werten unter 10 ng/dl zu beobachten. Vitamin D Mangel ist bei Dialysepatienten überaus häufig. Die Wirkung von Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel ist hinreichend bekannt. In den vergangenen Jahren konnten jedoch zahlreiche weitere Einflüsse dargelegt werden. Vitamin D Rezeptoren werden in vielen verschiedenen Organsystemen exprimiert ¹⁸.

Studienergebnissen zur Folge ist ein Vitamin D Mangel mit bestimmten Krebserkrankungen, Störungen des Immunsystems, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonus und dem metabolischen Syndrom in Verbindung zu bringen ¹⁹. Moraes et al. erhoben in einer prospektiv angelegten Studie für 135 Intensivpatienten den Vitamin D Wert zu Beginn des Intensivaufenthaltes und danach wöchentlich bis zur Entlassung von der Intensivstation. Die Studie zeigte eine höhere Mortalitätsrate der Patienten mit einem niedrigeren Vitamin D Spiegel (<12 ng/ml) ¹⁹. Im Rahmen der „Deutschen Diabetes-Dialyse Studie“ konnten Drechsler et al. anhand von 1108 diabetischen Hämodialysepatienten eine signifikante Assoziation eines schweren Vitamin D Mangel mit dem Erleiden eines plötzlichen Herztods, kardiovaskulären Erkrankungen und der generellen Mortalität nachweisen ²⁰. Zudem zeigte sich eine statistisch nicht-signifikante Assoziation zu der Prävalenz von Schlaganfällen und Infektionskrankheiten ²⁰.

1.1.2.1 Sekundärer Hyperparathyreoidismus und kardiovaskuläre Erkrankungen

Hohe Phosphatwerte sind mit einer schlechten Prognose für Dialysepatienten assoziiert und stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Ein gestörter

Phosphathaushalt und ein erhöhtes Calcium-Phosphatprodukt bedingen die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und Verkalkungsprozessen²¹. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist eine Hauptkomplikation der Niereninsuffizienz und Ursache erhöhter Morbidität und Mortalität²². Hypokalzämie, Phosphatretention, Vitamin D-Mangel und erhöhtes Parathormon [PTH] führen zur renalen Osteopathie²³. Störungen des Immunsystems und die Entwicklung einer renalen Anämie sind ebenfalls Folgen²². Die durch den sekundären Hyperparathyreoidismus induzierten Verkalkungsprozesse, Artherosklerose und Herzklappenverkalkungen sind entscheidende Pathomechanismen der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen²¹. DerUSRDS listet atherosklerotische Herzerkrankungen und dekompensierte Herzinsuffizienz als die am häufigsten auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen bei Dialysepatienten²⁴. Weiterhin werden Herzinfarkte, zerebrovaskuläre Ereignisse, PAVK, Vorhofflimmern, plötzlicher Herztod und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen genannt. Dialysepatienten haben im Vergleich zu Nierengesunden eine erheblich erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität³. In mehreren Studien konnte bereits dargelegt werden, dass die Verkalkung von Gefäßen und Herzklappen bei Dialysepatienten im Vergleich zu nierengesunden Bevölkerung wesentlich häufiger, schneller und stärker auftritt²⁵. Eine abnehmende Gefäßelastizität, zunehmende Nachlast und damit einhergehende Beeinträchtigung der Perfusion während der Diastole sind auf eine vermehrte Gefäßverkalkung zurückzuführen²¹. Auch junge Dialysepatienten sind gefährdet, insbesondere wenn eine langjährige Dialysetherapie besteht²¹. Kiu Weber und al. zeigten in einer Querschnittsstudie niereninsuffizienter Patienten (Stadium 3-4) eine signifikante Assoziation von Fibroblast Growth Factor 23 [FGF23], neben anderen Biomarkern mit der Verkalkung der Koronararterien sowie der thorakalen und abdominalen Aorta²⁶. Raggi et al. untersuchten in ihrer Studie 205 Hämodialysepatienten mit und ohne bekannter Artherosklerose hinsichtlich Gefäß- und Herzklappenverkalkung mittels Elektronenstrahltomographie²⁵. Es zeigten sich häufige und schwerwiegende Verkalkungen der Koronararterien, der Aorta, der Mitral- und Aortenklappen. Unabhängige Assoziationen zu fortgeschrittenem Alter, männlichen Geschlecht, Diabetes, Jahrgang sowie zu Serumcalcium und -phosphat Konzentrationen waren signifikant²⁵.

1.1.3 Kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten

Die hohe Mortalität hämodialysepflichtiger Patienten ist zu ca. 40% auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen³. Die terminale Niereninsuffizienz stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dar⁷. Wie bereits in 1.1.2 beschrieben, bedingen viele Komorbiditäten kardiovaskuläre Erkrankungen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der chronischer Niereninsuffizienz und der damit einhergehenden kardiovaskulären Erkrankungen sind derzeit jedoch noch nicht vollständig verstanden. Die allgemein bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie, Hypertonus, Diabetes und Übergewicht sind nicht alleinig ausschlaggebend. Für Dialysepatienten spezifische Risikofaktoren erklären das deutlich häufigere Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich zu Nierengesunden²⁷. Santoro und Mandreoli führen diesbezüglich spezifische Einflussfaktoren, wie Endotheldysfunktion, Anämie, Veränderungen des Mineralhaushaltes, Gefäßverkalkung, erhöhte Sympathikus Aktivierung, Volumenüberlastung und urämische Toxine auf²⁷. Auch FGF23 scheint ein entscheidender pathophysiologischer Faktor zu sein (siehe 1.2.3)²⁸. Es ist von einer multifaktoriellen Genese, welches Gefäß- und Herzmuskelerkrankungen bewirkt auszugehen²⁷. Die Linksherzhypertrophie stellt eine der am häufigsten diagnostizierten pathologischen Veränderungen dar²⁹.

1.1.3.1 Pathologie der Linksherzhypertrophie

Die Linksherzhypertrophie ist bereits in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz eine häufige Pathologie und geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher^{12,30}. Es besteht ein enger Zusammenhang mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere dem plötzlichen Herztod und Herzinsuffizienz bei chronisch niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten^{12,30}. Die Dauer der bestehenden Dialysepflichtigkeit korreliert mit dem Auftreten der Linksherzhypertrophie¹². Di Lullo und Kollegen unterscheiden drei Kategorien der Pathophysiologie der Linksherzhypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz²⁹. Die Vorlast-assoziierten Faktoren, wie intravaskuläre Volumenzunahme, sekundäre Anämie und arteriovenöse Fisteln bewirken eine exzentrische oder asymmetrische linksventrikuläre Umwandlung. Zu der Kategorie der Nachlast bezogenen Einflüsse zählen die Zunahme des arteriellen Gefäßwiderstands, erhöhter Blutdruck und eine verminderte Gefäßelastizität durch

Verkalkung. Diese Faktoren führen zu einer Myokardzellhypertrophie und damit einhergehender konzentrischer linksventrikulärer Volumenzunahme. Dieses steht wiederum im Zusammenhang mit der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS]. Die durch die Myokardzellhypertrophie induzierte Fibrose beeinträchtigt die Elektrophysiologie des Herzens und die Kontraktilität im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie. Des Weiteren wird die Kategorie der Faktoren unterschieden, die weder im Bezug zur Vorlast noch zur Nachlast stehen. In einigen klinischen Studien konnte ein Zusammenhang von FGF23 und Vitamin D mit Linksherzhypertrophie nachgewiesen werden ²⁹. Weiterhin besteht eine Assoziation der Entstehung der Linksherzhypertrophie zum sekundären Hyperparathyreoidismus ²². Eine gute Einstellung des Phosphathaushaltes korreliert mit einer verminderten Linksherzhypertrophie ²⁸. Im Endeffekt stellt die Linksherzhypertrophie ein Resultat verschiedener pathophysiologischer Einflüsse dar ²⁹.

1.1.4 Einschränkungen der Dialyse

Die vielen Komorbiditäten und die hohe Mortalität von Dialysepatienten zeigen auf, dass diese Therapieform nach wie vor weiterer Verbesserungen bedarf. Die Dialyseeffektivität wird routinemäßig anhand der Kt/V_{Urea} bestimmt, ein Parameter, der die Harnstoffelimination unter Berücksichtigung des individuellen Verteilungsvolumens angibt. Mittlerweile zeigt sich, dass die Aussagekraft dieses Parameters aufgrund fortschreitender Entwicklung der Dialyse vermindert ist. Vanholder, Glorieux und Eloit fassen kritisch die zahlreichen Limitierungen zusammen ³¹. Nach Vanholder et al. zeigen zahlreiche Studienergebnisse, dass die kinetischen Eigenschaften von Harnstoff nicht mit anderen urämischen Toxinen vergleichbar sind ³¹. Für zahlreiche urämische Stoffe ist eine toxische Wirkung hinreichend belegt, wohingegen dies für Harnstoff nicht der Fall ist. Veränderungen des Standard Dialyseregimes wirken sich unterschiedlich auf die verschiedenen Toxine aus. Es wird erklärt, dass die Kt/V_{Urea} technische Aspekte, unterschiedliche Dialysemodalitäten, Dialysedauer und verbleibende Nierenfunktion nicht berücksichtigt. Beeinflussung des Volumen- und Elektrolythaushaltes durch die Dialyse werden ebenfalls nicht wiedergespiegelt. Da derzeit keine besseren Messgrößen bekannt sind, sind wir trotz all der genannten Einschränkungen auf die Bestimmung der Kt/V_{Urea} angewiesen ⁶. Derzeit ist nur ein Bruchteil der vielen verschiedenen urämischen Giftstoffe und deren jeweilige Wirkung identifiziert ⁶. Es werden kleine wasserlösliche, mittelgroße und proteingebundene Verbindungen

unterschieden. Es ist bekannt, dass insbesondere mittelgroße und proteingebundene Proteine für die toxische Wirkung und die Entwicklung chronische kardiovaskuläre Erkrankungen verantwortlich sind, wohingegen kleine wasserlösliche vielmehr in Bezug zu Akutereignissen stehen ⁷. Mit der Dialyse gelingt es offenbar noch nicht krankheitsauslösende Toxine vollständig zu entfernen ⁶. Während die Entfernung kleiner wasserlöslicher Verbindungen, wie z.B. Harnstoff kein Problem darstellt verhält es sich mit größeren und proteingebundenen Verbindungen komplizierter ⁷. So wird am Beispiel der Phosphatentfernung die Herausforderung an die Dialyse deutlich. Die Hyperphosphatämie und deren Folgen sind, wie in 1.1.2.1 beschrieben, von großer Relevanz bei Dialysepatienten. Jedoch hat Phosphat bedingt durch seine chemischen Eigenschaften und die Verteilung in multiple Körperkompartimente eine spezielle Dialysekinetik, die weniger Harnstoff, sondern vielmehr mittelgroßen Molekülen ähnelt ²¹. Studien konnten zeigen, dass die Phosphatentfernung insbesondere von der Häufigkeit und Länge der Dialyse abhängt (siehe 1.1.5) ²¹. Darüber hinaus sind Komplikationen während der Hämodialysetherapie weiterhin keine Seltenheit. Blutdruckabfall (15-25%), Muskelkrämpfe (5-15%), Übelkeit und Erbrechen (5-10%), Kopfschmerzen (5%), Thoraxschmerzen (2-5%), Juckreiz (3-5%) und Fieber (1%) gehören zu häufigen Komplikationen ³². Trotz zahlreicher Studien mit alternativen Dialyseregimen ist uns gegenwärtig die optimale Dialysemodalität im besonderen Hinblick auf Überleben und Lebensqualität nicht bekannt. Das Standarddialyseregime ist jedoch offensichtlich nicht ideal.

1.1.5 Hämodialyse in der Tag- und Nachtschicht

Die konventionelle Hämodialyse wird für gewöhnlich an drei Tagen der Woche für jeweils ca. 3,5 bis 5,5 Stunden durchgeführt. Die intensiverte Nachtdialyse erfolgt ebenfalls dreimal die Woche, jedoch für jeweils mindestens 5,5 Stunden, normalerweise ca. 8 Stunden. Der Einfluss der Dialysedauer stellt nach wie vor ein Diskussionsthema dar ³³. Vielen Studien ist es mittlerweile gelungen eine Überlegenheit der intensivierten Dialysetherapie gegenüber der konventionellen Tagdialyse darzulegen: eine umfangreich angelegte prospektive Studie mit 746 Nachtdialysepatienten und 2062 Patienten in der Kontrollgruppe der Tagdialyse untersuchte im Vergleich der beiden Gruppen das Überleben ³³. Die Ein-Jahres-Mortalitätsrate der Nachtdialysepatienten belief sich auf 9%, die der Tagdialysepatienten auf 15%. Die Zwei-Jahres-Rate der Interventionsgruppe stieg auf 19%, die der Kontrollgruppe auf 27% an. Für die Nachtdialyse konnte ein

deutlicher Anstieg der Harnstoff-Clearance, welche durch die Kt/V wiedergespiegelt wird festgestellt werden. Diese Tatsache ist nach Lacson et al. am ehesten auf die verlängerte Dialysezeit (t) zurückzuführen. Weiterhin war ein beeindruckender Effekt auf Phosphat zu beobachten. Die längere Dialysezeit ermöglicht eine vermehrte Mobilisation von Phosphat aus intrazellulären Kompartimenten, was folglich eine effizientere Phosphatreduktion ermöglicht³³. Des Weiteren zeigten Lacson und Kollegen, dass die verdoppelte Dialysezeit eine länger andauernde Entfernung von eingelagerten Flüssigkeiten bewirkt³³. Die „Long Dialysis Study“, eine prospektive Longitudinalstudie von Ok et al. beobachtete über ein Jahr jeweils 247 Patienten in der Nachtdialysescht und in der konventionellen Tagdialyse³⁴. Die Nachtdialysepatienten wiesen eine geringere Mortalität auf. Außerdem konnte eine Verbesserung hinsichtlich des Mineralhaushalts, dem Bestehen einer Anämie, des Ernährungsstatus, kardiovaskulärer Erkrankungen, kognitiver Beeinträchtigungen, des Medikamentenbedarfs sowie der Anzahl an Krankenhausaufenthalten gezeigt werden³⁴. In einer retrospektiv angelegten Beobachtungsstudie legten Auguste, Yuen und Chan dar, dass die Nachtdialyse im Gegensatz zur Tagdialyse mit einem verminderten Knochenschwund einhergeht³⁵. Im Rahmen dieser Studie wurden Knochendichtemessungen des gesamten Beckens, Hüftkopfs und der lumbalen Wirbelsäule ausgewertet. Eine naheliegende Erklärung ist in dem verbesserten Calcium-Phosphat-Vitamin D Haushalt im Rahmen der längeren Nachtdialyse zu sehen. In derselben Studie zeigte sich auch eine signifikante Reduktion der Phosphatwerte der Nachtdialysepatienten³⁵. Die von Friesen und al. durchgeführte prospektive, observative Kohortenstudie beurteilte den Effekt der Nachtdialyse, hinsichtlich kardiovaskulärer Veränderungen mittels transthorakaler Echokardiographie [TTE] und kardiale Magnetresonanztomographie (eng.: Cardiovascular Magnetic Resonance) [CMR]³⁶. Es konnte eine signifikante Verminderung der Linksherzhypertrophie, sowohl im TTE als auch im CMR nach einem Jahr der intensivierten Nachtdialyse nachgewiesen werden. Des Weiteren war auch eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion, der Vorhofdilatation und des Index der rechtsventrikulären Masse festzustellen³⁶. Zusammenfassend konnten bisherige Studienergebnisse eine Überlegenheit der Nachtdialyse gegenüber der Tagdialyse in Bezug auf zahlreiche Aspekte darlegen. Die Nachtdialyse ermöglicht somit eine bessere Lebensqualität.

1.2 FGF23

1.2.1 Eigenschaften

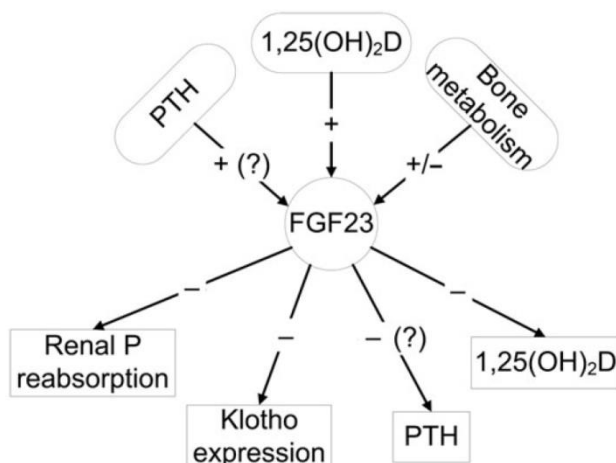
Der Fibroblasten Wachstumsfaktor 23 [FGF23, von engl. Fibroblast Growth Factor] gehört zu einer Gruppe von 22 identifizierten strukturverwandten Wachstumsfaktoren, die als FGF-Familie zusammengefasst werden ³⁷. Genlokalisationsanalysen ermöglichen eine Unterteilung in sieben Untergruppen ³⁷. Des Weiteren kann eine Einteilung anhand der Signalübertragung in intrakrin, parakrin und endokrin getroffen werden, wobei FGF23 v.a. als endokrines FGF fungiert ³⁷. Das Protein besteht aus einem Amino-terminalen Signalpeptid, einem N-Terminus und einer Spaltungsstelle, an die sich das unter der FGF-Familie unverwechselbare C-Terminus anschließt ³⁸. Für die Wirkung von FGF23 ist die Komplexbildung mit dem FGF-Rezeptor [FGFR]-1c und α -Klotho entscheidend ^{30,39-41}. Die Bindung des C-Terminus an den Korezeptor Klotho, ein transmembranes Protein erhöht die Affinität von FGF23 an den FGFR-1c um etwa ein zwanzigfaches. Es sind vier FGF-Rezeptoren, Tyrosinkinase-Rezeptoren, die durch Ligandenbindung zur Phosphorylierung und damit zur Einleitung einer folgenden Signalkaskade führen identifiziert ^{39,40}.

1.2.2 Physiologie

FGF23 ist ein wichtiger Regulator des Phosphat- und Vitamin D Haushalts ^{26,30,41}. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass FGF23 nicht nur ein phosphaturisches Hormon ist, sondern auch Einfluss auf weitere Zielstrukturen hat ³⁹. FGF23 wird überwiegend im Knochen von Osteoblasten und Osteozyten gebildet ^{23,30,41}. Weiterhin sollen auch kleine Mengen in den venösen Sinusoiden des Knochens, im ventrolateralen Thalamuskern, im Thymus und in den Lymphknoten exprimiert werden ³⁰. Die Auswirkung extraskeletaler FGF23 Produktion sowie die komplexe Regulation von FGF23 sind noch nicht vollständig verstanden ⁴¹. Zahlreiche Faktoren wie Vitamin D, PTH, Phosphat, Calcium, Klotho, das sympathische Nervensystem, Leptin, Östrogen, Glukokortikoide, Knochenmineralisation, Eisenmetabolismus und oxidativer Stress scheinen die FGF23 Synthese zu beeinflussen ^{30,40,41}. Vitamin D ist ein Hauptstimulator der FGF23 Synthese und mit diesem über einen negativen Feedbackmechanismus verbunden ⁴¹. FGF23 und Vitamin D agieren somit als Gegenspieler ⁴⁰. Studienergebnisse implizieren, dass eine direkte Stimulation der FGF23 Synthese durch erhöhtes Phosphat regulativ weniger entscheidend ist ⁴¹.

Vielmehr scheint Phosphat auf indirektem Weg über Vitamin D und dessen Einfluss auf die Knochenmineralisation auf die FGF23 Produktion einzuwirken⁴¹. FGF23 wirkt insbesondere an der Niere. An den proximalen Tubuli führt es auf direktem Weg zu einer vermehrten Phosphatausscheidung durch eine verminderte Aktivität und Expression der Phosphattransporter (NaPi-2a, NaPi-2b) an der apikalen Membran³⁹. Zudem bewirkt FGF23 auf indirektem Weg, indem es die Aktivität der 25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase unterdrückt, was wiederum eine verringerte Calcitriol Synthese zur Folge hat, eine verminderte Phosphatabsorption²³. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass FGF23 an den distalen Tubuli zu einer vermehrten Calcium und Natrium Rückresorption führt³⁹. Somit trägt FGF23 bei bestehender Hyperphosphatämie zur Calcium Einsparung bei³⁹. Auch ist eine Unterdrückung von α -Klotho und Angiotensin-Converting Enzym 2 [ACE2] bekannt³⁰. ACE2 bewirkt eine Spaltung von Angiotensin II zu Angiotensin 1-7, welches in Bezug auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS] als Gegenspieler zu Angiotensin II fungiert³⁰. Zudem wirkt FGF23 an der Nebenschilddrüse. Studienergebnisse implizieren einen negativen Feedback-Mechanismus zwischen PTH und FGF23^{23,39}. Während PTH im Knochen eine vermehrte FGF23 Sekretion bewirkt, unterdrückt FGF23 unter Einbindung von Calcineurin die PTH Sekretion²³. In Abbildung 1 ist ein orientierender Überblick über die physiologische Regulation und Funktion von FGF23 dargestellt.

Abbildung 1: Physiologische Regulation und Funktion von FGF23



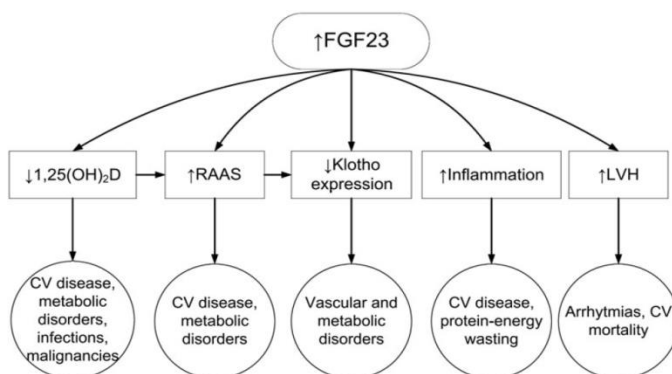
Quelle:⁴¹

1.2.3 FGF23 bei chronischer Niereninsuffizienz

Im Rahmen der Niereninsuffizienz stellen erhöhte FGF23 Werte einen Anpassungsprozess zur Aufrechterhaltung eines normalen Mineral- und Knochenstoffwechsels dar^{30,41}. Es ist unklar, über welchen Mechanismus steigende FGF23 Werte in direkten und pathologischen Zusammenhang mit einer nachlassenden Nierenfunktion stehen. Bereits in frühen Stadien einer Niereninsuffizienz finden sich erhöhte FGF23 Werte³⁰. Erhöhte FGF23 Werte korrelieren mit einer abnehmenden Nierenfunktion, Linksherzhypertrophie, Herzversagen, Gefäßverkalkungen, Gesamtmortalität und insbesondere kardiovaskulärer Mortalität^{23,39,42}. Eine Longitudinalstudie von chronisch niereninsuffizienten Patienten, Stadien 2-4 zeigte erhöhte Werte von FGF23 ab einer geschätzten GFR von 58 ml/min/1,73m², während die PTH Werte erst ab einer GFR von 47 ml/min/1,73m² anstiegen²³. Im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz und im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz kann FGF23 ein vielfaches des Normwertes erreichen³⁰. Die Genese erhöhter FGF23 Werte ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Exzessiv erhöhtes FGF23 geht mit Hyperphosphatämie, Vitamin D Mangel, erhöhtem PTH sowie einer minderwertigen Knochen- und Knorpel Mineralisation einher⁴¹. Eine abnehmende GFR führt zur Phosphatretention. Um eine Phosphathämostase aufrecht zu erhalten setzen gegenregulierende Mechanismen ein. Eine vermehrte FGF23 Synthese und verminderte Klotho Expression bewirken eine reduzierte Rückresorption von Phosphat über die Niere²¹. Da FGF23 und Vitamin D als Gegenspieler agieren, haben erhöhte FGF23 Werte einen Vitamin D Mangel zur Folge⁴¹. Vitamin D Mangel führt zu einer verminderten Phosphatresorption und zu einem PTH Anstieg⁴¹. Die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus ist die Konsequenz. Der physiologische Zusammenhang von PTH und FGF23 bleibt derzeit noch umstritten. Wie in 1.2.2 beschrieben wird derzeit von einem negativen Feedback-Mechanismus ausgegangen. Dennoch entwickelt sich im Rahmen der Niereninsuffizienz ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und es finden sich sowohl erhöhte PTH als auch erhöhte FGF23 Werte⁴¹. Man nimmt an, dass diese Tatsache zumindest bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und bei langwierigem Krankheitsverlauf auf eine Resistenz der Nebenschilddrüse gegenüber FGF23, aufgrund einer verminderten Klotho-FGFR1 Expression zurückzuführen ist^{39,41}. Derzeit ist davon auszugehen, dass sich erhöhte FGF23 sowohl auf indirektem als auch auf direktem Weg negativ auswirken,

insbesondere auf das kardiovaskuläre System. Wie in 1.1.2 beschrieben, sind entzündliche Geschehen bei Dialysepatienten äußerst häufig. FGF23 bewirkt eine vermehrte Produktion von Entzündungsmarkern und oxidativen Stress ⁴¹. Diese Tatsache stellt einen Zusammenhang von erhöhten FGF23 Werten und entzündlichen Geschehens dar, was wiederum in die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen einfließt ⁴¹. Der mit erhöhten FGF23 Werten einhergehende Vitamin D Mangel ist insbesondere bei Dialysepatienten mit einer schlechten Prognose (siehe 1.1.2) und mit der Aktivierung des RAAS Systems assoziiert ⁴¹. Auch FGF23 selbst hat durch die Suppression von ACE2 einen direkten stimulierenden Einfluss auf das RAAS und damit einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre System und Mortalität ⁴¹. Die FGF23 assoziierte Calcium- und Natriumretention führt zu einer Flüssigkeitsretention und in dessen Folge zu einem Hypertonus und Linksherzhypertrophie ³⁹. Wie bereits beschrieben, entfaltet FGF23 seine Wirkung über den alpha-Klotho-FGFR1 Komplex. Alpha-Klotho wird jedoch nicht in allen Organen exprimiert. Die Wirkung von FGF23 auf Organe, die kein alpha Klotho exprimieren könnte auf den supprimierenden Effekt von FGF23 auf alpha-Klotho zurückzuführen sein ⁴¹. Verminderte Klotho Expression hat sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch Stoffwechselstörungen zu Folge ⁴¹. Es ist bekannt, dass Kardiomyozyten kein alpha-Klotho exprimieren. Einige Studien lassen aber dennoch auf eine direkte Wirkung von FGF23 über FGFR4 auf die Kardiomyozyten schließen, was die Entwicklung der Linksherzhypertrophie fördert ^{30,39}. Zusammenfassend stellt FGF23 neben der Linksherzhypertrophie derzeit einen weiteren wichtigen Surrogat Parameter für kardiovaskuläre Mortalität dar. Abbildung 2 gibt einen orientierenden Überblick über die pathologischen Auswirkungen erhöhter FGF23 Konzentrationen.

Abbildung 2: Mögliche pathologische Auswirkungen erhöhter FGF23 Konzentrationen



Quelle: ⁴¹

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Dialyse ermöglicht Leben, reduziert jedoch die Lebensqualität. Die zahlreichen Komorbiditäten und die hohe Mortalität dieser Patientengruppe erfordern weitere Verbesserungen. Dies ist nur auf der Basis eines zunehmenden Hintergrundwissens möglich. Diese Arbeit untersucht in einem Vergleich von Tag- und Nachtdialyse die FGF23 Konzentrationen und Linksherzhypertrophie. Nach unserem Kenntnisstand hat außer Knap et al. ⁴³ noch keine weitere Arbeit einen derartigen Vergleich angestellt. Folgenden Fragestellungen wurden in im Rahmen dieser Arbeit nachgegangen:

- 1) Besteht eine Assoziation der Mortalität von Dialysepatienten mit Linksherzhypertrophie und FGF23?

- 2) Hat die Nachtdialyse einen Effekt auf die Mortalität dieser Patientengruppe?
 - a. Geht eine verlängerte Dialysezeit mit verminderten FGF23 Werten bzw. mit weniger Linksherzhypertrophie einher?

3 Patienten und Methoden

3.1 Vorbemerkung

Die Bearbeitung des Themas erfolgte sowohl anhand eines prospektiven als auch eines retrospektiven Studiendesigns. Es wurden lediglich Hämodialysepatienten eingeschlossen. Die Interventionsgruppen wurde jeweils von Patienten der Nachtschicht und die Kontrollgruppen von Patienten der Tagschicht gebildet. Alle eingeschlossenen Dialysepatienten waren zu den Zeitpunkten der Datenerhebung Patienten des Dialysezentrums „Dialyse im Zentrum“ [DiZ], München. Zudem haben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

3.2 Erstellung der Datenbank

Für beide Studiendesigns wurde eine Datenbank in Microsoft Excel erstellt. Die klinischen Daten wurden aus den Patientenakten des DiZ herausgesucht. Für jeden Patienten wurde die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz festgestellt. Es erfolgte eine Einteilung in die Hauptgruppen: diabetische Nephropathie, primäre und sekundäre Glomerulonephritiden, polyzystische Nierenerkrankungen, chronische tubulointerstitielle Erkrankungen, vaskuläre (hypertensive) Nephropathien sowie

unbekannte/andere Genese. Des Weiteren wurden die Diagnosen sekundärer Hyperparathyreoidismus, bekannter Hypertonus und Zustand nach Nierentransplantation gesondert erfasst. Der Beginn bzw. Wiederbeginn der chronischen Dialysetherapie jedes Patienten wurde ermittelt. Ebenso wurde für die Patienten der Interventionsgruppe das Datum des Beginns der Dialyse in der Schlafschicht eruiert. Für jeden Patienten wurde abhängig vom Studiendesign zu bestimmten Zeitpunkten FGF23 Werte gemessen (siehe 3.3 bzw. 3.4).

3.2.1 Berechnung der linksventrikulären Masse

Um die Linksherzhypertrophie der Patienten zu quantifizieren, wurde mittels der echokardiographischen Werte die linksventrikulären Masse berechnet. Die Analyse der Linksherzhypertrophie erfolgte nur im Rahmen des prospektiven Studiendesigns. Die dazu verwendeten echokardiographischen Daten beruhen auf Befunden routinemäßiger transthorakaler Echokardiographien. Diese wurden von verschiedenen Ärzten des DiZ mit dem Ultraschallgerät von GE Healthcare, LOGIQ P6 erhoben. Soweit vorhanden, erfolgte für jeden Patienten die Feststellung der folgenden echokardiographischen Parameter: enddiastolische Hinterwanddicke [HwEDD], enddiastolische Septumdicke [SeptumEDD], linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [LVEDD], linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser [LVESD] und linksventrikuläre Masse [LV-Masse].

Zur Berechnung diente die von der „American Society of Echocardiography“ empfohlene Formel: $LV\ mass = 0,8 \times (1,04 ((LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVIDd)^3)) + 0,6\ g$

Dabei steht „LVIDd“ für den enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser, „PWTd“ für die posteriore Wanddicke in der Diastole und „SWTd“ für die septale Wanddicke in der Diastole.

3.3 Prospektives Studiendesign

Das prospektive Studiendesign umfasst 69 Patienten und wurde über einen Zeitraum von einem Jahr angesetzt. Es wurden lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, welche bereits mindestens ein Jahr chronisch hämodialysepflichtig sind. Die Interventionsgruppe von 25 Patienten wurde von allen Hämodialysepatienten der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Nachtdialyseschlafschicht gebildet. Es wurde darauf geachtet, dass die ausgewählten Patienten der Schlafschicht zum Zeitpunkt der ersten FGF23 Messung bereits mindestens sechs

Monate regelmäßig innerhalb der Schlafschicht dialysieren. Eine Kontrollgruppe aus 44 Hämodialysepatienten der Tagschicht wurde nach dem Alter und Geschlecht gematcht. Sofern es möglich war wurden jeweils zwei Tagdialysepatienten mit einem Nachtdialysepatienten gematcht. Die erste Blutentnahme zur FGF23 Messung erfolgte durch die Dialyseschwester im DiZ jeweils unmittelbar vor der Dialyse im Juni 2013, sog. „Zeitpunkt A“. Der Ein-Jahres-Verlaufswert wurde jeweils im August 2014, sog. „Zeitpunkt B“ abgenommen. Die Messung von FGF23 erfolgte im nephrologischen Forschungslabor der Medizinischen Klinik IV, Campus Großhadern mittels des „Human FGF23 (C-Term) ELISA Kit“ (siehe 3.6.1). Möglichst zeitnah zu den Zeitpunkten A und B wurden weitere Daten erhoben. Zum einen wurden, wie in 3.2.1 beschrieben, die echokardiographischen Parameter ermittelt. Weiterhin wurden Daten zu Blutdruck, Gewicht, Laborwerten (Natrium, Kalium, Phosphat, PTH, Harnstoff, Kreatinin), Dialyseparametern (Kt/V, Entzug/Woche, Dialysedauer/Woche) sowie verordneten Medikamenten (Antihypertensiva, Calcimimetika, Vitamin D Analoga, Diuretika) erfasst. Die klinischen Werte (Blutdruck, Gewicht) und der Entzug wurden jeweils nach dem langen dialysefreien Intervall (Montag im Montag-Mittwoch-Freitag Zyklus und Sonntag im Dienstag-Donnerstag-Sonntag Zyklus) nächstmöglich zum Blutentnahme Zeitpunkt erhoben. Bei 20 Patienten erfolgte keine Messung der Ein-Jahres-Verlaufswerte. Gründe hierfür waren Zentrumwechsel (4), Verweigerung (4), längere Urlaubsaufenthalte (5) und Transplantation (4) und Tod (3). Von den verstorbenen Patienten waren zwei in der Tagdialyse- und einer in der Nachtdialyseschicht.

3.4 Retrospektives Studiendesign

Das retrospektive Studiendesign umfasst insgesamt 39 Patienten. Davon waren 21 Patienten Teil der Tagdialyse- und 18 Patienten Teil der Nachtdialyseschicht. Dieses Studiendesign ermöglichte eine Analyse von FGF23 über einen längeren Zeitraum. Die FGF23 Messungen erfolgten hier rückwirkend an den im Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik [sog. HLA Labor], LMU Klinikum Campus Großhadern gelagerten Seren der Patienten. Die zur Nierentransplantation gelisteten Patienten kommen standardmäßig einmal im Quartal zur Blutentnahme. Das gewonnene Serum wird tiefgefroren über mehrere Jahre aufbewahrt. Zur Auswahl der Patienten der Interventionsgruppe wurden zunächst alle Patienten ermittelt, die in der Vergangenheit und zu diesem Zeitpunkt aktuell in der Nachtschicht waren. Die Patienten wurden wieder mit Tagdialysepatienten entsprechend Alter und Geschlecht

gemacht. Es wurde darauf geachtet, dass sich alle Patienten für den Zeitraum der Datenerhebung kontinuierlich in der gleichen Dialyseschicht befanden. Weiterhin konnten dann nur die Patienten mit zu den gewünschten Zeitpunkten vorliegenden Seren in die Studie eingeschlossen werden. Die gewünschten Zeitpunkte ergaben sich wie folgt: Für die Patienten der Nachtdialysegruppe wurde der jeweilige Beginn der Schlafschicht ermittelt. Dieses Datum wurde auf den Dialysebeginn bezogen. Der Mittelwert der Zeit (in Tagen) seit Beginn der Dialyse bis Eintritt in die Schlafschicht der Nachtdialysepatienten belief sich auf 700 Tage und diente der Errechnung eines Vergleichsdatums für die Tagdialyseschicht. Das Vergleichsdatum ergab sich dementsprechend aus dem Datum des letzten Dialysebeginns plus 700 Tage. Auf Grundlage dessen konnte ein Vergleich der beiden Gruppen angestellt werden. Die Bestimmung von FGF23 erfolgte für die Nachtdialysepatienten in Bezug auf das Datum des Beginn der Schlafschicht und für die Tagdialysepatienten in Bezug auf das jeweilige errechnete Vergleichsdatum zu den Zeitpunkten „vor“, „12“, „24“ und „last“. Der FGF23 Wert „vor“ wird anhand des zuletzt vorliegenden Serums vor dem errechneten Datums bestimmt. Der Wert „12“ und „24“ wird 12 bzw. 24 Monate (+/-6 Monate) nach dem errechneten Datum erhoben. Die Bestimmung zum Zeitpunkt „last“ wird anhand der zuletzt vorliegenden Serumprobe durchgeführt. Die entsprechenden tiefgefrorenen Proben wurden herausgesucht und der FGF23 Wert im Nephrologischen Forschungslabor Medizinische Klinik IV des Klinikum der LMU, Campus Großhadern mittels des „Human FGF23 (Intact) ELISA Kit“ (siehe 3.5.2.) berechnet. Die weitere Datenerfassung erfolgte analog des prospektiven Studiendesigns (siehe 3.2.1 und 3.3)

3.5 FGF23 Messung

Die Halbwertszeit intakten FGF23 beträgt etwa 58 Minuten³⁸. Die Abspaltung des C-Peptids des intakten Moleküls bewirkt dessen Funktionslosigkeit. Die Rezeptorbindungsstelle geht verloren und zudem konkurrieren abgespaltene C-Peptide mit intakten Molekülen um die entsprechenden Rezeptoren⁴⁴. Eine schnelle Spaltung kann auch die Genauigkeit der Messungen beeinflussen, weshalb ein zügiges Prozessieren der Blutproben nach Abnahme essentiell ist³⁰. Derzeit stehen zwei verschiedene Testformate zur Messung von FGF23 zur Verfügung. Beide Tests, welche ausschließlich für Forschungszwecke entwickelt wurden, basieren auf dem ELISA Prinzip. Während die sog. „Intact FGF23 [iFGF23] ELISAs“ auf die

Messung von FGF23 im Serum ausgelegt sind, messen hingegen die sog. „C-Terminal FGF23 [cFGF23] ELISAs“ FGF23 in EDTA Plasma^{45,46}.

3.5.1 Immunotopics: Human FGF23 (C-Term) ELISA Kit

Im Rahmen des prospektiven Studiendesigns wurden der sog. „Human FGF23 (C-Term) ELISA Kit“ der zweiten Generation von Immunotopics verwendet, ein ausschließlich für Forschungszwecke entwickelter Test zur Bestimmung der FGF23 Konzentrationen im Plasma oder in Zellkulturen⁴⁶. Dazu wurde EDTA Plasma der Patienten gewonnen. Wie vom Testhersteller empfohlen wurden aufgrund der Instabilität des FGF23 die Blutproben nach Entnahme schnellstmöglich zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und umgehend tiefgefroren⁴⁶. Im Anschluss wurden die Proben tiefgekühlt schnellstmöglich zum Forschungslabor, Campus Großhadern gebracht. Um die empfohlenen Doppelmessungen zu gewährleisten, wurden je Patient mindestens 200 µl Plasma gewonnen. Der Test detektiert die C-terminalen Enden und misst somit sowohl intakte FGF23 Moleküle als auch abgespaltene C-Terminale Fragmente^{38,46}. Die Durchführung erfolgte durch die Mitarbeiter des Nephrologischen Forschungslabors, Medizinische Klinik IV des Klinikum der LMU, Campus Großhadern. Bei Überschreitung des Standards erfolgten wiederholte Messungen mit entsprechender individueller Verdünnung. Die Ergebnisse der Doppelbestimmung wurden jeweils, wie vom Testhersteller empfohlen, zu einem Wert zusammengefasst⁴⁶. Bei gesunden Erwachsenen liegen die Normwerte von cFGF23 zwischen 22 – 91RU/ml⁴⁴.

3.5.2 Kainos Laboratories: Human FGF23 (Intact) ELISA Kit

Die FGF23 Messungen im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns erfolgten an den im HLA Labor gelagerten Patientenseren. Dazu wurde der von Kainos Laboratories entwickelte sog. „Human FGF-23 Intact Test“ verwendet. Dieser Test misst im Gegensatz zu dem C-Term ELISA Test (siehe 3.5.1) nur das vollständige, intakte FGF23⁴⁵. Verschiedene monoklonale Antikörper detektieren das gleichzeitige Vorhandensein des N-Terminus, als auch des C-Terminus des FGF23 Moleküls^{38,45}. Wie vom Testhersteller empfohlen erfolgte für jede Probe eine Doppelbestimmung. Die Ergebnisse wurden jeweils zu einem Wert zusammengefasst⁴⁵. Auch bei diesem Test war bei einem Großteil der Proben, wie in 3.5.1 bei Überschreitung des Standards eine Verdünnung notwendig. Die

Normwerte von iFGF23 liegen bei gesunden Erwachsenen zwischen 12 – 49 pg/ml

44

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Dazu wurden die in Excel erhobenen Datensammlungen des prospektiven und retrospektiven Studiendesigns in das Programm importiert. Es erfolgte die Prüfung der verschiedenen Variablen auf Normalverteilung. Hierzu wurde der Kolmogorow-Smirnov-Test angewendet. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung besteht bei $p < 0,05$. Bei beiden Studiendesigns wurde ein Vergleich der beiden Gruppen anhand der verschiedenen Variablen mittels Tests für normalverteilte Stichproben und nicht parametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben durchgeführt. Beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde nach Nachweis der Homogenität der Varianzen (Levene-Test) der Student t-Test, bei fehlender Homogenität der Varianzen der Welch-Test durchgeführt. Bei dem Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Zwei verbundene, normalverteilte Stichproben wurden mittels des t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen. Der Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich von zwei verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben verwendet. Kategorisierte Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Test nach Fisher ausgewertet. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung. Eine Signifikanz besteht definitionsgemäß bei einem p-Wert $< 0,05$. Bei der graphischen Darstellung wurde zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Bei nicht normalverteilten Stichproben erfolgte die Darstellung der Mediane und Quartilsabstände mittels Boxplots. In den Boxen ist der Median und die 25.-75. Perzentile aufgetragen. Die T-Balken entsprechen dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer sind. Ausreißer sind als Werte, die zwischen 1,5 bis 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und werden als Kreise dargestellt. Die Sterne stehen für Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen werden. Weiterhin erfolgte für einige Werte zur Veranschaulichung eine Darstellung in Punktdiagrammen.

3.6.1 Prospektives Studiendesign

Es erfolgte ein Vergleich der Tag- und Nachtdialyseschicht zu den Zeitpunkten A und B bezüglich der FGF23 Werte und der echokardiographischen Parameter HwEDD, LVEDD, Septum EDD und LV-Masse. Ein Vergleich von FGF23 und der LV-Masse erfolgte zudem anhand des Logarithmus der jeweiligen Werte. Weiterhin wurden die Dialysemodalitäten hinsichtlich Geschlecht, Alter, Diagnosen, Hyperparathyreoidismus, Hypertonus, Zustand nach Nierentransplantation, Dialysezeit, Volumenentzug/Woche, Gewicht, Blutdruck, KtV, Harnstoff, Kalium, Kreatinin, Natrium, Phosphat, PTH und Medikamenteneinnahme (Antihypertensiva, Cinacalcet, Diuretika, Calciumsalze, Calciumfreie Phosphatbinder, Aluminiumsalze, Vitamin D) verglichen. Zudem wurden mittels Mann-Whitney-U-Test Geschlecht, Alter, LV-Masse, Phosphat und bestimmte Medikamente (Vitamin D, Calciumsalze, Aluminiumsalze) als mögliche Einflussfaktoren auf FGF23 getestet. Weiterhin erfolgte eine multivariate Analyse der genannten Parameter. Die lineare Regressionsanalyse untersucht den Einfluss unabhängiger Variablen auf eine Zielvariable, in diesem Fall FGF23. Auf diesem Weg können unabhängige Einflussgrößen auf FGF23 identifiziert werden. Als Methodik wurde der schrittweise Einschluss gewählt. Die Spearman-Korrelation wurde angewandt, um einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Differenzen von FGF23 und der LV-Masse zu prüfen.

3.6.2 Retrospektives Studiendesign

Auch im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns wurde zur Beschreibung des Patientenkollektives ein Vergleich der beiden Gruppen zu den Zeitpunkten „prä“, „12“, „24“ und „last“ hinsichtlich des Geschlechts, Alters, Gewicht, renaler Hauptdiagnose, bestehenden Hyperparathyreoidismus, bekannten Hypertonus, Z.n. Nierentransplantation und der Dialysezeit seit Beginn der chronischen Nierenersatztherapie angestellt. Weiterhin erfolgte ebenso mit dem Mann-Whitney-U-Test ein Vergleich der logFGF23 Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten. FGF23 wurde zudem im Verlauf beobachtet und dessen statistische Signifikanz mittels Friedman-Test berechnet. Auf eine Analyse der echokardiographischen Parameter musste aufgrund mangelnder Daten verzichtet werden.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns waren fehlende Serumproben für die FGF23 Messung zu den gewünschten Zeitpunkten die Hauptproblematik. Dadurch konnte keine vollständige Datenbank erhoben werden und die statistische Analyse war nur eingeschränkt möglich. Zudem stellten bei beiden Studiendesigns insbesondere fehlende echokardiographische Parameter ein Problem dar. Die Analyse der Linksherzhypertrophie im Rahmen des prospektiven Studiendesigns ist aufgrund dessen nur von eingeschränkter Aussagekraft. Auf die Analyse der Echokardiographischen Werte im retrospektiven Studiendesign wurde bei zu wenig verfügbaren Daten verzichtet.

4.2 Prospektives Studiendesign

Die Patientengruppen der Tag- und Nachtdialysescht erwiesen sich als gut vergleichbare Patientenkollektive. Zum Zeitpunkt A (Juni 2013) der Datenerhebung waren die 44 Patienten der Tagschicht zwischen 44 +/-9 Jahre und die 25 Patienten der Nachtdialyse 41 +/- 12 Jahre alt. Die Anzahl der Patienten reduzierte sich bis zum Zeitpunkt B (August 2014) aus denen in 3.3 genannten Gründen auf 31 Tagdialyse- und 16 Nachtdialysepatienten. In der Tagdialysescht waren 36,4 % und in der Nachtdialysescht 32% weiblich und dementsprechend 63,6% beziehungsweise 68% männlich. Aus *Tabelle 1* ist abzulesen, dass im Vergleich der beiden Dialysegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied, hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, vorangegangener Nierentransplantation, Zeit seit Beginn der chronischen Dialysetherapie, renaler Grunderkrankung, bestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus und bekannten Hypertonus bestand. Dieses zeigt ein gelungenes Matching und Vergleichbarkeit der Kollektive.

Tabelle 1: Patienteneigenschaften, prospektives Studiendesign

Zeitpunkt A: Patienteneigenschaften	Tag (n=44)	Nacht (n=25)	p
Alter (Jahren), Mittelwert +/- SD	44 +/- 9	41 +/- 12	0,323
Geschlecht			0,796
Männlich	28 (63,6%)	17 (68%)	
Weiblich	16 (36,4%)	8 (32%)	
Z.n. NTx	18 (40,9%)	9 (36%)	0,799
Ursache der terminalen Niereninsuffizienz			0,291
Diabetische Nephropathie	7 (15,9%)	0	
primäre/sekundäre GN	16 (36,4%)	11 (44%)	
Polyzystische Nierenerkrankung	5 (11,4%)	2 (8%)	
chron. Tubulo-interstitielle Nephropathie	8 (18,2%)	6 (24%)	
vaskuläre Nephropathie	3 (6,8%)	4 (16%)	
Andere	5 (11,4%)	2 (8%)	
Komorbiditäten			
Hypertonus	25 (56,8%)	10 (40%)	0,216
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	14 (31,8%)	8 (32%)	0,954

Zeitpunkt A: Juni 2013; Tag: Tagdialysepatienten,; Nacht: Nachtdialysepatienten; p: p-Wert;
Z.n. NTx: Zustand nach Nierentransplantation; GN: Glomerulonephritis; chron.: chronisch

Für den Vergleich von Gewicht, Blutdruck, Natrium, PTH und Medikation ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Dialysegruppen. Die nicht-signifikanten Ergebnisse sind in *Tabelle 2* bzw. *Tabelle 3* zusammengefasst. Die Tagdialysepatienten dialysierten zum Zeitpunkt A durchschnittlich 12,6 Stunden/Woche, zum Zeitpunkt B 12,7 Stunden/Woche. Bei den Nachtdialysepatienten waren es im Mittel zum Zeitpunkt A 20,9 Stunden/Woche und zum Zeitpunkt B 22,0 Stunden. Statistisch signifikante Unterschiede der Dialysemodalitäten ergaben sich für die Variablen Kalium, Kreatinin, Phosphat, Harnstoff, Volumenentzug und Kt/V. Die *Tabelle 4* fasst die rechnerisch signifikanten Unterschiede der beiden Dialysegruppen zusammen.

Tabelle 2: Vergleich der Dialysemodalitäten - Nicht-signifikante Ergebnisse

Variable	Tag (A)		Nacht (A)		p (A)	Tag (B)		Nacht (B)		p (B)
	M (A)	SD (A)	M (A)	SD (A)		M (B)	SD (B)	M (B)	SD (B)	
Gewicht (kg)	79,78	22,40	74,56	24,62	0,375	82,63	24,26	77,64	21,88	0,494
RR syst. (mmHG)	138,65	19,45	132,72	22,98	0,261	144,45	21,66	137,06	24,78	0,297
RR dia. (mmHG)	75,00	12,33	70,92	15,42	0,235	72,74	12,67	79,88	16,34	0,105
Natrium (mmol/l)						137,74	2,28	138,13	2,33	0,578
	Mdn (A)	R (A)	Mdn (A)	R (A)		Mdn (B)	R (B)	Mdn(B)	R (B)	
Natrium (mmol/l)	137,00	13,00	137,00	16,00	0,729					
PTH (ng/l)	251,00	1294,10	300,70	827,70	0,726	233,00	1678,00	142,00	743,00	0,515

A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialysepatienten,; Nacht: Nachtdialysepatienten; p:p-Wert; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Mdn: Median; R: Range; RR syst.: Systolischer Blutdruck; RR dia.: diastolischer Blutdruck; PTH: Parathormon

Tabelle 3: Vergleich der Dialysemodalitäten - Medikation

Medikation	Tag (A)	Nacht (A)	p (A)	Tag (B)	Nacht (B)	p (B)
Antihypertensiva	37 (86%)	19 (79,2%)	0,505	28 (90,3%)	13 (76,5%)	0,226
Cinacalcet	10 (22,7%)	3 (12%)	0,394	8 (25,8%)	1 (5,9%)	0,131
Diuretika	19 (44,2%)	12 (48%)	0,805	12 (38,7%)	5 (29,4%)	0,753
Vitamin D Analoga	17 (39,5%)	8 (32%)	0,608	11 (35,5%)	5 (29,4%)	0,757
Phosphatbinder	40 (90,9%)	24 (96%)	0,646	30 (90,9%)	16 (94,1%)	1,000
Calciumsalze	26 (59,1%)	16 (64%)	0,799	18 (54,5%)	11 (64,7%)	0,557
Aluminiumsalze	6 (13,6%)	1 (4%)	0,409	7(21,2%)	0,00	0,080
Calciumfreie	17 (38,6%)	13 (52%)	0,320	14 (42,4%)	8 (47,1%)	0,773

A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialysepatienten,; Nacht: Nachtdialysepatienten; p: p-Wert

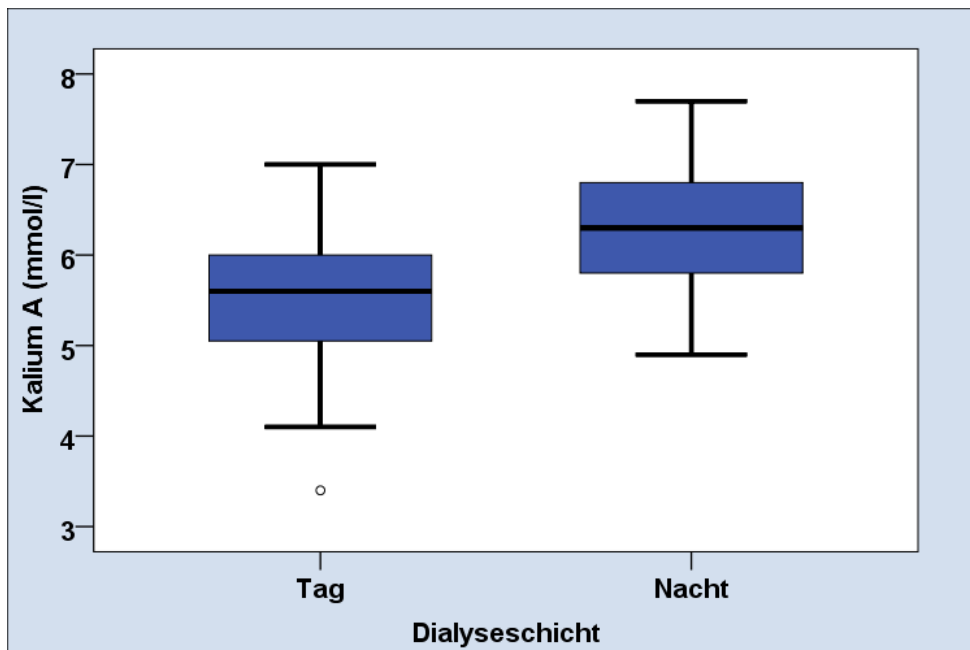
Tabelle 4: Vergleich der Dialysemodalitäten - Signifikante Ergebnisse

Variable	Tag (A)		Nacht (A)		p (A)	Tag (B)		Nacht (B)		P (B)
	M (A)	SD (A)	M (A)	SD (A)		M (B)	SD (B)	M (B)	SD (B)	
Phosphat (mg/dl)	6,26	1,48	5,33	1,81	0,025	5,91	1,66	5,35	1,92	0,308
Harnstoff (mg/dl)	148,40	36,40	164,77	49,77	0,130	141,97	35,37	169,25	41,38	0,022
Entzug/Woche (L)	2,30	1,05	2,83	1,29	0,070	2,56	1,01	3,45	0,87	0,005
	Mdn (A)	R (A)	Mdn (A)	R (A)		Mdn (B)	R (B)	Mdn (B)	R (B)	
Dialysezeit (Minuten/Woche)	760,0	63	1254,0	140	0,000	767	66	1322	100	0,000
Kalium (mmol/l)	5,50	0,76	6,26	0,73	<0,001	5,50	3,10	6,10	1,90	0,004
Kreatinin (mg/dl)	10,90	11,90	11,40	8,60	0,095	9,97	2,46	11,96	1,64	0,009
Kt/V	1,46	1,63	2,06	1,78	<0,001	1,48	1,57	2,39	2,15	0,002

A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialysepatienten; Nacht: Nachtdialysepatienten; p:p-Wert; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Mdn: Median; R: Range

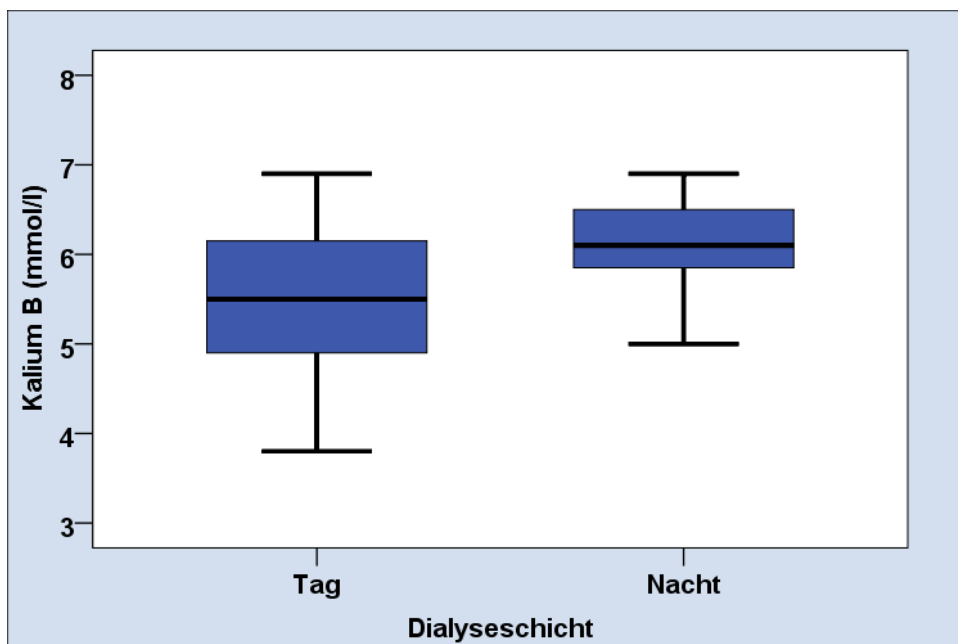
Die Nachtdialysepatienten zeigten zu beiden Zeitpunkten signifikant höhere Kaliumwerte (siehe Abbildung 3 & 4).

Abbildung 3: Kalium zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis); $p < 0,001$

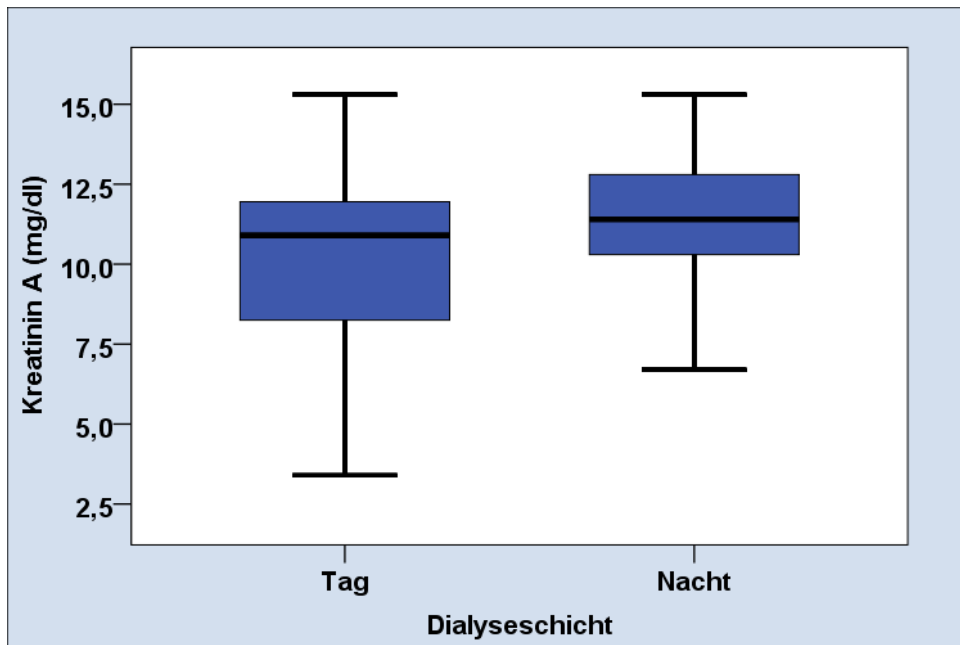
Abbildung 4: Kalium zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); $p = 0,004$

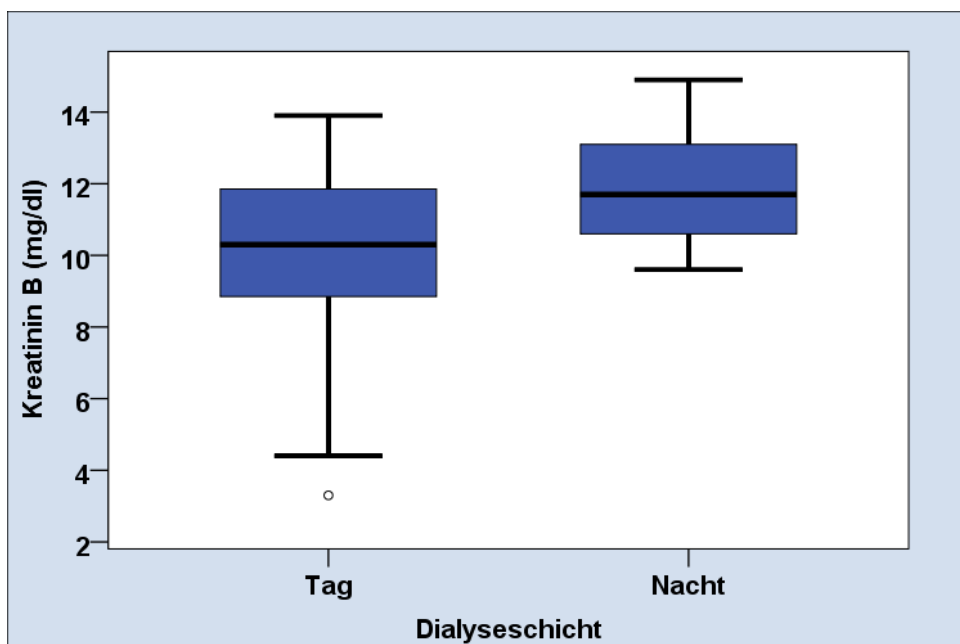
Bezüglich Kreatinin zeigte sich zum Zeitpunkt A kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch zum Zeitpunkt B, dargestellt in *Abbildung 6*. Die Tagdialysepatienten hatten im Mittel einen Kreatininwert von 9,97mg/dl und die Nachtdialysepatienten von 11,96 mg/dl ($p= 0,009$).

Abbildung 5: Kreatinin zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); $p= 0,095$

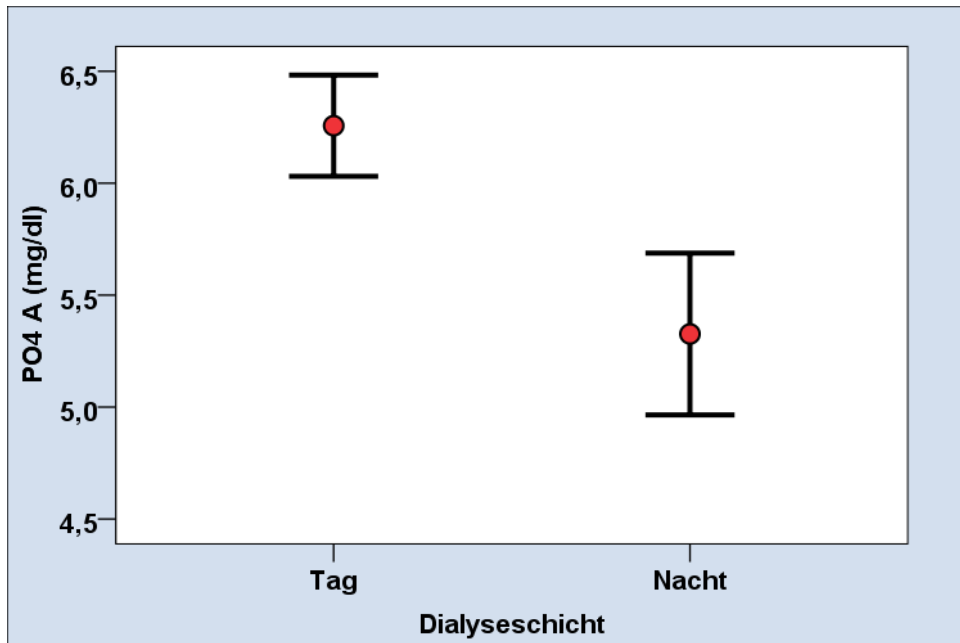
Abbildung 6: Kreatinin zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis); $p= 0,009$

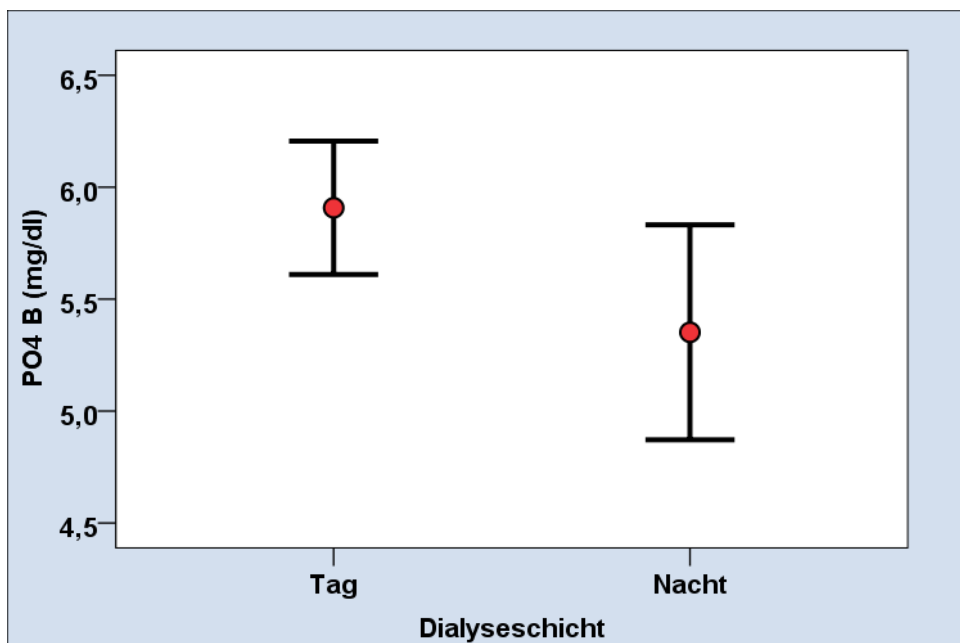
Zum Zeitpunkt A waren die Phosphatwerte der Tagschicht im Vergleich zur Nachtschicht statistisch signifikant höher ($p=0,025$). Zum Zeitpunkt B war dies nicht reproduzierbar ($p= 0,309$) (siehe Abbildung 7 und 8).

Abbildung 7: Phosphat (PO_4) zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; PO_4 : Phosphat; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,025$

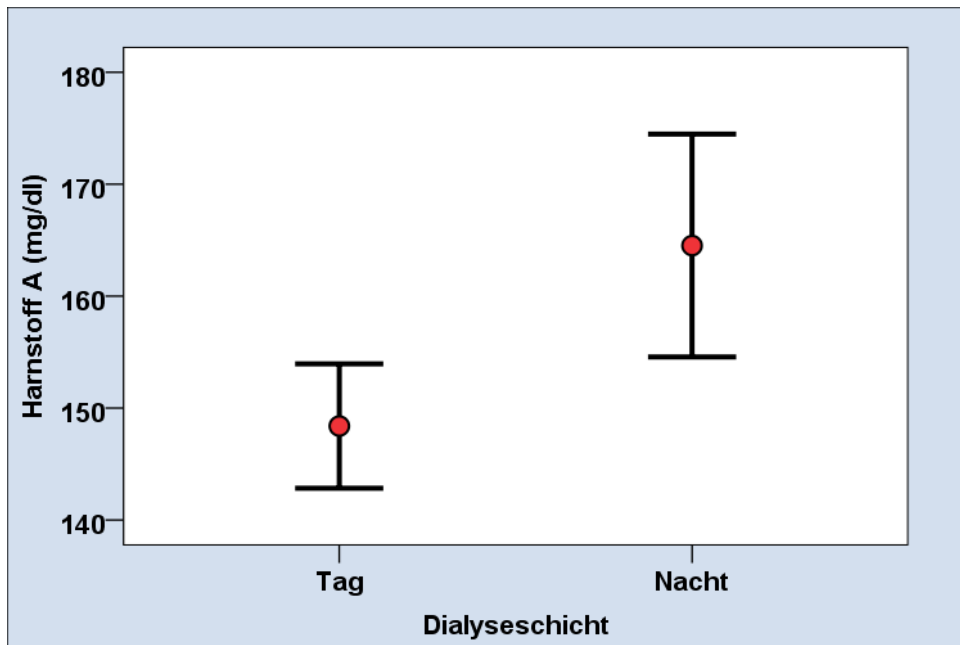
Abbildung 8: Phosphat (PO_4) zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; PO_4 : Phosphat; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,308$

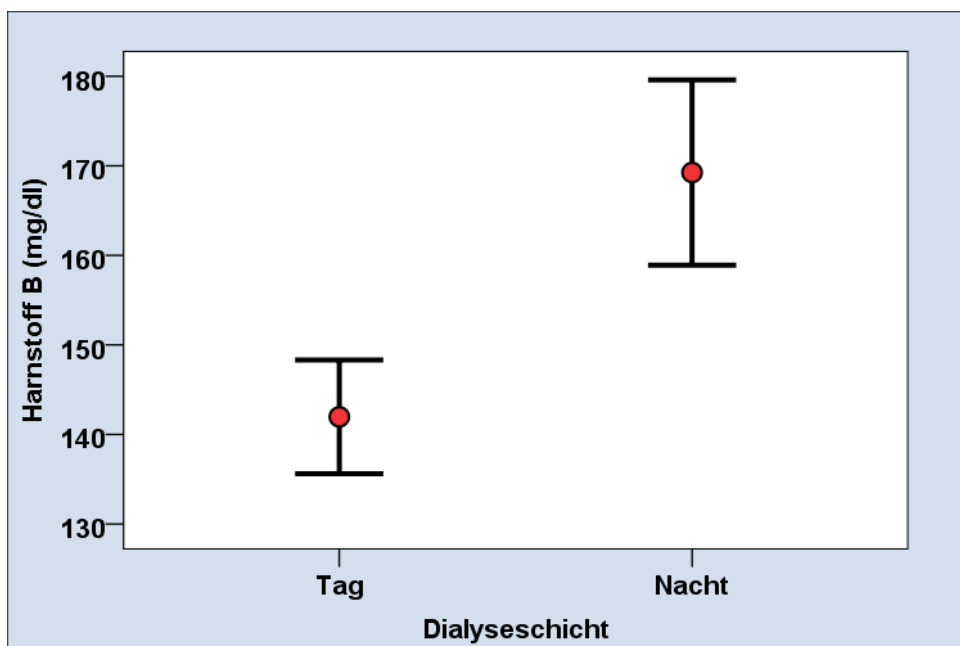
Hinsichtlich des Harnstoffs war zum Zeitpunkt A kein deutlicher Unterschied der Patientengruppen festzustellen. Jedoch betrug zum Zeitpunkt B (siehe Abbildung 10) der Mittelwert für Harnstoff der Tagdialysepatienten 141,97 mg/dl und der Nachtdialysepatienten 169,25 mg/dl ($p= 0,022$).

Abbildung 9: Harnstoff zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,130$

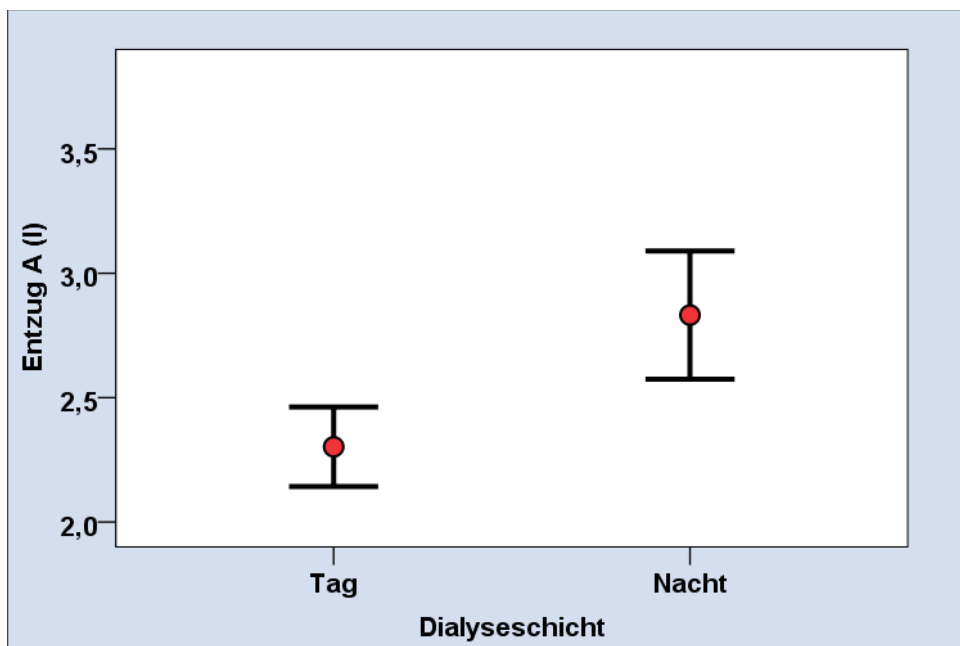
Abbildung 10: Harnstoff zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,022$

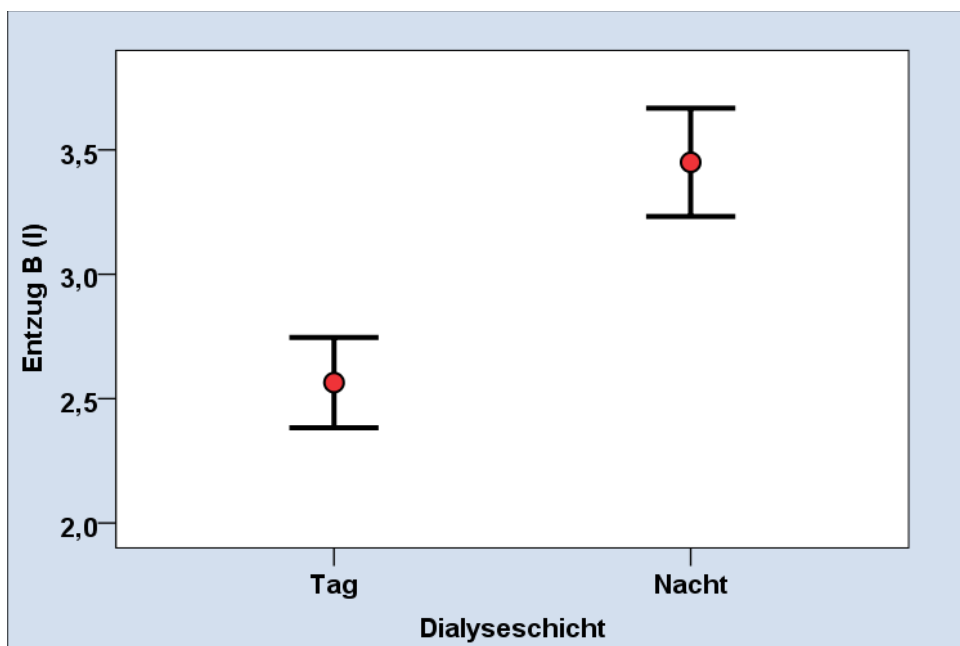
In *Abbildung 11 und 12* wird der Volumenentzug pro Woche dargestellt. Während der Vergleich des Volumenentzugs zum Zeitpunkt A eine grenzwertige Signifikanz ($p=0,070$) ergab, war hingegen zum Zeitpunkt B ein eindeutiger Unterschied zu ermitteln ($p= 0,005$). Zum Zeitpunkt B wurden bei den Tagdialysepatienten im Mittel 2,8 Liter entzogen, bei den Patienten der Schlafschicht 3,4 Liter.

Abbildung 11: Volumenentzug zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,070$

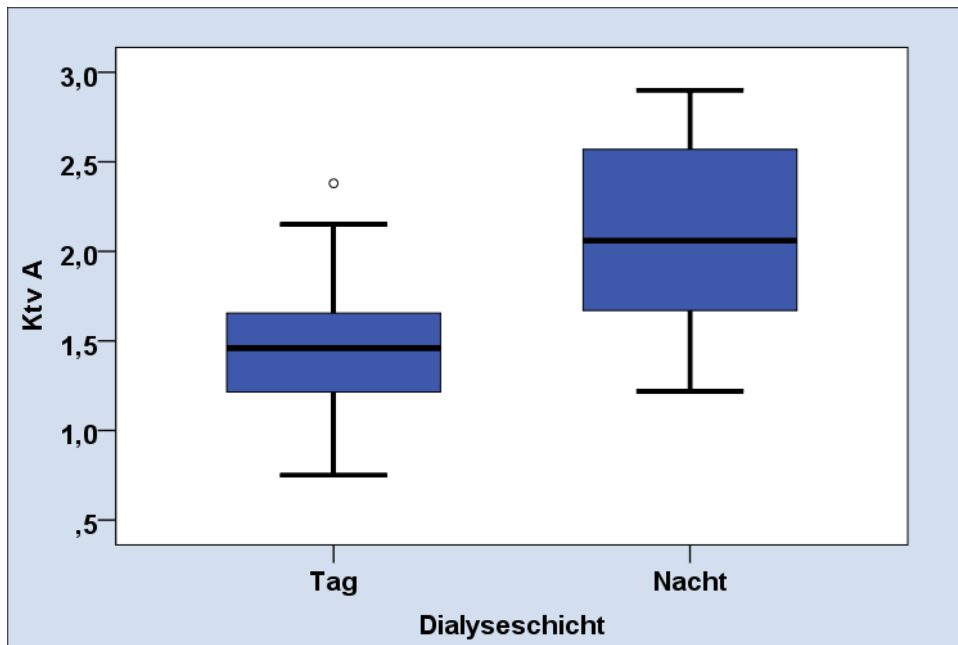
Abbildung 12: Volumenentzug zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Mittelwerts (rot) mit Standardabweichung; $p= 0,005$

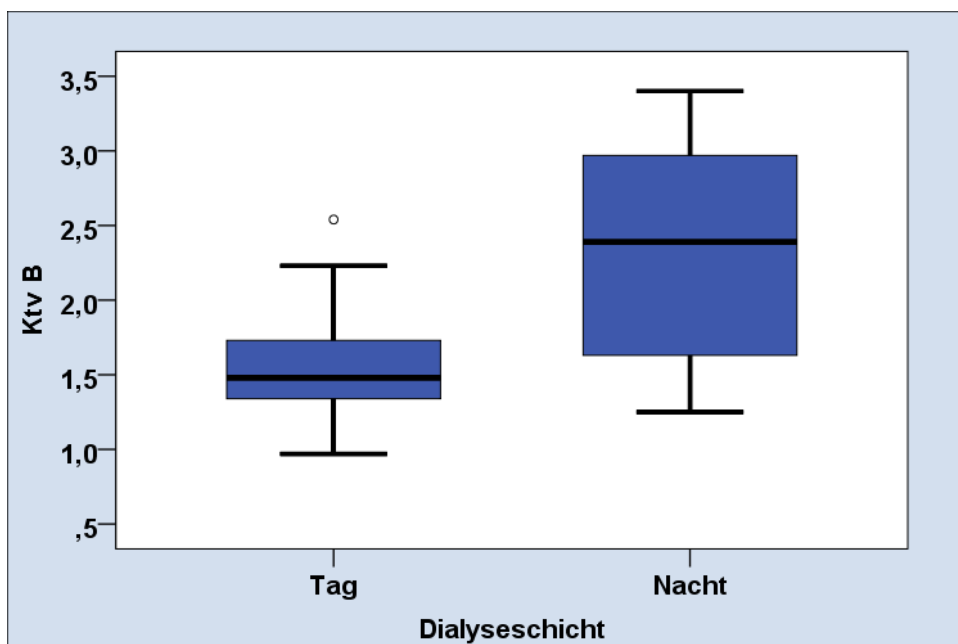
Weiterhin war ein statistisch signifikant höherer Kt/V Wert der Nachtdialysepatienten zu beiden Zeitpunkten festzustellen. Zum Zeitpunkt A (siehe Abbildung 13) betrug der Mittelwert bei den Tagdialysepatienten 1,47, bei den Nachtdialysepatienten 2,12 ($p < 0,001$) und zum Zeitpunkt B (siehe Abbildung 14) 1,54 bzw. 2,29 ($p = 0,002$).

Abbildung 13: Kt/V zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis); $p < 0,001$

Abbildung 14: Kt/V zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (Box), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis); $p = 0,002$

4.2.1 Echokardiographische Parameter und FGF23

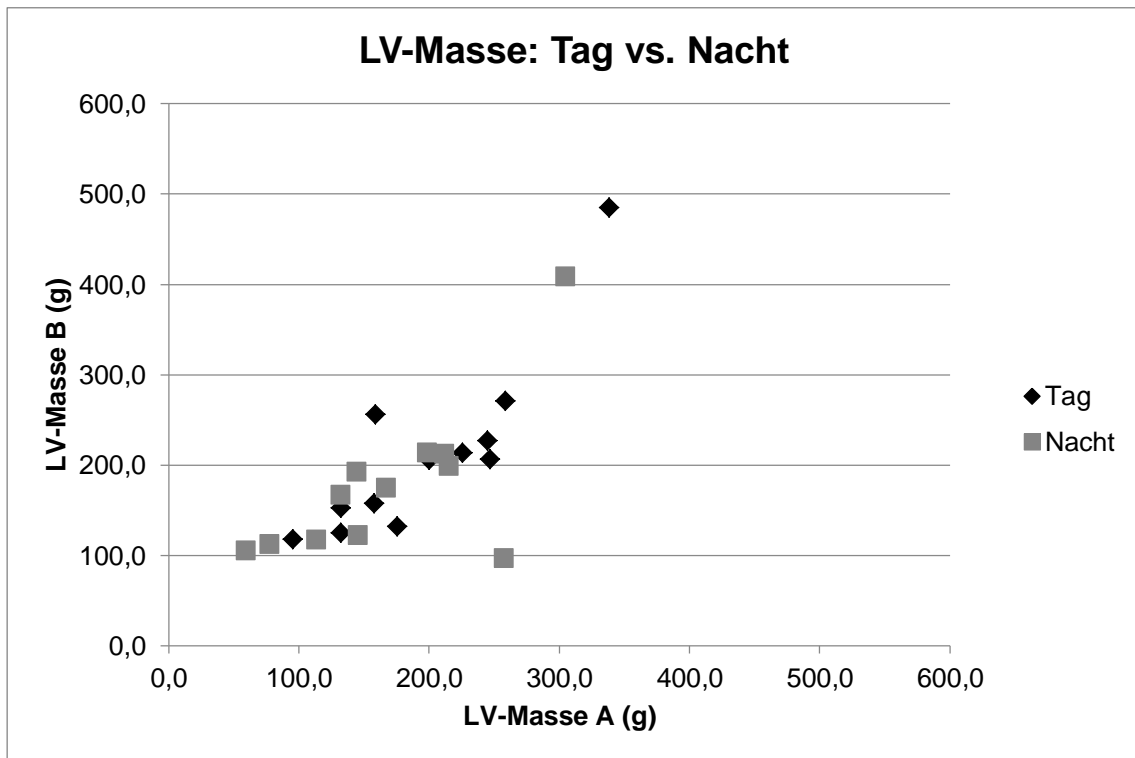
Table 5 zeigt den Vergleich der Tag- und Nachtdialysepatienten, hinsichtlich FGF23 und den echokardiographischen Werte. Zur bildlichen Veranschaulichung erfolgte zudem eine jeweilige Darstellung der Werte in Punktdiagrammen (Abbildungen 15-19, 22).

Table 5: Vergleich der Dialysemodalitäten - FGF23 und Echokardiographischen Parameter

Variable	Tag (A)		Nacht (A)		p (A)	Tag (B)		Nacht (B)		p (B)
	M (A)	SD (A)	M (A)	SD (A)		M (B)	SD (B)	M (B)	SD (B)	
LV-Masse (g)	214,87	70,17	192,34	75,61	0,367					
LVEDD (mm)						52,06	8,50	48,92	8,34	0,403
Sep.EDD (mm)						9,97	1,68	9,67	2,06	0,524
	Mdn (A)	R (A)	Mdn (A)	R (B)		Mdn (B)	R (B)	Mdn(B)	R (B)	
FGF23 (RU/ml)	2867,57	55336,48	2085,28	27738,96	0,236	2815,37	43584,55	1837,67	37063,91	0,106
LV-Masse (g)						209,23	367,70	170,63	312,10	0,090
LVEDD (mm)	53,00	37,00	52,00	36,00	0,696					
Sep.EDD (mm)	10,00	8,00	9,00	24,00	0,385					
HwEDD (mm)	10,00	10,00	9,40	5,50	0,010	10,50	6,00	10,00	6,00	0,164
LVESD (mm)	32,65	41,00	34,00	42,00	0,942	33,50	30,00	30,50	22,00	0,328

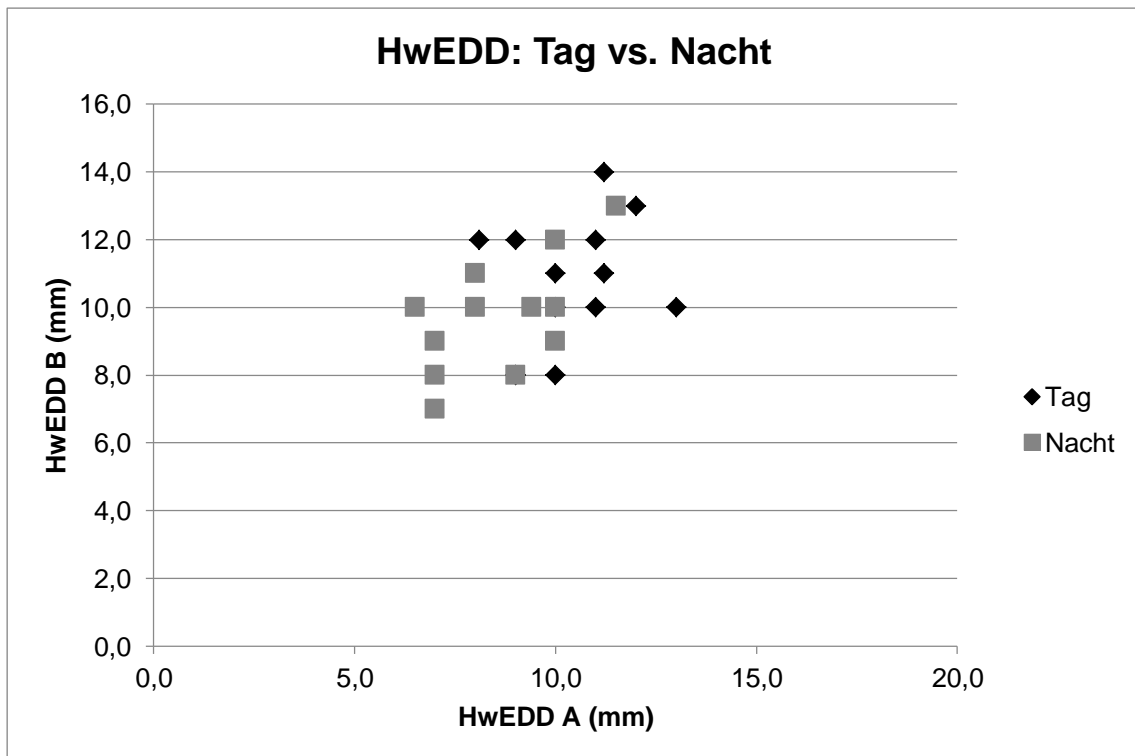
Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); p:p-Wert; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Mdn: Median; R: Range; LV-Masse: linksventrikuläre Masse; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; Sep.EDD: enddiastolische Septumdicke; HwEDD: enddiastolische Hinterwanddicke; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

Abbildung 15: Punktdiagramm zur Darstellung der LV-Masse Werte



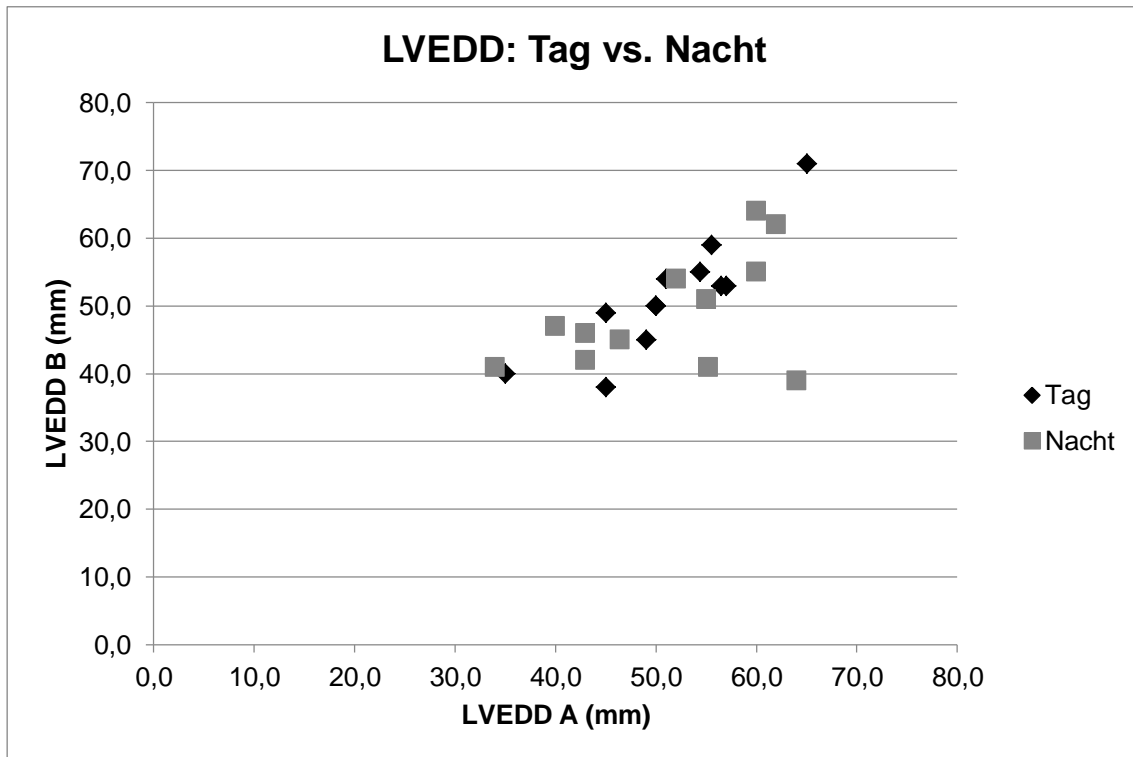
LV-Masse: linksventrikuläre Masse; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

Abbildung 16: Punktdiagramm zur Darstellung der HwEDD Werte



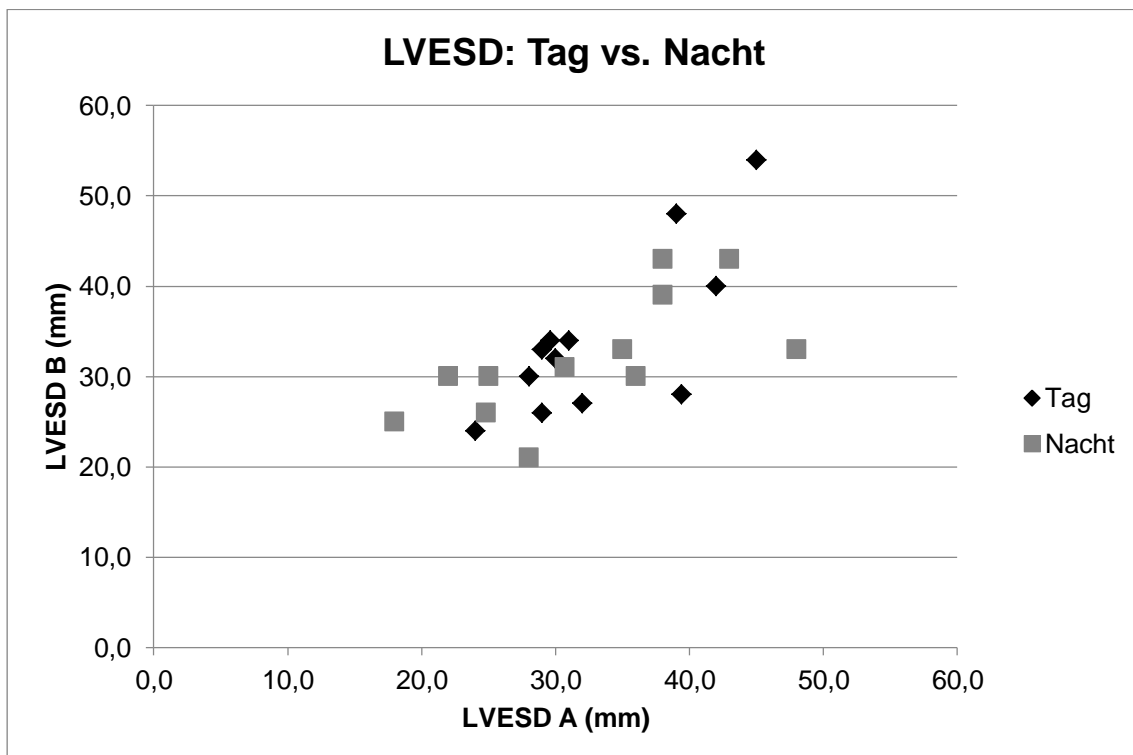
HwEDD: enddiastolische Hinterwanddicke; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

Abbildung 17: Punktdiagramm zur Darstellung der LVEDD Werte



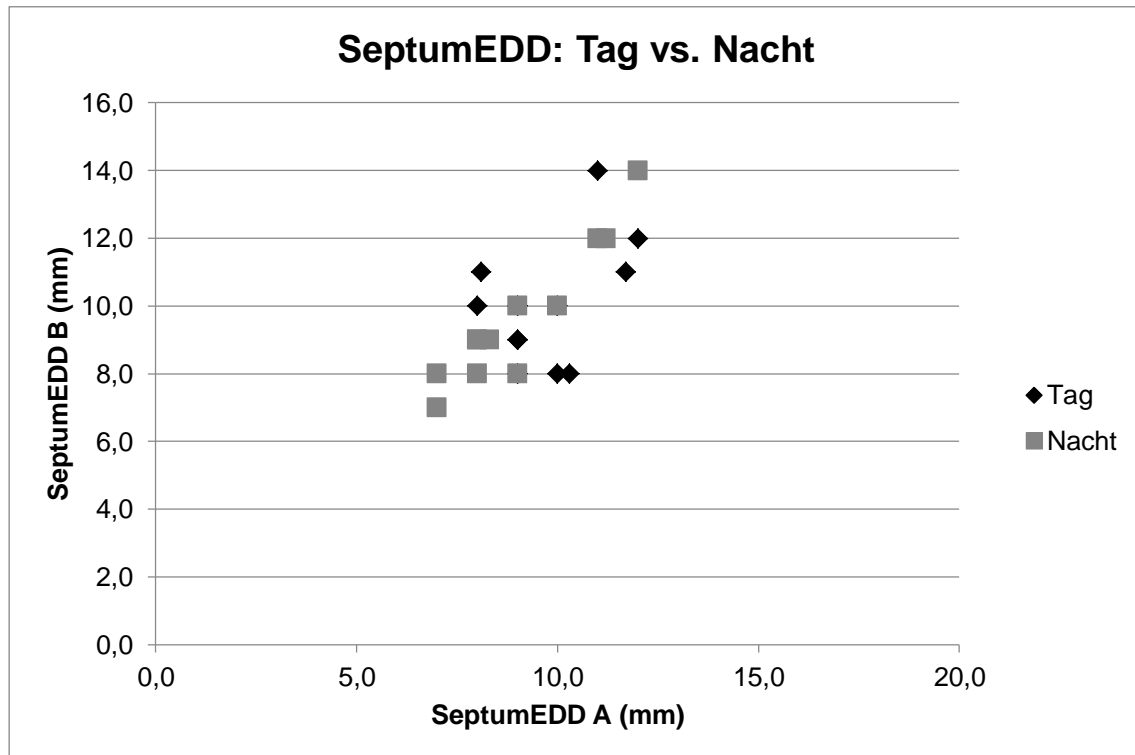
LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

Abbildung 18: Punktdiagramm zur Darstellung der LVESD Werte



LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

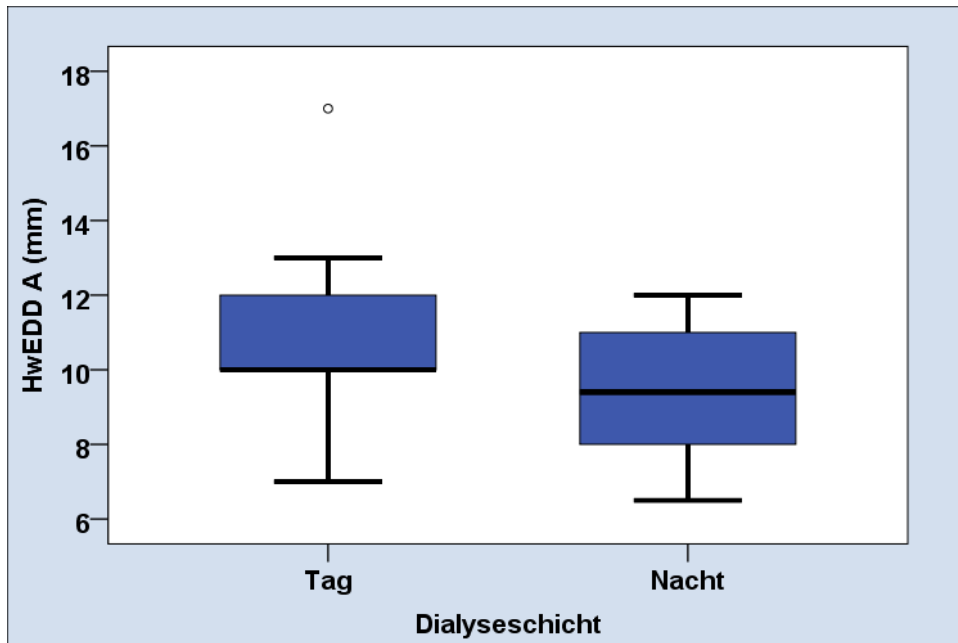
Abbildung 19: Punktdiagramm zur Darstellung der SeptumEDD Werte



SeptumEDD: enddiastolische Septumdicke; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

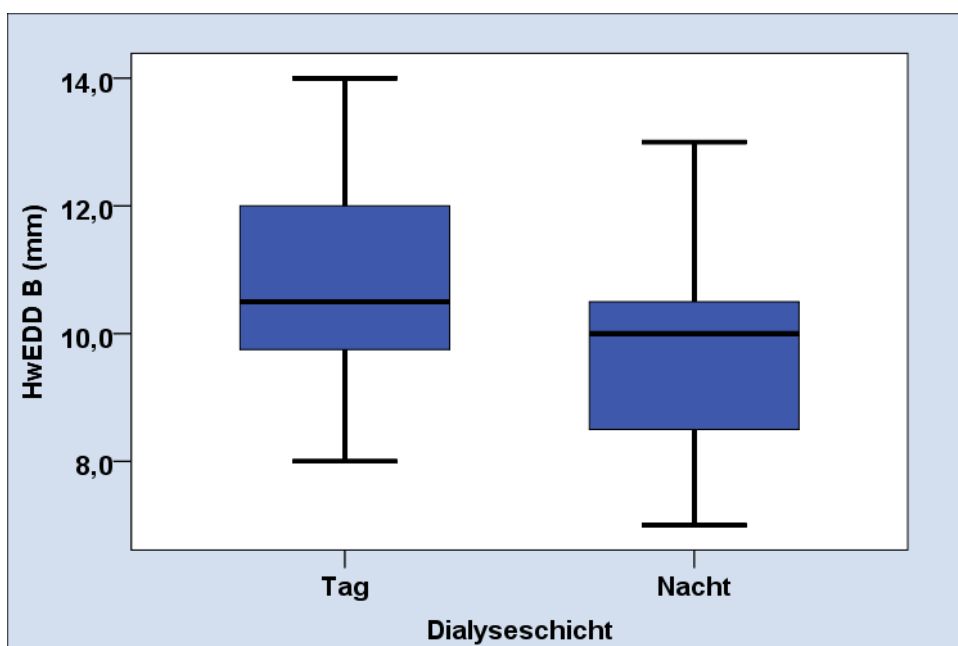
Echokardiographische Daten waren zum Zeitpunkt A von 34 (77,3%) Tagdialyse- und 23 (92,0%) Nachtdialysepatienten, zum Zeitpunkt B nur von 16 (51,6%) Tagdialyse- und 12 (75,0%) Nachtdialysepatienten vorhanden. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der Berechnungen insbesondere zum Zeitpunkt B nur begrenzt aussagekräftig. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die LVEDD, LVESD, Septum EDD und die LV-Masse (*siehe Tabelle 5*). Jedoch waren insbesondere die Mittelwerte der LV-Masse der Nachtdialysepatienten mit 192,34g (A) und 176,67g (B) numerisch geringer als die der Tagdialysepatienten mit 214,87g (A) und 210,65g (B). Der Unterschied bezüglich der HwEDD zum Zeitpunkt A (*siehe Abbildung 20*) erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,010$). Die Werte der Tagschicht waren im Mittel bei 10,76 ($\pm 1,90$)mm, die der Nachtschicht bei 9,30 ($\pm 1,79$) mm. Der gleiche Trend war zum Zeitpunkt B erkennbar, jedoch nicht mehr von statistischer Signifikanz.

Abbildung 20: HwEDD zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



HwEDD: enddiastolische Hinterwanddicke; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis); $p = 0,010$

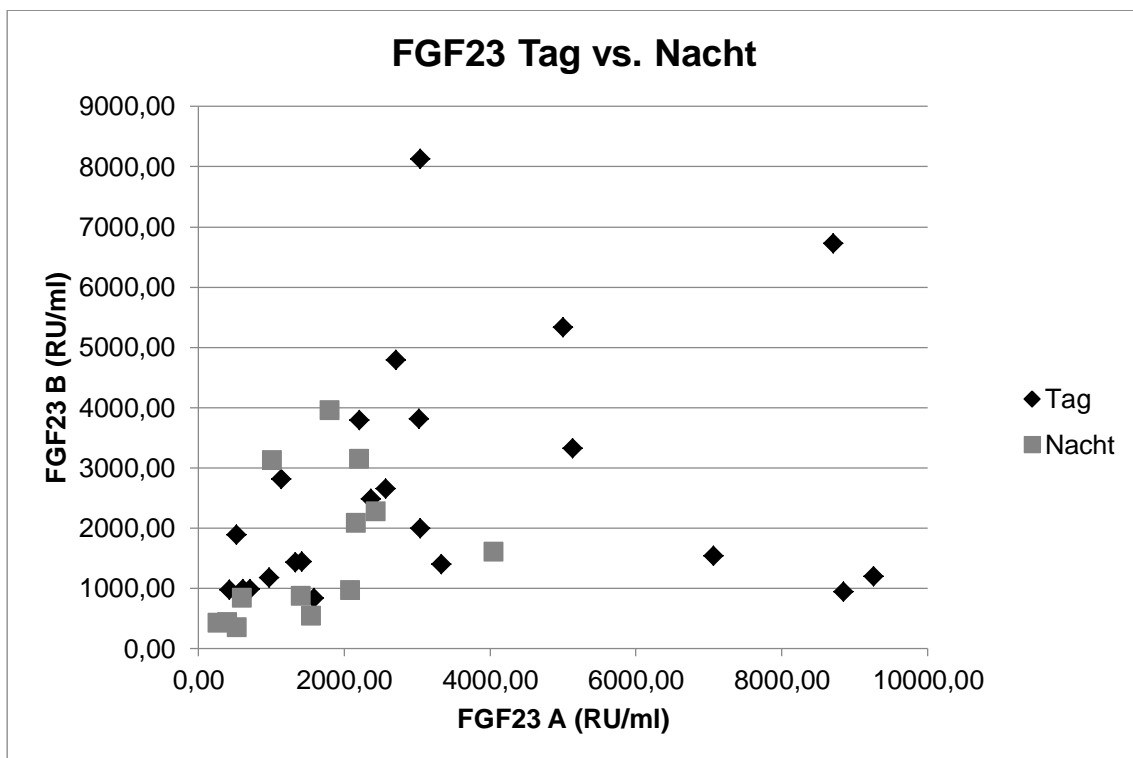
Abbildung 21: HwEDD zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



HwEDD: enddiastolische Hinterwanddicke; B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); $p = 0,164$

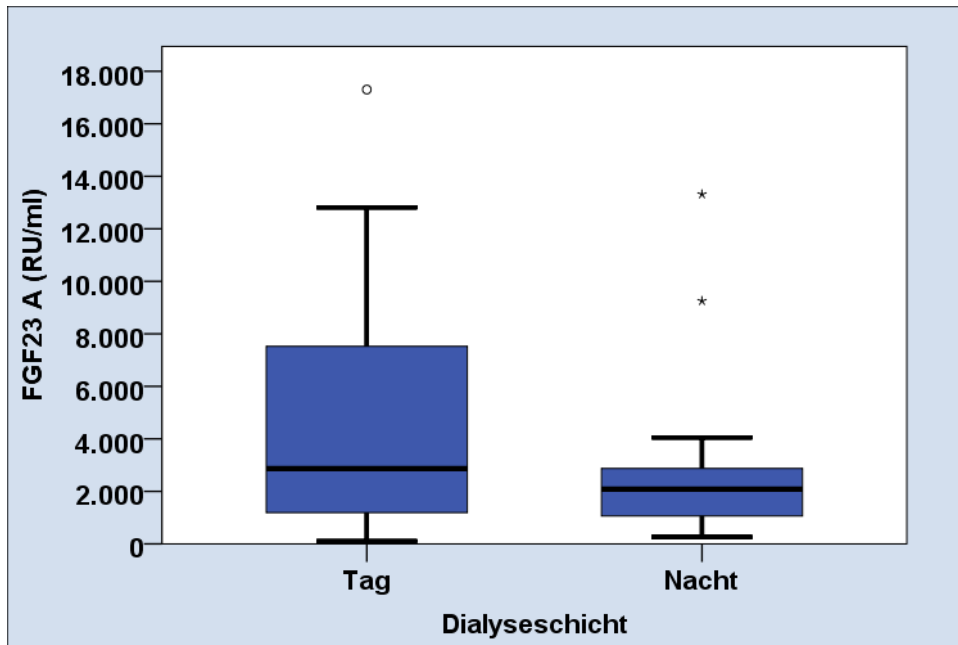
Im Hinblick auf FGF23 gab es weder zum Zeitpunkt A (siehe Abbildung 23) noch zum Zeitpunkt B (siehe Abbildung 24) einen statistisch signifikanten Unterschied bei dem Vergleich der Dialyseschichten. Zum Zeitpunkt A belief sich der Medianwert von FGF23 der Tagdialysepatienten auf 2867,57 RU/ml und der der Nachtdialysepatienten auf 2085,28 RU/ml. Zum Zeitpunkt B errechnete sich ein FGF23 Medianwert von 2815,37 RU/ml für die Tagdialyseschicht und 1837,67 RU/ml für die Nachtdialyseschicht.

Abbildung 22: Punktdiagramm zur Darstellung der FGF23 Werte



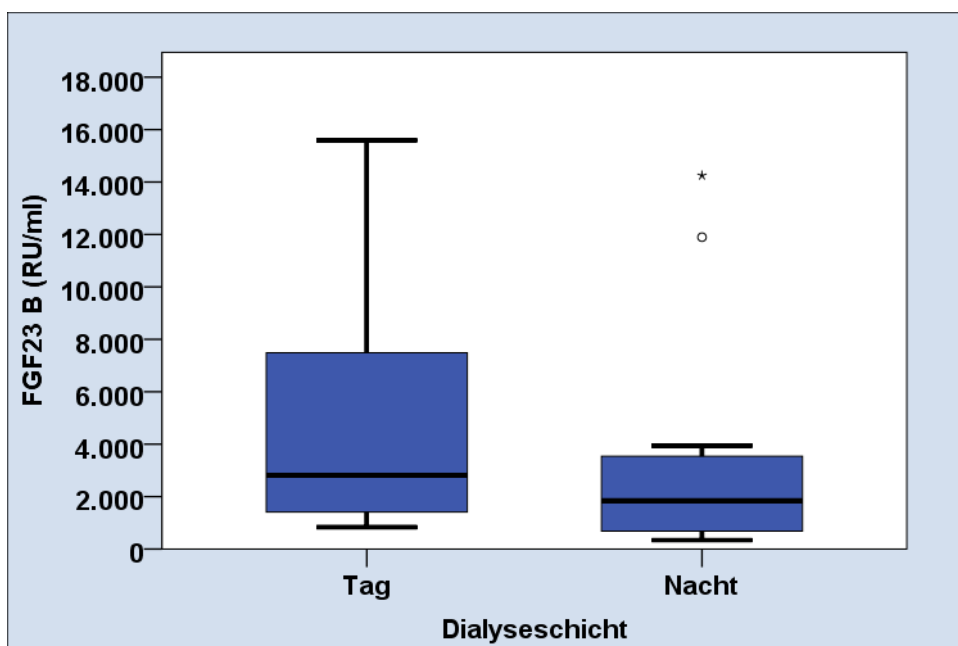
Extreme Ausreißer wurden nicht dargestellt. A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

Abbildung 23: FGF23 zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); Ausreißer (Kreis); Extremausreißer (Sterne); $p=0,236$

Abbildung 24: FGF23 zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse



B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); Ausreißer (Kreis); Extremausreißer (Stern); $p=0,106$

4.2.2 Mögliche Einflussfaktoren auf FGF23

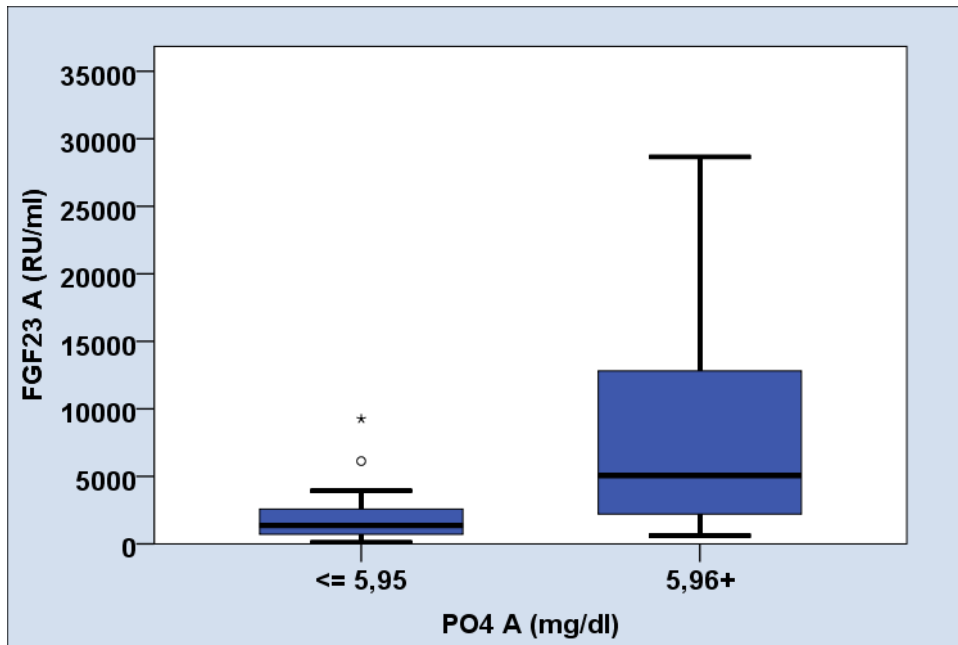
Zudem wurden Phosphat, Vitamin D, Calciumsalze und Aluminiumsalze als mögliche Einflussfaktoren auf FGF23 zum Zeitpunkt A getestet. Die Werte sind in *Tabelle 6* dargestellt. Es ergab sich eine statistische Signifikanz für Phosphat (*siehe Abbildung 25*), mit einem p-Wert von $< 0,001$ Vitamin D (*siehe Abbildung 26*) mit einem p-Wert von 0,020 und Aluminiumsalze (*siehe Abbildung 27*) mit einem p-Wert von 0,013. Eine grenzwertige Signifikanz mit einem p-Wert von 0,075 ergab sich für Calciumsalze.

Tabelle 6: Einflussfaktoren auf FGF23

	n	FGF23		p	
		Median	Range		
PO4 A (mg/dl)	<i><= 5,95</i>	34	1368,97	9148,57	$<0,001$
	<i>5,96+</i>	34	5065,32	54836,7	
Vit D Analoga A	<i>nein</i>	43	2871,83	55046,48	0,020
	<i>ja</i>	25	2161,26	6958,62	
Al-Salze A	<i>nein</i>	62	2209,45	39432,84	0,013
	<i>ja</i>	7	8848,33	54537,64	
Ca-Salze A	<i>nein</i>	27	4617,59	55336,48	0,075
	<i>ja</i>	42	2288,26	19487,01	

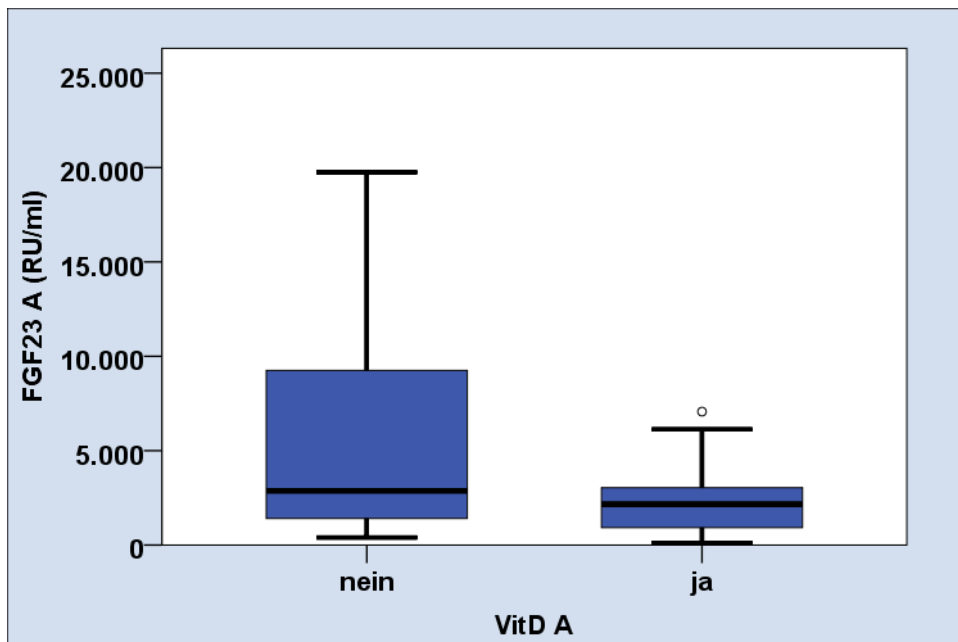
A: Zeitpunkt A (Juni 2013), PO4: Serumphosphat; Vit D: Vitamin D; Al-Salze: Aluminiumsalze; Ca-Salze: Calciumsalze; nein: keine Einnahme des jeweiligen Medikaments, ja: Einnahme des jeweiligen Medikaments; p: p-Wert

Abbildung 25: Einfluss von Phosphat auf FGF23 zum Zeitpunkt A



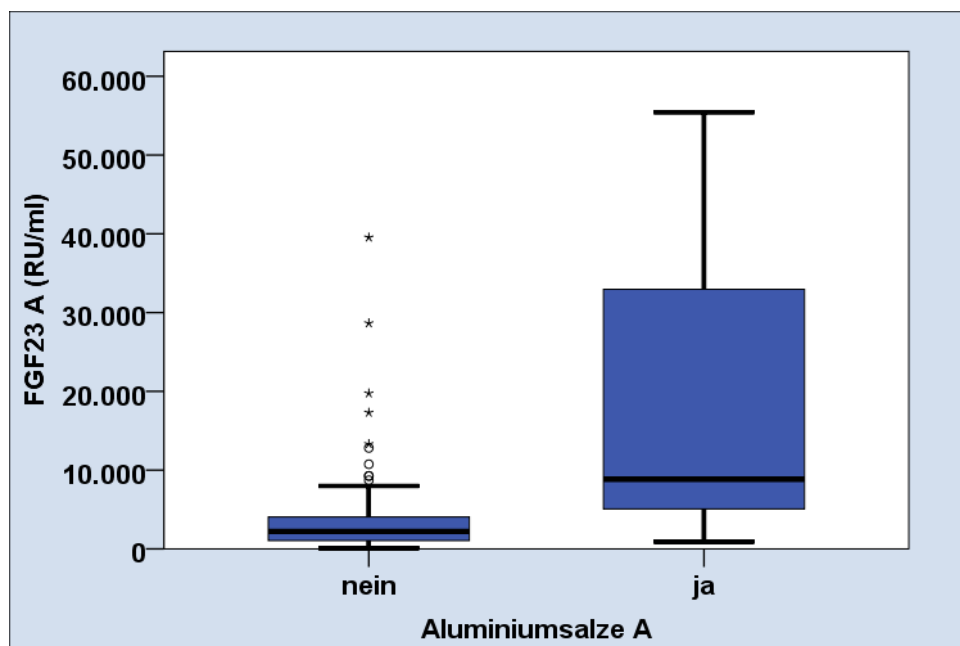
Darstellung von FGF-23 bei unterschiedlichen Phosphatwerten: kleiner/gleich 5,95 und ab 5,96 ($p=0,000$). A: Zeitpunkt A (Juni 2013); PO4: Phosphat; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und zweier Ausreißers, Kreis: normaler Ausreißer, Stern: extremer Ausreißer

Abbildung 26: Einfluss von Vitamin D Analoga auf FGF23 zum Zeitpunkt A



Darstellung von FGF23 bei Patienten ohne (=nein) vs. Mit (=ja) Einnahme von Vitamin D Analoga ($p= 0,020$). A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Vit D A: Vitamin D; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Ausreißers (Kreis)

Abbildung 27: Assoziation von Aluminiumsalzen und FGF23 zum Zeitpunkt A



Darstellung von

FGF23 bei Patienten ohne (=nein) vs. Mit (=ja) Einnahme von Aluminiumsalzen ($p= 0,013$). A: Zeitpunkt A (Juni 2013); Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (blau), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und mehrerer Ausreißer, Kreise: normale Ausreißer, Sterne: extreme Ausreißer

Da auch von einem Zusammenspiel der genannten Einflussfaktoren auszugehen ist wurde zudem eine multivariate Analyse durchgeführt. In einer linearen Regressionsanalyse wurden der Einfluss der unabhängigen Variablen, Geschlecht, Alter, Phosphat, Vitamin D und Aluminiumsalze auf FGF23 in RU/ml untersucht. Bei der Durchführung wurden die signifikanten Parameter der univariaten Analyse auf Unabhängigkeit untersucht. Als Methodik wurde der schrittweise Einschluss gewählt. Aluminiumsalze ($p= 0,007$), Phosphat ($p= 0,040$) und Vitamin D ($p= 0,042$) zeigten sich als statistisch signifikante unabhängige Einflussgrößen (Tabelle 7).

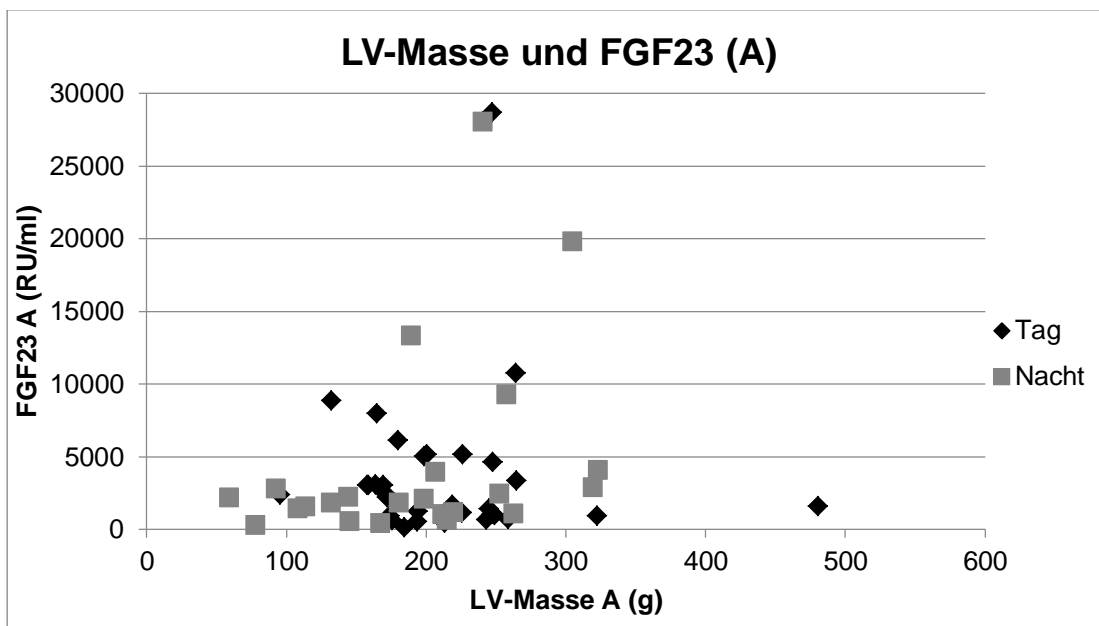
Tabelle 7: Auszug der multivariaten Analyse, Werte zum Zeitpunkt A

Modell	Variable	Signifikanz
1	(Konstante)	0
	Aluminiumsalze A	0
2	(Konstante)	0,32
	Aluminiumsalze A	0,004
	PO4 A (mg/dl)	0,036
3	(Konstante)	0,625
	Aluminiumsalze A	0,007
	PO4 A (mg/dl)	0,040
	VitD A	0,042

4.2.3 FGF23 und LV-Masse

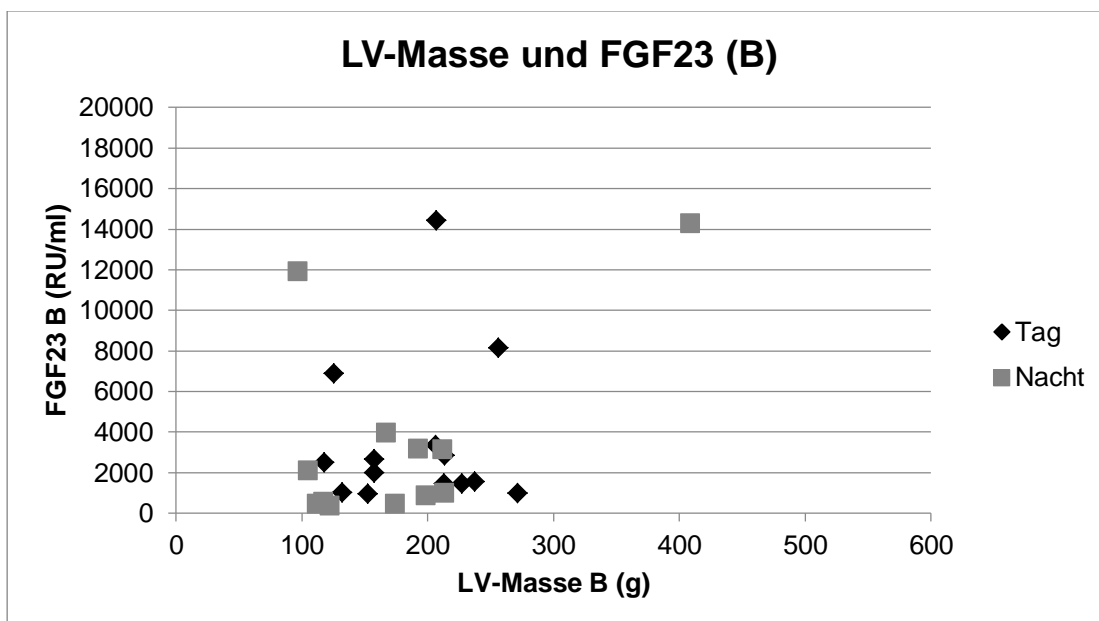
In den *Abbildungen 28 und 29* sind die LV-Masse und FGF23 zum Zeitpunkt A bzw. B gegeneinander aufgetragen. Die getrennte Darstellung für Tag- und Nachtdialysepatienten ist der Legende zu entnehmen. Die Grafiken zeigen, dass die Tagdialyse im Vergleich zu Nachtdialyse vermehrt höhere Werte aufweist.

Abbildung 28: Zusammenhang der LV-Masse und FGF23 zum Zeitpunkt A



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); 2 Extremausreißer der Tagdialyseschiicht wurden nicht dargestellt

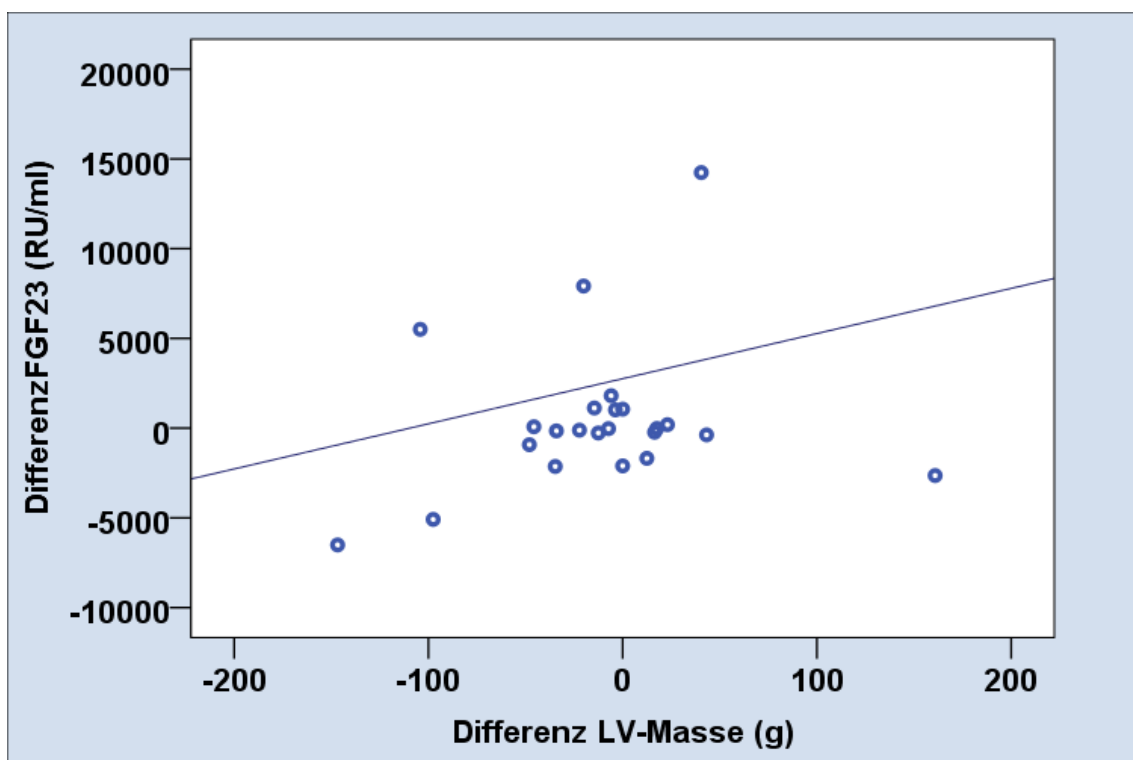
Abbildung 29: Zusammenhang der LV-Masse und FGF23 zum Zeitpunkt B



B: Zeitpunkt B (August 2014); 1 Extremausreißer der Tagdialyseschiicht wurde nicht dargestellt

Weiterhin wurde der Einfluss von niedrigen bzw. hohen FGF23 Konzentrationen auf die LV-Masse zum Zeitpunkt A getestet. Rechnerisch zeigte sich die FGF23 Konzentration nicht als Einflussfaktor auf die LV-Masse ($p=0,440$). Ebenso wenig konnte eine Korrelation der Differenzen von FGF23 und der LV-Masse festgestellt werden (siehe *Abbildung 30*). Die Differenz ergab sich jeweils aus den Werten zum Zeitpunkt A minus den Werten zum Zeitpunkt B. Die Berechnung der Korrelation erfolgte hierbei ohne Berücksichtigung der Dialyseschlacht. In die Berechnung gingen lediglich Patienten ein, die für beide Zeitpunkte sowohl FGF23 als auch LV-Masse Werte aufwiesen.

Abbildung 30: Spearman-Korrelation zwischen Δ FGF23 und Δ LV-Masse



Die Differenzen ergaben sich jeweils aus Wert A minus Wert B; A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014)

Zudem wurde ein Vergleich der Dialysemodalitäten hinsichtlich der jeweiligen Differenzen von FGF23 (*siehe Tabelle 8*) und der LV-Masse angestellt. Die jeweilige Differenz ergab sich wieder aus den Werten zum Zeitpunkt A minus den Werten zum Zeitpunkt B. Es ergab sich für beide Parameter kein statistisch signifikanter Unterschied. Für FGF23 ergab sich zum Zeitpunkt B eine Zunahme der FGF23 Werte (entspricht $\text{FGF23} < 0$) für 61,3% der Tagdialyse- und 50% der Nachtdialysepatienten. Der p-Wert belief sich auf 0,541. Die Differenz der LV-Masse zeigte bei den Patienten des Standarddialyseregimes einen Mittelwert von -15,38 (+/-

55,06) und bei den Patienten der intensivierten Nachtdialyse einen Mittelwert von -7,67 (+/- 63,15), mit einem p-Wert von 0,544 (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: Vergleich der Dialysemodalitäten - Differenz FGF23

		Tag	Nacht	Gesamt	
Differenz FGF23 (RU/ml)	< 0	Anzahl	19	8	27
		% innerhalb Dialyseschicht	61,3%	50,0%	57,4%
	> 0	Anzahl	12	8	20
		% innerhalb Dialyseschicht	38,7%	50,0%	42,6%

Differenz FGF23 = FGF23 A – FGF23 B; A: Zeitpunkt A (Juni2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); p-Wert = 0,541

Tabelle 9: Vergleich der Dialysemodalitäten - Differenz LV-Masse

		Tag	Nacht	Gesamt
Differenz LV-Masse (g)	Anzahl	12	12	24
	M	-15,38	-7,67	-11,53
	SD	55,06	63,15	58,08

Differenz LV-Masse = LV-Masse A – LV Masse B; A: Zeitpunkt A (Juni2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); p-Wert = 0,544; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung

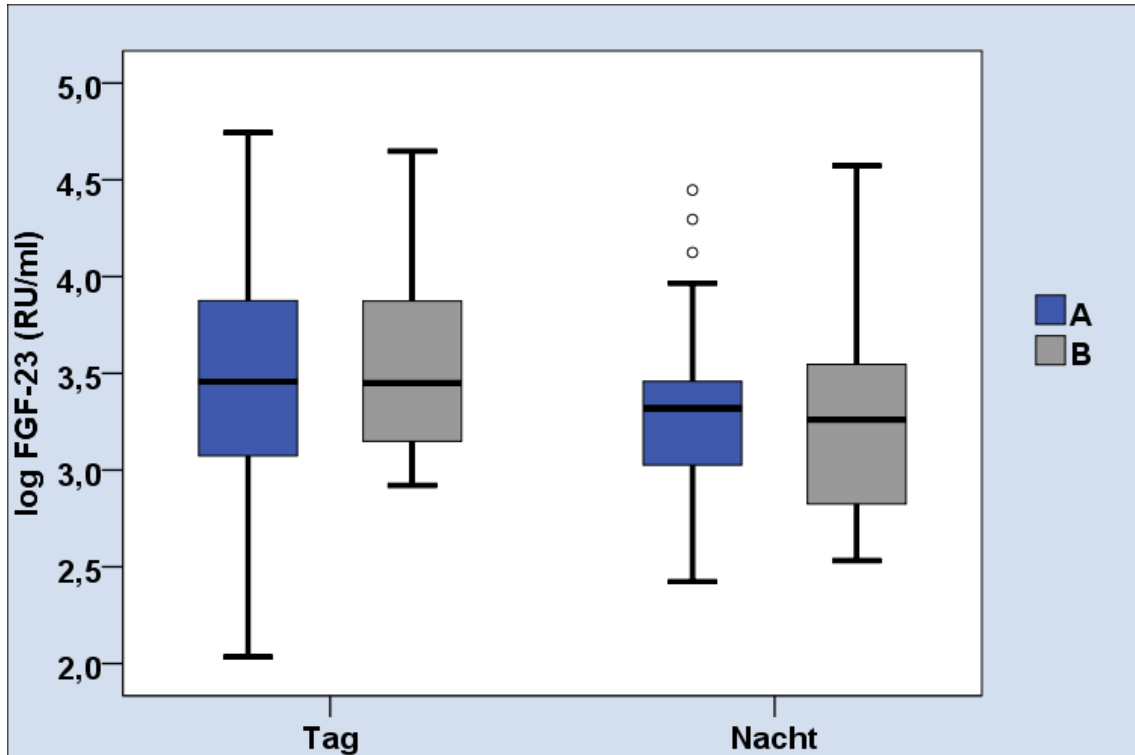
Weiterhin wurde ein Vergleich der beiden Gruppen anhand des Logarithmus von FGF23 (siehe Abbildung 31) und der LV-Masse (siehe Abbildung 32) durchgeführt. Es ergaben sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Werte sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Tabelle 10: Vergleich der Dialysemodalitäten - logFGF23 und logLV-Masse

Variable	Tag (A)		Nacht (A)		p
	Mdn (A)	R (A)	Mdn (A)	R (B)	
logFGF23 (RU/ml)	3,46	2,71	3,32	2,03	0,236
logLV-Masse (g)	2,30	0,70	2,30	0,74	0,367
	Tag (B)		Nacht (B)		p
	Mdn (B)	R (B)	Mdn(B)	R (B)	
logFGF23 (RU/ml)	3,45	1,73	3,26	2,04	0,106
logLV-Masse (g)	2,32	0,62	2,23	0,62	0,090

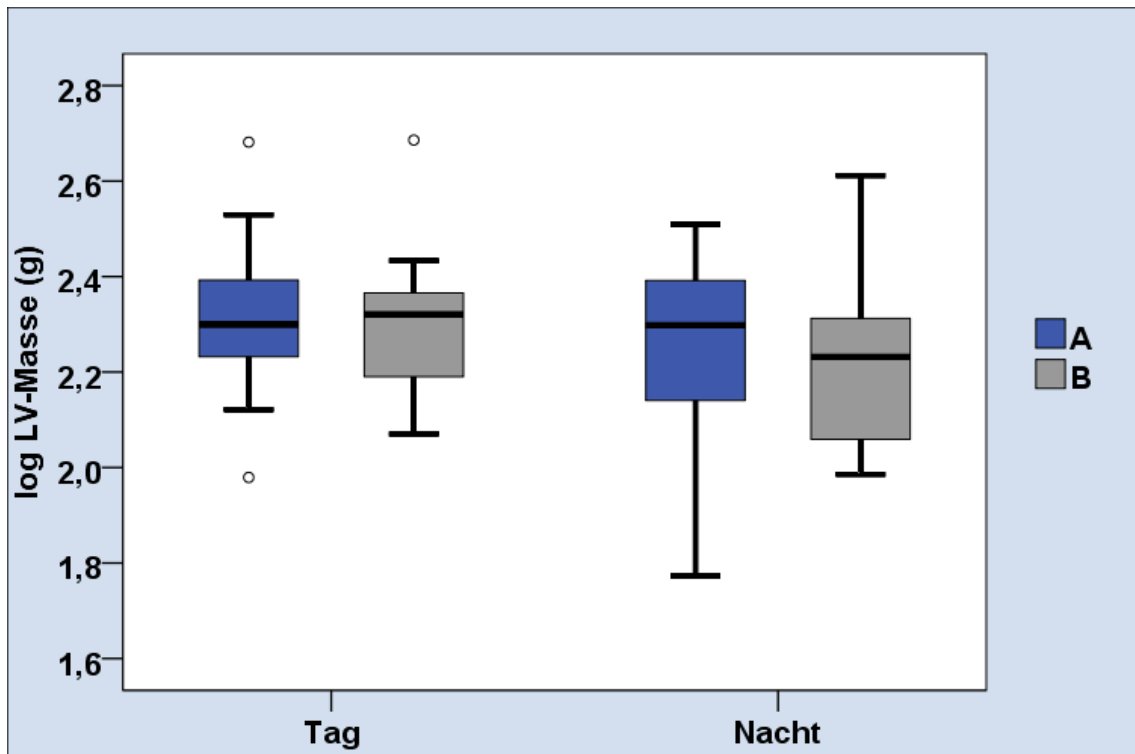
A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht, p: p-Wert; Mdn: Median; R: Range

Abbildung 31: Log FGF23 zum Zeitpunkt A und B bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (Box), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); Ausreißer (Kreis);

Abbildung 32: Log LV-Masse zum Zeitpunkt A und B bei Tag- und Nachtdialyse



A: Zeitpunkt A (Juni 2013); B: Zeitpunkt B (August 2014); Tag: Tagdialyseschicht; Nacht: Nachtdialyseschicht; Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (Box), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); Ausreißer (Kreis); Extremausreißer (Stern);

4.3 Retrospektives Studiendesign

Die Tag- und Nachtdialysegruppe des retrospektiven Studiendesigns zeigten sich ebenso wie im prospektiven Studiendesign als gut vergleichbares Kollektiv. Wie in *Tabelle 11* aufgeführt gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, renaler Hauptdiagnose, bestehenden Hyperparathyreoidismus, bestehenden Hypertonus und vorangegangener Nierentransplantation.

Tabelle 11: Patienteneigenschaften (retrospektives Studiendesign)

Patienteneigenschaften	Tag (n=21)	Nacht (n=18)	p
Alter zu Dialysebeginn (Jahren), Mittelwert +/- SD	42 +/- 10	41 +/- 13	0,771
Geschlecht			1,000
Männlich	13 (61,9%)	11 (61,1%)	
Weiblich	8 (38,1%)	7 (38,9%)	
Z.n. NTx	11 (52,4%)	7 (38,9%)	0,523
Ursache der terminalen Niereninsuffizienz			(0,201)
Diabetische Nephropathie	3 (14,3 %)	0	
primäre/sekundäre GN	10 (47,6%)	6 (33,3%)	
Polyzystische Nierenerkrankung	2 (9,5%)	4 (22,2%)	
chron. Tubulo-interstitielle Nephropathie	4 (19%)	62 (11,1%)	
vaskuläre Nephropathie	1 (4,8%)	4 (22,2%)	
Andere	1 (4,8%)	2 (11,1%)	
Komorbiditäten			
Hypertonus	9 (42,9%)	6 (33,3%)	0,742
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	4 (19%)	4 (22,2%)	0,937

Tag: Tagdialysepatienten,; Nacht: Nachtdialysepatienten; p: p-Wert; Z.n. NTx: Zustand nach Nierentransplantation; GN: Glomerulonephritis; chron.: chronisch

Insgesamt wurden 39 Patienten in die retrospektive Studie mit einbezogen. Davon gehörten 21 Patienten zu der Tagdialyse und 18 zur Nachtdialyseschicht. Die durchschnittliche Dialysezeit pro Woche belief sich bei der Tagdialyseschicht zum Zeitpunkt „vor“ auf 12,5 Stunden, zum Zeitpunkt „12“ auf 12,3 Stunden, zum Zeitpunkt „24“ auf 12,4 Stunden und zum Zeitpunkt „last“ auf 13,1 Stunden. Bei den Nachtdialysepatienten waren es im Mittel zum Zeitpunkt „vor“ 22,1 Stunden/Woche, zum Zeitpunkt „12“ 21,3 Stunden/Woche, zum Zeitpunkt „24“ 21,5 Stunden/Woche und zum Zeitpunkt „last“ 20,9 Stunden/Woche. Die Patienten waren zu Beginn der chronische Dialysepflichtigkeit in der Tagdialyse im Mittel 42 +/- 10 Jahre und in der Nachtdialyse 41 +/-13 Jahre alt. Innerhalb der Tagdialyse waren 13 männlich und 8 weiblich, innerhalb der Nachtdialyse 11 männlich und 7 weiblich. Von den Patienten

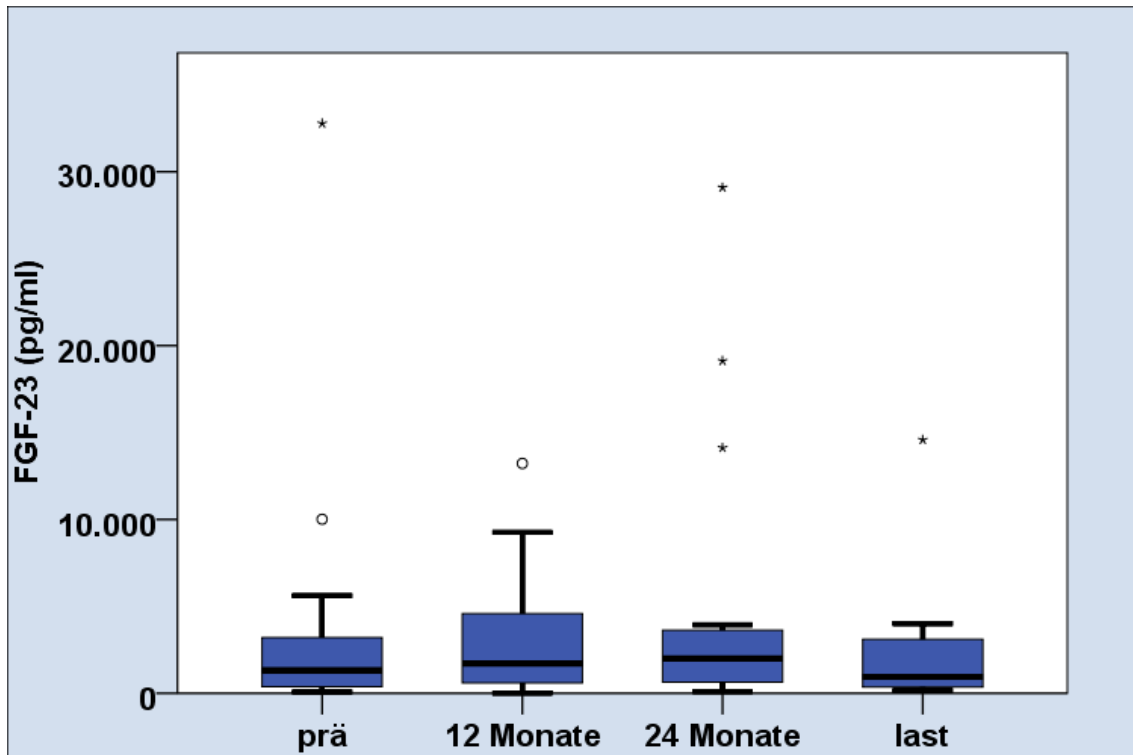
des Standarddialyseregimes waren bereits 11 zuvor transplantiert worden, von denen der Nachtdialyseschicht 7 Patienten. Der errechnete p-Wert bei dem Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der renalen Grunderkrankung ist von deutlich eingeschränkter Validität, da im Rahmen des kleinen Patientenkollektives mit z.T. sehr kleinen Häufigkeiten (<5) gerechnet wurde. FGF23 der beiden Gruppen wurde im Verlauf über die vier Zeitpunkte „prä“, „12“, „24“ und „last“ getrennt betrachtet (siehe Abbildung 33 und 34). Für beide Dialyseschichten ergab sich keine statistisch signifikante Veränderung der FGF23 Konzentration. Die Werte sind in *Tabelle 12* dargestellt.

Tabelle 12: Verlauf von FGF23 für Tag- und Nachtdialysepatienten

	Tag (prä)		Tag (12)		Tag (24)		Tag (last)		p
	Mdn	R	Mdn	R	Mdn	R	Mdn	R	
iFGF23 (pg/ml)	1308,5	32703,8	1711,7	43261,2	1997,2	28994,1	942,4	55917,5	0,668
	Nacht (prä)		Nacht (12)		Nacht (24)		Nacht (last)		
	Mdn	R	Mdn	R	Mdn	R	Mdn	R	
iFGF23 (pg/ml)	1830,1	80734,3	637,1	4599,1	1085,1	6777,8	154,35	11355,7	0,44

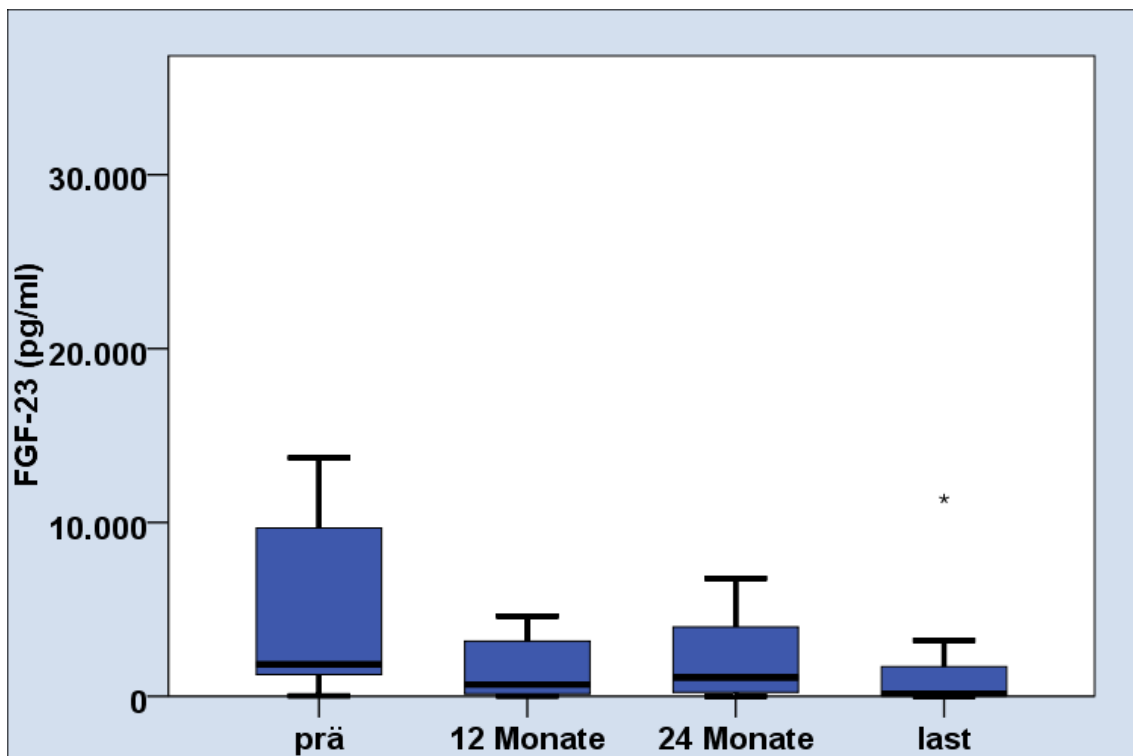
iFGF23: intaktes FGF23; Mdn: Median; R: Range; p: p-Wert

Abbildung 33: FGF23 der Tagdialyseschicht im Verlauf



Vergleich zu den vier Zeitpunkten (prä, 12,24, last); Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (Box), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum); Ausreißer (Kreis); Extremausreißer (Stern);

Abbildung 34: FGF23 der Nachtdialyseschicht im Verlauf



Vergleich zu den vier Zeitpunkten (prä, 12,24, last); Darstellung des Medians, der interquartilen Spannweite (Box), der gesamte Spannweite (Minimum bis Maximum) und eines Extremausreißer (Stern);

Es erfolgte ein Vergleich der beiden Dialyseschichten, hinsichtlich der FGF23 Werte zu den vier Zeitpunkten „prä“, „12“, „24“ und „last“. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied berechnet werden. Die entsprechenden Werte sind in *Tabelle 13* aufgelistet. Für die FGF23 Werte der Tagdialysegruppe errechnete sich zu den Zeitpunkten „prä“ ein Median von 1308,500 pg/ml, „12 Monate“ ein Median von 1711,700 pg/ml, „24 Monate“ ein Median von 1997,200 pg/ml und „last“ ein Median von 942,400 pg/ml. Bei der Nachtdialyse beliefen sich die Werte auf 1830,100 pg/ml für „prä“, 673,1000 pg/ml für 12 Monate, 1085,100 RU/ml für 24 Monate und 154,305 pg/ml zum Zeitpunkt „last“. Extremausreißer wurden in die Berechnung miteinbezogen, aber graphisch nicht dargestellt.

Tabelle 13: Vergleich von FGF23 der Tag- und Nachtdialysepatienten

Variable	Tag		Nacht		p-Wert
	Mdn	R	Mdn	R	
„prä“ iFGF23 (pg/ml)	1308,5	32703,8	1830,19	80734,3	0,385
"12" iFGF23 (pg/ml)	1711,7	43261,2	673,1	4599,1	0,269
"24" iFGF23 (pg/ml)	1997,2	28994,1	1085,1	6777,8	0,259
"last" iFGF23 (pg/ml)	942,2	55763,8	154,35	11355,7	0,065

Vergleich zu den vier Zeitpunkten (prä, 12,24, last); iFGF23: intaktes FGF23; Mdn: Median; R: Range;

Eine Analyse der Echokardiographischen Werte ist aufgrund der geringen Anzahl an verfügbaren Daten nicht erfolgt.

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied der unterschiedlichen Dialysemodalitäten hinsichtlich der Surrogat Parameter für kardiovaskuläre Mortalität, FGF23 und LV-Masse aufgezeigt werden. Es bleibt zu diskutieren, inwiefern tatsächlich kein Unterschied in Bezug auf diese Parameter besteht oder ob die fehlende Signifikanz auf eventuell einfließende Bias zurückzuführen ist.

5.2 Prospektives Studiendesign

Wie 4.1 dargestellt, basiert die statistische Analyse auf einer gut gewählten Kohorte mit einem passenden Matching. Die Tag- und Nachtdialyse divergieren signifikant

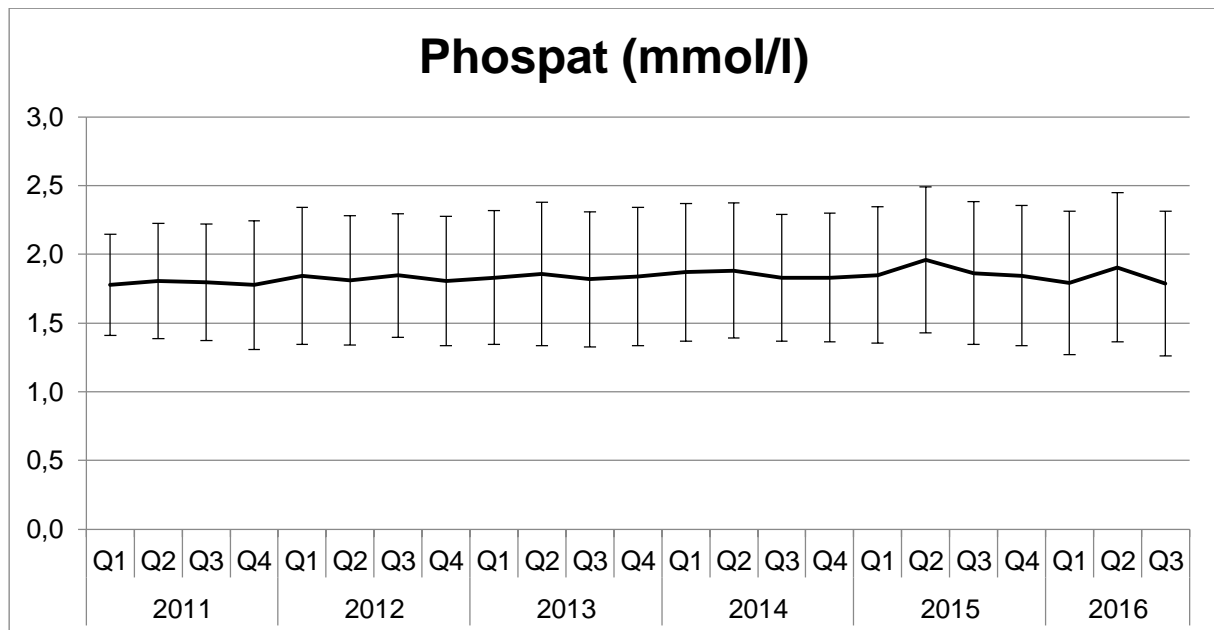
bezüglich der Kt/V und des Volumenentzugs. Wie zu erwarten und kongruent mit den weiteren Studienergebnissen war eine deutliche Zunahme der Kt/V und ein verbesserter Volumenentzug durch die verlängerte Dialysezeit nachzuweisen^{33,47–49}. Somit kann von einem grundsätzlich bestehenden Unterschied der Dialysemodalitäten ausgegangen werden.

5.2.1 Phosphatstoffwechsel

Wie bereits schon andere Studien, konnte auch diese Arbeit einen deutlichen Unterschied der Phosphatwerte im Vergleich der Tag- und Nachtdialysepatienten feststellen. Auf die zahlreichen Probleme, die mit einem gestörten Phosphathaushalt bei Dialysepatienten assoziiert sind wurde bereits in 1.1.2.1 eingegangen. Durch die längere Nachtdialyse kann offensichtlich eine verbesserte Phosphat-Clearance erzielt werden, was wiederum mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist (siehe 1.1.2.1 und 1.1.5). Ein weiterer Benefit ist außerdem in der daraus resultierenden Einsparung von Phosphatbindern zu sehen. Dey et al. konnten in einer prospektiven Studie anhand von 14 Patienten, die zu Beginn der Studie in die Nachtdialyse wechselten eine signifikante Verbesserung des Phosphathaushalts im Verlauf von zwei Jahren nachweisen⁵⁰. Durch die verlängerte Dialysedauer konnte ein deutlicher Abfall der Phosphatwerte sowie ein damit einhergehender verminderter Einsatz an Phosphatbindern verzeichnet werden. Während sich die Calciumwerte nur geringfügig veränderten, konnte aber auch eine Verminderung von PTH festgestellt werden. Keiner der Patienten bedurfte einer Parathyreoidektomie. Auch unsere Studie konnte statistisch signifikante niedrigere Phosphatwerte im Rahmen der Nachtdialyse zum Zeitpunkt A nachweisen ($p=0,025$). Zum Zeitpunkt B war dieser Unterschied zwar nicht mehr von statistischer Signifikanz, dennoch verzeichneten die Patienten der Nachtdialyse nach wie vor einen erkennbar niedrigeren Mittelwert. Die Tagdialysepatienten verzeichneten im Mittel einen Wert von 5,91 (+/- 1,66) mg/dl und die Nachtdialyseschicht von 5,35 (+/- 1,92) mg/dl. Bei Betrachtung des Verlaufs fällt jedoch eine Verbesserung der Werte innerhalb beider Dialyseschichten auf und nicht wie erwartet nur in der Nachtschicht. Bei der Analyse der Phosphatwerte aller Patienten des DiZ, sind deutliche jahreszeitliche Schwankungen zu erkennen (siehe Abbildung 35). Die Durchschnittswerte des zweiten Quartals, welches die Werte des Zeitpunkts A beinhaltet sind durchschnittlich höher als die Durchschnittswerte des dritten Quartals, welches den Zeitpunkt B beinhaltet. Diese jahreszeitlichen

Schwankungen des Phosphatwerts sind am ehesten auf saisonal wechselndes Nahrungsangebot zurückzuführen.

Abbildung 35: Jahreszeitliche Schwankungen Phosphat, DiZ



Quelle: Dr. Martin Pachmann, DiZ München, 2016
 X-Achse: Darstellung der Quartale von 2011-2016; Q= Quartal
 Y-Achse: Phosphatwerte in Zahlen

Bezüglich der Medikamenteneinnahme konnte unsere Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen. Für die Einnahme von Aluminiumsalze zum Zeitpunkt B lässt sich der erwartete Trend mit einer grenzwertigen Signifikanz von 0,080 feststellen. Es kann aber insgesamt anhand der Zahlen ein Rückgang von Medikamenteneinnahmen zum Zeitpunkt B beobachtet werden. Es ist anzunehmen, dass zur Beurteilung des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie der damit einhergehenden Medikamenteneinnahme der Beobachtungszeitraum zu kurz war.

5.2.2 Kreatinin- und Harnstoffelimination

Des Weiteren zeigt die Analyse der Kreatinin Werte im Vergleich der beiden Gruppen ein interessantes Ergebnis: die Patienten der Tagdialyse haben trotz niedrigerer Dialysedosis im Mittel einen geringeren Serumkreatinin Wert als die der Nachtdialyse. Dies ist zum Zeitpunkt B auch statistisch signifikant. Da das Serumkreatinin mit der Muskelmasse und renalen Elimination bzw. Dialyseintensität korreliert, kann Kreatinin als Parameter zur Quantifizierung der Muskelmasse betrachtet werden¹⁷. Einschränkend muss dabei bedacht werden, dass Kreatinin auch von zahlreichen weiteren Faktoren, wie z. B. Alter, Diäten, Schwangerschaft

und Stress beeinflusst wird¹⁷. Dennoch lässt sich schlussfolgern, dass geringe Serumkreatinin-Werte Zeichen von Malnutrition bzw. Protein-Energy-Wasting sind¹⁷. Wie bereits in 1.1.2 beschrieben ist dies wiederum mit einer gesteigerten Mortalität der Dialysepatienten verbunden. So haben Studien gezeigt, dass Dialysepatienten mit höheren Serumkreatinin mehr Muskelmasse und eine verbesserte Überlebensrate aufweisen. Zudem korrelieren verminderte Serumkreatinin-Werte mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen¹⁷. Unsere Ergebnisse können auch als Ausdruck eines verbesserten Ernährungs- und Muskelmassen-Status der Patienten der Nachtdialyseschicht gedeutet werden. Dieses lässt wiederum auf eine verminderte Mortalität im Rahmen der Nachtdialyse schließen. Weiterhin zeigten die Nachtdialysepatienten im Vergleich zu den Tagdialysepatienten höhere Harnstoffwerte. Wie oben beschrieben weist die Nachtschicht aber auch höhere Kreatinin Werte auf, was, wie bereits erwähnt, für eine vermehrte Muskelmasse spricht. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit mehr Muskelmasse mehr Sport treiben. Dieses kann wahrscheinlich wiederum auf ein grundsätzliches besseres Wohlbefinden zurückgeführt werden. Menschen die mehr Sport treiben, bedürfen auch einer anderen, proteinreicheren Ernährung. Eine eiweißreichere Kost bedingt wiederum erhöhte Harnstoffwerte. Des Weiteren hat die statistische Auswertung signifikant höhere Kaliumwerte der Nachtdialysepatienten zu beiden Zeitpunkten aufgezeigt. Nach Rücksprache mit den behandelnden Nephrologen des DiZ wird diese Tatsache auf die bessere Lebensqualität im Sinne der Nahrungsaufnahme, die durch die Nachtdialyse ermöglicht werden kann, erklärt. Nachtdialysepatienten sind sich bewusst, dass Ihnen im Laufe der Dialyse mehr Kalium entzogen werden kann. Aus diesem Grund sind die Patienten insbesondere in den letzten Stunden vor Beginn der Dialyse großzügiger mit der Kaliumzufuhr bei der Ernährung.

5.2.3 FGF23 und LV-Masse im prospektiven Studiendesign

Sowohl für FGF23 als auch für die echokardiographischen Parameter, außer die HwEDD zum Zeitpunkt A, konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Dialysemodalitäten festgestellt werden. Doch bereits die Darstellung im Punktdiagramm zeigt insbesondere für FGF23, die LV-Masse und HwEDD, dass höhere Werte und auch eine Zunahme der Werte von Zeitpunkt A zu B vor allem in der Tagdialyseschicht zu finden sind. Zudem ist bei Betrachtung der Mittelwerte bzw. Mediane für FGF23 und der echokardiographischen Parameter der erwartete Trend erkennbar. Im Vergleich der Dialyseschichten ist der Median von FGF23 der

Nachtdialysepatienten zu beiden Zeitpunkten deutlich geringer. Ebenso verhält es sich für HwEDD, LVEDD, LVEDS, Septum EDD und die errechnete LV-Masse. Bei dem Vergleich der HwEDD ergab sich zum Zeitpunkt A auch ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,010$). Die Werte der Tagschicht waren im Mittel bei 10,76 ($\pm 1,90$)mm, die der Nachtschicht bei 9,30 ($\pm 1,79$)mm. Auch bei der Betrachtung des Verlaufs der Werte kann man tendenziell eine Verbesserung der Nachtdialysepatienten, bei einem Gleichbleiben oder Verschlechterung der Tagdialysepatienten erkennen. Bei den FGF23 Werten waren starke Schwankungen, als auch extreme Ausreißer zu verzeichnen. Das Logarithmieren der Werte für FGF23 und auch der LV-Masse konnte jedoch keine verdeutlichte Darstellung bewirken. Auch die Vergleiche der Differenzen von FGF23 und der LV-Masse zeigen zwar keine Signifikanz, jedoch kann sich auch hier eine schlechtere Entwicklung der Werte für die Tagdialysepatienten erkennen lassen. Die Differenz der Werte ergibt sich jeweils durch die Subtraktion der Werte zum Zeitpunkt B von den Werten zum Zeitpunkt A. Demzufolge sprechen FGF23 Werte kleiner Null für eine Zunahme. Dies ist für 61,3% der Tagdialysepatienten und für 50% der Nachtdialysepatienten der Fall. Nach unserem Kenntnisstand ist die Querschnittsstudie von Knap und seinen Kollegen die einzige weitere Arbeit, die einen Vergleich der unterschiedlichen Dialysemodalitäten hinsichtlich FGF23 und Linksherzhypertrophie anstellt. Knap et al. konnten zeigen, dass die 10 Patienten der Nachtdialyse im Vergleich zu den 40 Tagdialysepatienten signifikant bessere Werte in Bezug auf Linksherzhypertrophie, Phosphat- und Vitamin D Haushalt aufweisen. Die Linksherzhypertrophie wurde anhand des sog. Left Ventricular Mass Index [LVMI] quantifiziert. Im Gegensatz zu unserer Arbeit zeigte die Nachtschicht diesbezüglich statistisch signifikant kleinere Werte auf als die Tagdialyseschicht. Wie unsere Arbeit konnten aber auch Knap et al. keinen signifikanten Unterschied der Dialysemodalitäten hinsichtlich FGF23 nachweisen. Die FGF23 Werte der Nachtdialyse waren aber auch hier grundsätzlich geringer. Eine Korrelation der LVMI und FGF23 konnte jedoch auch bei verminderten Phosphatwerten nicht nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang der verminderten Linksherzhypertrophie bei Nachtdialysepatienten auf dem Boden erniedrigter Phosphatwerten, verbesserter Ausscheidung urämischer Toxine sowie einer Verbesserung des Blutdrucks und Anämie liegt dennoch nahe. Einigen Studien ist es jedoch bereits gelungen eine Assoziation von FGF23 und Linksherzhypertrophie nachzuweisen: So zeigten zum Beispiel Kirkpantur et al. diesen Zusammenhang

anhand einer Querschnittsstudie mit 128 Hämodialysepatienten und 40 gesunden Kontrollpatienten⁵¹. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen log FGF23 und den Werten für septale und posteriore Wanddicke, enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser, LVMI und den linksventrikulären myokardialen Performance Index [MPI]. Bei den teilnehmenden Dialysepatienten konnte eine unabhängige Assoziation von der FGF23 Konzentration mit der LVMI sowie dem MPI gezeigt werden⁵¹. Auch Gutiérrez und Kollegen, als auch Negishi et al. konnten eine Assoziation von FGF23 und Linksherzhypertrophie nachweisen^{52,53}. Nestler et al. untersuchten in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie den Zusammenhang zwischen der FGF23/FGFR4 Expression und dem Auftreten kardialer Umbauprozesse und Linksherzhypertrophie⁵⁴. Untersuchungen erfolgten anhand Myokardautopsien des linken Ventrikels von 24 Dialysepatienten und 24 Kontrollpatienten. Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer Linksherzhypertrophie und einer erhöhten Expression von FGF23, FGFR4 und Calcineurin bei den verstorbenen Dialysepatienten gezeigt werden⁵⁴. Studienergebnisse wie dieses implizieren, dass FGF23 nicht nur ein Surrogat Parameter für kardiovaskuläre Mortalität ist, sondern auch einen direkten Einfluss auf das kardiovaskuläre System ausübt.

5.3 Retrospektives Studiendesign

Auch die retrospektive Studie basiert auf gut vergleichbaren Patientenkollektiven. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, vorangegangener Nierentransplantation, Ursache der terminalen Niereninsuffizienz und Komorbiditäten. Aufgrund einer lückenhaften Datensammlung wurde lediglich eine statistische Analyse der FGF23 Werte durchgeführt. Bei der getrennten Betrachtung des Verlaufs der Werte für beide Gruppen konnte jeweils keine statistisch signifikante Veränderung gezeigt werden. Jedoch ist ersichtlich, dass die Schlagschicht zu allen Zeitpunkten geringere Werte aufweist. Weiterhin wurden die FGF23 Werte beider Gruppen zu den vier verschiedenen Zeitpunkten verglichen. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

5.4 Limitierungen der Arbeit

5.4.1 Datensammlung

Eine Einschränkung dieser Arbeit kann sicherlich in den jeweils kleinen Patientenkollektiven gesehen werden. Das prospektive Studiendesign umfasst 69 Patienten, im Ein-Jahres-Verlauf noch 47 Patienten. Die retrospektive Studie schließt lediglich insgesamt 39 Patienten ein. Weiterhin war eine Analyse der Linksherzhypertrophie im retrospektiven Studiendesign aufgrund der lückenhaften Datenlage nicht sinnvoll. Zudem waren einige Seren zur FGF23 Messung zu den gewünschten Zeitpunkten nicht verfügbar, was auch die Aussagekraft der FGF23 Analyse beeinträchtigt. Die Auswertung der Daten des prospektiven Studiendesigns wurde zum einen durch die im Verlauf kleinere Patientenanzahl, als auch durch fehlende echokardiographische Befunde beeinflusst. Kleine Patientenkollektive und lückenhafte Datensammlungen müssen als mögliche Einflussfaktoren auf die statistische Aussagekraft bedacht werden. Eine Bearbeitung der gleichen Fragestellung anhand eines größeren Patientenkollektivs wäre sinnvoll.

5.4.1.1. Echokardiographischen Daten

Die Aussagekraft der vorhandenen echokardiographischen Befunde muss ebenfalls kritisch hinterfragt werden. Die Befunde wurden von verschiedenen nicht verblindeten Untersuchern durchgeführt. Allerdings beschränkt sich die Anzahl der Untersucher auf lediglich fünf Ärzte, die jeweils das gleiche Gerät im DiZ verwendeten. Die Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde ist jedoch fraglich, da eine mögliche Beeinflussung des jeweiligen Untersuchers durch Kenntnis der Vorwerte nicht ausgeschlossen werden kann. Die angewandte transthorakale Echokardiographie ist sicherlich die einfachste und kostengünstigste Methode zur Quantifizierung der Linksherzhypertrophie. Jedoch sind die Befunde von der Expertise des Untersuchers, der Konstitution und Mitarbeit des Patienten, als auch der genutzten Technik abhängig²⁹. Weiterhin ist die Bestimmung der LV-Masse je nach verwendeter Standardisierung variabel²⁹. In dieser Studie wurde lediglich die LV-Masse berechnet und nicht der LV-Masse-Index, welcher die LV-Masse in Bezug zur Körperoberfläche setzt. Die LV-Masse hat somit eine verminderte Aussagekraft. Des Weiteren gibt die American Society of Echocardiographie bei Anwendung der Formel zur LV-Masse Berechnung zu bedenken, dass diese nur eingeschränkt, bei Patienten ohne gravierende Zerstörung des linken Ventrikel, gut anwendbar ist⁵⁵.

5.4.2 Angewendete Testverfahren zur FGF23 Messung

Außerdem müssen die Einschränkungen der angewendeten laborchemischen Tests zur FGF23 Messung bedacht werden. Wie in 3.5 beschreiben existieren derzeit zwei unterschiedliche Testformate zur Messung von FGF23. Alle bisher zur Verfügung stehenden Tests sind lediglich für Forschungszwecke zugelassen. Ein aktuelles Problem besteht darin, dass die Messergebnisse beider Tests aufgrund ihrer verschiedenen Kalibrierungen und der unterschiedlichen Testmedien, Plasma bei cFGF23 und Serum bei iFGF23 nicht direkt vergleichbar sind ⁴⁴. Studien zeigen zudem, dass die FGF23 Messung testabhängig von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird ⁴⁴. Smith weist darauf hin, dass die Instabilität des intakten Hormons, aufgrund von Proteolyse insbesondere die Messungen des Kainos Test beeinflusst ⁴⁴. Bei Verwendung des Immunotopics Test muss wiederum bedacht werden, dass die Messung von cFGF23 nicht unbedingt Veränderungen der FGF23 Konzentration widerspiegelt insbesondere, wenn Veränderungen der cFGF23 Konzentration auf eine vermehrte Proteolyse zurückzuführen sind. Weiterhin ist bekannt, dass iFGF23 im Gegensatz zu cFGF23 vermehrt einer circadianen Rhythmik unterliegt. Smith zu Folge wirken sich Temperaturschwankungen im Rahmen der Lagerung insbesondere auf die iFGF23 Konzentration aus ⁴⁴. Vermehrte Zyklen von Auftauen und Tiefgefrieren führen zu einer deutlichen Abnahme intakten FGF23. All diese Faktoren beeinträchtigen die Messungen und damit gegebenenfalls auch die Aussagekraft dieser Arbeit und müssen bei der Betrachtung der Messergebnisse von FGF23 bedacht werden.

5.4.3 Medikamenteneinfluss auf FGF23

Weiterhin sollte auch eine Beeinflussung der FGF23 Werte durch verschiedene Medikamente berücksichtigt werden. Zahlreiche Studien haben die Auswirkungen verschiedener Medikamente auf FGF23 bereits untersucht. Aufgrund der physiologischen Wirkung von FGF23 ist insbesondere eine Beeinflussung durch Wirkstoffe, die in den Knochen- und Mineralhaushalt eingreifen naheliegend. Die Auswertung der prospektiven Daten zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss von Aluminiumsalzen und Vitamin D Analoga auf FGF23. Unerwarteter Weise bewirken Aluminiumsalze höhere FGF23 Werte. Jedoch ist die Repräsentativität dieses Ergebnisses äußerst eingeschränkt, da nur 7 der insgesamt 69 Patienten Aluminiumsalze einnehmen und die Werte dieser Patienten eine große Streuung aufweisen. Bei dem Einsatz von Calciumsalzen lässt sich der erwartete senkende

Effekt auf FGF23 erkennen. Vitamin D Analoga erzielen in dieser Studie eine senkende Wirkung. Wenn man das physiologische Zusammenspiel von FGF23 und Vitamin D im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus bedenkt, würde man eine FGF23 Erhöhung durch eine Vitamin D Therapie erwarten²³. Studien haben diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse erbracht. Uzun et al. untersuchten die Wirkung von Vitamin D Analoga auf FGF23 an Frauen mit Vitamin D Mangel. Die in dieser Studie festgestellte Abnahme der FGF23 Werte im Rahmen einer Vitamin D Therapie führen Uzun et al. auf einen dominierenden Einfluss von supprimierten Serumphosphat auf FGF23 zurück⁵⁶. Niedrige Phosphatwerte trotz Vitamin D Therapie könnten wiederum Zeichen eines Heilungsprozesses, im Sinne einer zunehmenden Knochenmineralisation bzw. verminderter Knochenumsatz sein⁵⁶. In jedem Fall konnte auch unsere Studie den erwarteten Effekt von Phosphat auf FGF23 bestätigen. Niedriges Phosphat geht mit niedrigeren FGF23 Werten einher. Andererseits gibt es einige Studien, die einen steigenden Effekt einer Vitamin D Therapie auf FGF23 gezeigt haben. So zeigte Sprague et al. in einer großangelegten (312 Patienten) prospektiven, Phase 4, Multicenter, randomisierten, Open-Label-Studie mit Hämodialysepatienten eine Verminderung der FGF23 Konzentration durch Cinacalcet und eine Zunahme durch Vitamin D Analoga⁵⁷. Die Vitamin D induzierte Konzentrationszunahme korrelierte hierbei mit Veränderung der Calcium und Phosphat Konzentrationen. Wesseling-Perry et al. untersuchten den Effekt von Calcitriol und Doxercalciferol in Kombination mit Calciumcarbonat oder Sevelamer auf den Knochen- und Mineralhaushalt sowie FGF23⁵⁸. Es handelt sich dabei um eine Longitudinalstudie über 8 Monate im 2x2 Design mit 60 pädiatrischen Peritonealdialysepatienten, im Alter zwischen 2 bis 21 Jahren. In Bezug auf FGF23 konnte eine steigernde Wirkung durch Calcitriol, als auch durch Doxercalciferol gezeigt werden. Die Konzentrationszunahme war jeweils unabhängig von den eingesetzten Phosphatbindern⁵⁸. Eine nachträgliche Analyse der sog. CALMAG (CALciumacetat MAGnesiumcarbonat) Studie stellte einen Vergleich von der Wirkstoffkombination Calciumacetat/Magnesiumcarbonat und Sevelamer hinsichtlich ihres Einflusses auf FGF23 und den Knochenstoffwechsel an⁵⁹. Die CALMAG Studie selber konnte einen gleichwertigen Nutzen von Kombinationspräparaten aus Calciumacetat und Magnesiumcarbonat im Vergleich zu Sevelamer im Hinblick auf die Kontrolle des Phosphathaushalt bei Dialysepatienten aufzeigen⁵⁹. Die Post-Hoc Studie konnte für beide Wirkstoffe eine statistisch signifikante Reduktion der FGF23

Konzentrationen nachweisen⁵⁹. Bei Einnahme von Sevelamer stiegen die Parameter des Knochenbaus deutlich an, wohingegen diese sich bei Einnahme von Calcimacetat/Magnesiumcarbonat konstant zeigten. Weiterhin konnte auch diese Studie eine deutliche Korrelation von Phosphat und FGF23 nachweisen. Die Veränderung von FGF23 im Verlauf über 25 Wochen korrelierte mit der Alternation der Phosphatkonzentrationen, jedoch nur bei Einnahme von Calciumacetat/Magnesiumcarbinat, nicht bei einer Therapie mit Sevelamer. Ebenso war dies für die Magnesiumkonzentration der Fall, jedoch in einem umgekehrten Verhältnis. Dies könnte implizieren, dass sich eine Zunahme der Magnesiumkonzentration senkend auf die FGF23 Konzentration auswirkt⁵⁹. Eine weitere Studie von Shigematsu und Shigeo zeigte einen signifikant senkenden Effekt auf Phosphat und FGF23 durch die Kombinationstherapie aus Lanthanarbonat und Calciumcarbonat⁶⁰. Im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns wurden Hämodialysepatienten mit Phosphatwerten über 6,0 mg/dl trotz bestehender Calciumcarbonattherapie über einen Zeitraum von 16 Wochen zusätzlich mit Lanthanarbonat behandelt. Die Phosphatwerte konnten durch diese Kombinationstherapie von 6,9 (+/- 1,4) mg/dl zu Beginn der Studie auf 5,5 (+/- 1,2) mg/dl zu Ende der Studie signifikant gesenkt werden. Ein korrelierender Effekt konnte für FGF23 gezeigt werden. Zu Beginn der Studie belief sich der Median von FGF23 auf 8250 ng/L, nach 8 Wochen auf 5200 ng/L und nach 16 Wochen auf 5000 ng/L⁶⁰. Weitere Studien untersuchten die Wirkung von Cinacalcet auf FGF23. Hrysko et al. führten diesbezüglich eine sechsmonatige prospektive Studie mit an sekundären Hyperparathyreoidismus leidenden Hämodialysepatienten durch⁶¹. Der Einsatz von Cinacalcet bewirkte neben sinkenden Werten von Calcium, Phosphat und PTH eine signifikante Reduktion der FGF23 Werte. Weiterhin erfolgte eine Untersuchung von Osteocalcin, ein Marker der Knochenbildung, von Osteoblasten gebildet und C-terminale Crosslinks, Marker des Knochenabbaus. Für beide Variablen zeigte sich eine senkende Wirkung durch den Einsatz von Cinacalcet. Interessanterweise korrelierte die Höhe der FGF23 Abnahme mit der Veränderung von Osteocalcin und Calcium, nicht jedoch mit anderen Parametern. Dieses Ergebnis impliziert, dass der senkende Einfluss von Cinacalcet auf FGF23 nicht auf Phosphat, sondern auf eine Suppression der Osteoblasten Funktion zurückzuführen ist⁶¹. Zusammenfassend wird deutlich, dass die genauen Auswirkungen verschiedener Medikamente und Polymedikationen auf FGF23 bisher nicht hinreichend bekannt

sind. Diese Tatsache könnte auch bei dieser Arbeit einen unberücksichtigten Einfluss auf die FGF23 Werte gehabt haben.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Erhöhte FGF23 Werte und Linksherzhypertrophie sind Surrogatparameter der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Zielsetzung dieser Arbeit war zu prüfen, ob Linksherzhypertrophie und FGF23 von der Dialysemodalität beeinflusst werden. Als Hypothese gingen wir davon aus, dass Patienten der längeren Nachtdialyse geringere FGF23 Werte und weniger Linksherzhypertrophie als Patienten des Standarddialyseregimes, aufweisen.

Das retrospektive Studiendesign umfasste 18 Patienten der Nachtdialyse und 21 Patienten der Tagdialyse. Vergleiche wurden jeweils zu 4 verschiedenen Zeitpunkten aufgestellt. Auch hier erwiesen sich die unterschiedlichen Kohorten als gut vergleichbar. Die FGF23 Messung erfolgte anhand gelagerter Serumproben mittels des sog. „Human FGF23 Intact ELISA Kit“. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der FGF23 Konzentrationen festgestellt werden. Auf einen Vergleich der Linksherzhypertrophie musste aufgrund Datenmangel verzichtet werden.

Das prospektive Studiendesign umfasste insgesamt 69 Dialysepatienten, desselben Dialysecenters davon sind 44 Tagdialysepatienten und 25 Nachtdialysepatienten. Die Gruppen wurden anhand Alter, Geschlecht und Dialysemodalität gematcht. FGF23 wurde mittels des sog. „Human FGF23 (C-Term) ELISA Kit“ der zweiten Generation von Immunotopics gemessen. Die LV-Masse wurde anhand echokardiographischer Parameter berechnet. Nach einem Jahr waren 20 „Drop-outs“ zu verzeichnen. Die Kollektive erweisen sich als gut vergleichbar. Wie erwartet zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Kt/V. Zudem zeigten sich signifikant höhere Kreatinin-, Harnstoff- und Kaliumwerte sowie signifikant niedrigerer Phosphatwerte der Nachtdialysepatienten im Vergleich zu den Tagdialysepatienten. Jedoch konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich FGF23 und der LV-Masse bei dem Vergleich der Dialysemodalitäten festgestellt werden.

Im Rahmen des prospektiven Studiendesigns konnte zudem ein statistisch signifikanter Einfluss von Phosphat und spezifischen Medikamenten auf FGF 23 konnte nachgewiesen werden. So hatten Patienten mit hoher Phosphatkonzentration (> 5,96 mg/dl) deutlich erhöhte FGF23 Werte. Weiterhin zeigten Patienten, welche

Vitamin D Analoga einnahmen statistisch signifikant geringere FGF23 Konzentrationen. Interessanterweise wiesen 7 Patienten, welche Aluminiumsalze einnahmen statistisch signifikant höhere FGF23 Werte auf. Diese Tatsache könnte implizieren, dass Aluminiumsalze, welche sich bekanntlich im Knochen ablagern, als mögliche FGF23 Stimulatoren agieren. Weitere Studien sind notwendig, um diesem interessanten Aspekt nachzugehen.

Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied der Dialysemodalitäten hinsichtlich FGF23 und Linksherzhypertrophie nachweisen. Die genaue Betrachtung der Ergebniswerte lässt jedoch erahnen, dass grundsätzlich ein Unterschied bestehen könnte und Nachtdialysepatienten geringere FGF23 Konzentrationen und weniger Linksherzhypertrophie aufweisen. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind nötig, um dieser These nachzugehen. Außerdem ist die weitere Erforschung der Wirkungsweisen von FGF23 grundlegend, um gegebenenfalls einen therapeutischen Nutzen ziehen zu können. Eine Bestimmung von FGF23 im klinischen Alltag findet derzeit aufgrund mangelnder Konsequenz noch keine routinemäßige Anwendung. Sowohl das anzuwendende Testverfahren als auch der klinische Nutzen sind noch umstritten. Jedoch scheint die Messung von FGF23 vor allem bei niereninsuffizienten Patienten im Hinblick auf die Prognose ein vielversprechender Faktor zu sein ⁴⁴. In den vergangenen Jahren konnten viele neue Erkenntnisse über FGF23 gewonnen werden. FGF23 ist auf dem besten Weg sich als entscheidender Marker für kardiovaskuläre Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten zu etablieren. Die Mortalitätsrate von Dialysepatienten ist trotz aller Bemühungen nach wie vor erschreckend hoch. Jegliche Ansätze, die ein besseres Überleben ermöglichen könnten sollten somit verfolgt werden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Regulation und Funktion von FGF23	16
Abbildung 2: Mögliche pathologische Auswirkungen erhöhter FGF23 Konzentrationen	18
Abbildung 3: Kalium zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse	30
Abbildung 4: Kalium zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse	30
Abbildung 5: Kreatinin zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse	31
Abbildung 6: Kreatinin zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse	31
Abbildung 7: Phosphat (PO ₄) zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse.....	32
Abbildung 8: Phosphat (PO ₄) zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse.....	32
Abbildung 9: Harnstoff zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse.....	33
Abbildung 10: Harnstoff zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse.....	33
Abbildung 11: Volumenentzug zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse.....	34
Abbildung 12: Volumenentzug zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse.....	34
Abbildung 13: Kt/V zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse.....	35
Abbildung 14: Kt/V zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse.....	35
Abbildung 15: Punktdiagramm zur Darstellung der LV-Masse Werte.....	37
Abbildung 16: Punktdiagramm zur Darstellung der HwEDD Werte	37
Abbildung 17: Punktdiagramm zur Darstellung der LVEDD Werte	38
Abbildung 18: Punktdiagramm zur Darstellung der LVESD Werte	38
Abbildung 19: Punktdiagramm zur Darstellung der SeptumEDD Werte	39
Abbildung 20: HwEDD zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse.....	40
Abbildung 21: HwEDD zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse.....	40
Abbildung 22: Punktdiagramm zur Darstellung der FGF23 Werte	41
Abbildung 23: FGF23 zum Zeitpunkt A bei Tag- und Nachtdialyse	42
Abbildung 24: FGF23 zum Zeitpunkt B bei Tag- und Nachtdialyse	42
Abbildung 25: Einfluss von Phosphat auf FGF23 zum Zeitpunkt A	44
Abbildung 26: Einfluss von Vitamin D Analoga auf FGF23 zum Zeitpunkt A.....	44
Abbildung 27: Assoziation von Aluminiumsalzen und FGF23 zum Zeitpunkt A.....	45
Abbildung 28: Zusammenhang der LV-Masse und FGF23 zum Zeitpunkt A.....	46
Abbildung 29: Zusammenhang der LV-Masse und FGF23 zum Zeitpunkt B.....	46
Abbildung 30: Spearman-Korrelation zwischen Δ FGF23 und Δ LV-Masse	47

Abbildung 31: Log FGF23 zum Zeitpunkt A und B bei Tag- und Nachtdialyse	49
Abbildung 32: Log LV-Masse zum Zeitpunkt A und B bei Tag- und Nachtdialyse	49
Abbildung 33: FGF23 der Tagdialyseschicht im Verlauf	52
Abbildung 34: FGF23 der Nachtdialyseschicht im Verlauf	52
Abbildung 35: Jahreszeitliche Schwankungen Phosphat, DiZ	55

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienteneigenschaften, prospektives Studiendesign.....	27
Tabelle 2: Vergleich der Dialysemodalitäten - Nicht-signifikante Ergebnisse	28
Tabelle 3: Vergleich der Dialysemodalitäten - Medikation	28
Tabelle 4: Vergleich der Dialysemodalitäten - Signifikante Ergebnisse	29
Tabelle 5: Vergleich der Dialysemodalitäten - FGF23 und Echokardiographischen Parameter	36
Tabelle 6: Einflussfaktoren auf FGF23	43
Tabelle 7: Auszug der multivariaten Analyse, Werte zum Zeitpunkt A.....	45
Tabelle 8: Vergleich der Dialysemodalitäten - Differenz FGF23	48
Tabelle 9: Vergleich der Dialysemodalitäten - Differenz LV-Masse	48
Tabelle 10: Vergleich der Dialysemodalitäten - logFGF23 und logLV-Masse.....	48
Tabelle 11: Patienteneigenschaften (retrospektives Studiendesign)	50
Tabelle 12: Verlauf von FGF23 für Tag- und Nachtdialysepatienten	51
Tabelle 13: Vergleich von FGF23 der Tag- und Nachtdialysepatienten	53

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
cFGF23	C-Terminales Fibroblast Growth Factor 23
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-Reaktives Protein
DiZ	Dialyse im Zentrum (München)
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLA Labor	stellv. Labor für Immungenetik und molekulare Diagnostik
iFGF23	Intact FGF23
Kt/V	Dialyseeffektivität/Dialysedosis
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
LVIDd	Left Ventricle Internal Diameter, diastole
LV-Masse	Linksventrikuläre Masse
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTH	Parathormon
PWTd	Posterior Wall Thickness, diastole
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Septum EDD	Septum Enddiastolischer Durchmesser
SWTd	Septum Wall Thickness, diastole
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USRDS	United States Renal Data System Annual Data Report
Z.n.	Zustand nach

8 Quellenangabe

1. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEPHROLOGIE E. V., 'Das Nierenportal. Daten und Fakten zur Nephrologie' <<http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/daten-und-fakten-zur-nephrologie.html>>, accessed 8 Sep 2016.
2. —, 'Das Nierenportal. Bedeutung der Nierenheilkunde' <<http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/bedeutung-der-nierenheilkunde.html>>, accessed 8 Sep 2016.
3. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS), 'Annual Data Report, Volume 2: End-stage Renal Disease in the United States. Chapter 6: Mortality'.
4. HEROLD, GERD, *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung* (Köln: Herold, 2012).
5. AGARWAL, RAJIV, 'Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31/6 (2016), 864–7.
6. MEYER, TIMOTHY W., and HOSTETTER, THOMAS H., 'Approaches to uremia', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 25/10 (2014), 2151–8.
7. VANHOLDER, R., GLORIEUX, G., and VAN BIESEN, W., 'Advantages of new hemodialysis membranes and equipment', *Nephron. Clinical practice*, 114/3 (2010), 165-72.
8. SHANG, WEIFENG, HUANG, LIU, LI, LI et al., 'Cancer risk in patients receiving renal replacement therapy: A meta-analysis of cohort studies', *Molecular and clinical oncology*, 5/3 (2016), 315–25.
9. SHARIF, MOHAMMAD REZA, CHITSAZIAN, ZAHRA, MOOSAVIAN, MEHDI et al., 'Immune disorders in hemodialysis patients', *Iranian journal of kidney diseases*, 9/2 (2015), 84–96.
10. FEROZE, USAMA, MARTIN, DAVID, REINA-PATTON, ASTRID et al., 'Mental health, depression, and anxiety in patients on maintenance dialysis', *Iranian journal of kidney diseases*, 4/3 (2010), 173–80.
11. CHILCOT, JOSEPH, WELLSTED, DAVID, DA SILVA-GANE, MARIA et al., 'Depression on dialysis', *Nephron. Clinical practice*, 108/4 (2008), c256-64.
12. WANNER, CHRISTOPH, AMANN, KERSTIN, and SHOJI, TETSUO, 'The heart and vascular system in dialysis', *The Lancet*, 388/10041 (2016), 276–84.

13. PABST, STEFAN, HAMMERSTINGL, CHRISTOPH, HUNDT, FELIX et al., 'Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study', *PloS one*, 7/4 (2012), e35310.
14. ELIAS, MERRILL F., DORE, GREGORY A., and DAVEY, ADAM, 'Kidney disease and cognitive function', *Contributions to nephrology*, 179 (2013), 42–57.
15. RUPERTO, MAR, SANCHEZ-MUNIZ, FRANCISCO J., and BARRIL, GUILLERMINA, 'A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients', *Nutricion hospitalaria*, 29/4 (2014), 735–50.
16. FOUQUE, DENIS, PELLETIER, SOLENNE, MAFRA, DENISE et al., 'Nutrition and chronic kidney disease', *Kidney international*, 80/4 (2011), 348–57.
17. THONGPRAYOON, CHARAT, CHEUNGASITPORN, WISIT, and KASHANI, KIANOUSH, 'Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients', *Journal of thoracic disease*, 8/5 (2016), E305-11.
18. KIM, YUNG LY, KIM, HYUNWOOK, KWON, YOUNG EUN et al., 'Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study', *Yonsei medical journal*, 57/5 (2016), 1159–64.
19. MORAES, R. B., FRIEDMAN, G., WAWRZENIAK, I. C. et al., 'Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients', *Clinics*, 70/5 (2015), 326–32.
20. DRECHSLER, CHRISTIANE, PILZ, STEFAN, OBERMAYER-PIETSCH, BARBARA et al., 'Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients', *European heart journal*, 31/18 (2010), 2253–61.
21. GALASSI, A., CUIPISTI, A., SANTORO, A. et al., 'Phosphate balance in ESRD: diet, dialysis and binders against the low evident masked pool', *Journal of nephrology*, 28/4 (2015), 415–29.
22. HORL, WALTER H., 'The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 19 Suppl 5 (2004), V2-8.
23. SILVER, JUSTIN, and NAVEH-MANY, TALLY, 'FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease', *Nature reviews. Nephrology*, 9/11 (2013), 641–9.

24. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM, 'Annual Data Report 2015, Volume 2: End-stage Renal Disease in the United States. Chapter 9: Cardiovascular Disease in Patients with ESRD'.
25. RAGGI, PAOLO, BOULAY, AMY, CHASAN-TABER, SCOTT et al., 'Cardiac calcification in adult hemodialysis patients', *Journal of the American College of Cardiology*, 39/4 (2002), 695–701.
26. KIU WEBER, CHEK ING, DUCHATEAU-NGUYEN, GUILLEMETTE, SOLIER, CORINNE et al., 'Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4', *Clinical kidney journal*, 7/2 (2014), 167–73.
27. SANTORO, ANTONIO, and MANDREOLI, MARCORA, 'Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality', *Kidney & blood pressure research*, 39/2-3 (2014), 142–6.
28. SANY, DAWLAT, ELSAWY, ABD, AZIZ, AHMED et al., 'The value of serum FGF-23 as a cardiovascular marker in HD patients', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 25/1 (2014), 44–52.
29. DI LULLO, LUCA, GORINI, ANTONIO, RUSSO, DOMENICO et al., 'Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment', *Cardiorenal medicine*, 5/4 (2015), 254–66.
30. KOVESDY, CSABA P., and QUARLES, L. DARRYL, 'FGF23 from bench to bedside', *American journal of physiology. Renal physiology*, 310/11 (2016), F1168-74.
31. VANHOLDER, RAYMOND, GLORIEUX, GRIET, and ELOOT, SUNNY, 'Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V?', *Kidney international*, 88/3 (2015), 460–5.
32. NOWACK, RAINER, BIRCK, RAINER, and WEINREICH, THOMAS, *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal* (3., vollständig überarbeitete Aufl., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009).
33. LACSON, EDUARDO, JR, XU, JIANGLIN, SURI, RITA S. et al., 'Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis', *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 23/4 (2012), 687–95.
34. OK, ERCAN, DUMAN, SONER, ASCI, GULAY et al., 'Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26/4 (2011), 1287–96.

35. AUGUSTE, BOURNE L., YUEN, DARREN, and CHAN, CHRISTOPHER T., 'Conventional hemodialysis is associated with greater bone loss than nocturnal hemodialysis: a retrospective observational study of a convenience cohort', *Canadian journal of kidney health and disease*, 3 (2016), 27.
36. FRIESEN, TYLER, JASSAL, DAVINDER S., ZHU, MIKE et al., 'Cardiovascular remodeling during long-term nocturnal home hemodialysis', *Clinical and experimental nephrology*, 19/3 (2015), 514–20.
37. ITOH, NOBUYUKI, and ORNITZ, DAVID M., 'Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease', *Journal of biochemistry*, 149/2 (2011), 121–30.
38. NITTA, KOSAKU, NAGANO, NOBUO, and TSUCHIYA, KEN, 'Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease', *Nephron. Clinical practice*, 128/1-2 (2014), 1–10.
39. ERBEN, REINHOLD G., 'Update on FGF23 and Klotho signaling', *Molecular and cellular endocrinology*, 432 (2016), 56–65.
40. HAN, XIAOBIN, and QUARLES, L. DARRYL, 'Multiple faces of fibroblast growth factor-23', *Current opinion in nephrology and hypertension*, 25/4 (2016), 333–42.
41. KOVESDY, CSABA P., and QUARLES, LEIGH DARRYL, 'Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28/9 (2013), 2228–36.
42. GUTIERREZ, ORLANDO M., MANNSTADT, MICHAEL, ISAKOVA, TAMARA et al., 'Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis', *The New England journal of medicine*, 359/6 (2008), 584–92.
43. KNAP, BOJAN, VECERIC-HALER, ZELJKA, BENEDIK, MIHA et al., 'Fibroblast growth factor 23 and left ventricular mass index in maintenance hemodialysis patients: standard versus long nocturnal hemodialysis', *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 17/4 (2013), 407–11.
44. SMITH, EDWARD R., 'The use of fibroblast growth factor 23 testing in patients with kidney disease', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9/7 (2014), 1283–303.

45. KAINOS LABORATORIES, INC., 'FGF-23 Kainos Kit instruction', 2010 <http://www.tecomedical.com/download-file?item_file_id=2498&item_file_code=bb337a3cc2&file_key=0>, accessed 27 Oct 2016.
46. IMMUNOTOPICS, INC., 'Human FGF-23 (C-Term) ELISA Kit' <<http://www.immutopics.com/pdf/directional-inserts/60-6100.pdf>>, accessed 27 Oct 2016.
47. DAVID, SASCHA, KUMPERS, PHILIPP, EISENBACH, GEORG M. et al., 'Prospective evaluation of an in-centre conversion from conventional haemodialysis to an intensified nocturnal strategy', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24/7 (2009), 2232–40.
48. LERTDUMRONGLUK, PAUNGPAGA, STREJA, ELANI, RHEE, CONNIE M. et al., 'Dose of hemodialysis and survival: a marginal structural model analysis', *American journal of nephrology*, 39/5 (2014), 383–91.
49. KATZARSKI, K. S., CHARRA, B., LUIK, A. J. et al., 'Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 14/2 (1999), 369–75.
50. DEY, VISHAL, HAIR, MARIO, SO, BENG et al., 'Thrice-Weekly Nocturnal In-Centre Haemodiafiltration: A 2-Year Experience', *Nephron extra*, 5/2 (2015), 50–7.
51. KIRKPANTUR, ALPER, BALCI, MUSTAFA, GURBUZ, OGUZ ALP et al., 'Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 26/4 (2011), 1346–54.
52. GUTIERREZ, ORLANDO M., JANUZZI, JAMES L., ISAKOVA, TAMARA et al., 'Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease', *Circulation*, 119/19 (2009), 2545–52.
53. NEGISHI, KAZUAKI, KOBAYASHI, MITSURU, OCHIAI, IZURU et al., 'Association Between Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Maintenance Hemodialysis Patients', *Circ J*, 74/12 (2010), 2734–40.
54. LEIFHEIT-NESTLER, MAREN, GROSSE SIEMER, ROBERT, FLASBART, KATHRIN et al., 'Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease', *Nephrology, dialysis,*

- transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31/7 (2016), 1088–99.
55. LANG, ROBERTO M., BIERIG, MICHELLE, DEVEREUX, RICHARD B. et al., 'Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology', *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 18/12 (2005), 1440–63.
56. UZUM, AYSE KUBAT, SALMAN, SERPIL, TELCI, AYSEGUL et al., 'Effects of vitamin D replacement therapy on serum FGF23 concentrations in vitamin D-deficient women in short term', *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 163/5 (2010), 825–31.
57. SPRAGUE, STUART M., WETMORE, JAMES B., GUREVICH, KONSTANTIN et al., 'Effect of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10/6 (2015), 1021–30.
58. WESSELING-PERRY, KATHERINE, PEREIRA, RENATA C., SAHNEY, SHOBHA et al., 'Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism', *Kidney international*, 79/1 (2011), 112–9.
59. COVIC, ADRIAN, PASSLICK-DEETJEN, JUTTA, KROCZAK, MIROSLAW et al., 'A comparison of calcium acetate/magnesium carbonate and sevelamer-hydrochloride effects on fibroblast growth factor-23 and bone markers: post hoc evaluation from a controlled, randomized study', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 28/9 (2013), 2383–92.
60. SHIGEMATSU, TAKASHI, and NEGI, SHIGEO, 'Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study)', *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27/3 (2012), 1050–4.
61. HRYSZKO, TOMASZ, BRZOSKO, SZYMON, RYDZEWSKA-ROSOLOWSKA, ALICJA et al., 'Cinacalcet lowers FGF-23 level together with bone metabolism in hemodialyzed

patients with secondary hyperparathyroidism', *International urology and nephrology*, 44/5 (2012), 1479–86.

9 Danksagung

Ich danke allen Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. Michael Fischereeder für die Überlassung des Themas, die fachliche Anleitung und die Diskussionsbereitschaft in allen Fragen bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern des DiZ. Dabei möchte ich meinem Betreuer Dr. Martin Pachmann meinen besonderen Dank für die Ermöglichung dieser Arbeit und die durchwegs organisatorische, als auch fachliche Unterstützung ausdrücken. Zudem möchte ich mich für die organisatorische Unterstützung bei Dr. Astrid Muderlak und Dr. Corinna Tröger bedanken. Den Schwestern und Pflegern des DiZ danke ich für die Blutentnahmen und die freundliche Zusammenarbeit.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern des nephrologischen Labors, Klinikum Großhadern meinen Dank aussprechen. Frau Christina Dengler und Herrn Simon Gahr danke ich für die tatkräftige organisatorische Hilfestellung und Frau Ulrike Belscher für die Erläuterungen und Durchführung der Messungen.

Mein Dank gilt auch Herrn Georg Welser für die Mithilfe bei der Organisation der gewünschten Serumproben aus dem HLA Labor.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich meinen Dank Dr. Tanja Kottmann und Ihrem Team aussprechen.

Von ganzen Herzen danke ich meinen Eltern, Elke und Niels Lütke für die bedingungslose Unterstützung zu jeder Zeit und meinem Partner Jörg Schmidt, der mir stets bei der Verwirklichung meiner Ziele und Träume zur Seite steht.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen teilnehmenden Patienten, die diese Arbeit überhaupt ermöglicht haben.

10 Eidesstaatliche Versicherung

Lütke, Bettina

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss intensivierter Hämodialyse auf Fibroblast Growth Factor 23 und Linksherzhypertrophie. Ein Vergleich der Tag- und Nachtdialyse“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.12.2018
Ort, Datum

Bettina Lütke
Unterschrift Doktorandin