

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Girndt)

**Die Bedeutung des Vitamin D-Mangels unter den Mortalitätsprädiktionsfaktoren
bei Dialysepatienten**

Dissertation

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

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Otgontogoo Dorligjav
geb. am 28. September 1966 in Ulaanbaatar

Gutachter : 1. Prof. Dr. M. Girndt
 2. Frau Prof. Dr. S. Stracke; Greifswald
 3. Frau Prof. Dr. J. Weinmann-Menke; Mainz

03.04.2018

25.02.2020

Meiner Familie gewidmet

Referat

Trotz der Fortschritte der Behandlungsqualität ist die Mortalitätsrate bei Dialysepatienten hoch und bleibt in den letzten Jahren ohne wesentliche Änderung. Wichtigste Todesursache sind kardiovaskuläre Komplikationen. Aufgrund dieser hohen Mortalitätsrate von Dialysepatienten ist eine gute Risikostratifizierung dringend notwendig, um frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können.

Der vorliegenden Arbeit liegt eine Untersuchung zu Grunde, die sich mit dem Einfluss klinischer Parameter und Laborparameter auf die Überlebensdauer der Dialysepatienten beschäftigt. Die Parameter wurden routinemäßig zum Aufnahmezeitpunkt in das chronische Dialyseprogramm in einem ambulanten Zentrum erhoben.

Die Verläufe bei 200 inzidenten Hämodialysepatienten vom Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) in Halle, 118 Männer und 72 Frauen mit einem medianen Alter von 71 Jahren, wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 3 Jahren ausgewertet.

Die Mortalitätsrate in der Gesamtpopulation ist mit 58,6 % hoch. Von den untersuchten Parametern haben Serumalbumin, Alter, PTH, Restausscheidung, Gefäßzugang zur Dialyse und CRP einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. In einer multivariaten Analyse bestätigte sich der Einfluss aller genannten Parameter mit Ausnahme der Restdiurese.

Die übrigen Parameter wie Geschlecht, Serumcalcidiolkonzentration, Serumcalcitriolkonzentration und BMI zeigen statistisch sowohl univariat als auch multivariat keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Die Untersuchung zeigt, dass ältere Patienten mit niedrigem Serumalbumin, erhöhtem CRP, einem zentralvenösen Dauerkatheter zur Dialyse, geringerer Restdiurese und erniedrigtem PTH die schlechteste Überlebensrate haben und unserer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen.

Inhaltsverzeichnis

Referat

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungszeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Niereninsuffizienz und Überlebensprognose	1
1.2 Theoretische Grundlagen	4
1.2.1 Vitamin D	4
1.2.2 PTH	8
1.2.3 Inflammation	10
1.2.4 Gefäßzugang für die Hämodialyse	11
1.2.5 Ernährungsstatus bei Niereninsuffizienz	12
1.2.6 BMI	15
1.2.7 Albumin	16
1.2.8 Renale Restfunktion	16
2 Zielsetzung	17
3 Patienten und Methodik	18
3.1 Patientengruppen	18
3.2 Datenerfassung	21
3.3 Laborwerte	21
3.4 Restdiurese	22
3.5 BMI	22
3.6 Statistische Methoden	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Übersicht der Gesamtpopulation	23
4.1.1 Altersstruktur	23
4.1.2 Geschlechtsverteilung	25
4.1.3 Grunderkrankung	25
4.2 Untersuchte Laborparameter	28
4.2.1 Albumin	28

4.2.2	CRP	30
4.2.3	PTH	32
4.2.4	Vitamin D	33
4.2.4.1	Calcidiol	33
4.2.4.2	Calcitriol	35
4.3	Klinische Parameter	36
4.3.1	BMI	36
4.3.2	Restdiurese	37
4.3.3	Gefäßzugangsart zur Dialyse	38
4.4	Sterblichkeit in den Jahreskohorten	39
4.4.1	Todesursachen	40
4.4.2	Korrelation	41
4.4.3	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf Sterblichkeit	42
5	Diskussion	42
6	Zusammenfassung	48
7	Literaturverzeichnis	51
	Thesen	61
	Selbständigkeitserklärung	IV
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	V
	Lebenslauf	VI
	Danksagung	VIII

Abkürzungsverzeichnis

ADPN	autosomal dominante polyzystische Nephropathie
avFistel	arterio-venöse Fistel
avShunt	arterio-venöse Shunt
BCM	body cell mass
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CaR	calcium sensing-Rezeptor
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DHC	Dihydrocholesterol
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
ECM	extra-cellular mass
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
ESRD	end stage renal disease
FGF-23	fibroblast growth factor-23
ISRNM	International Society of Renal Nutrition and Metabolism
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LBM	lean body mass
MIA	Malnutrition-Inflammation-Atherosklerose
NKF	National Kidney Foundation
PTFE	Polytetrafluorethylen
PTH	Parathormon
PEW	Protein-Energy-Wasting
RKI	Robert-Koch-Institut
RO	renale Osteodystrophie
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SGA	subjective global assessment
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRA	Vitamin D-Rezeptor-Aktivator
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Niereninsuffizienz und Überlebensprognose

Chronische Nierenerkrankungen sind ein global bedeutendes Problem. Der Anteil der Bevölkerung mit chronischen Nierenerkrankungen liegt in den USA bei 13 % und in Europa bei 16 % (Meguid et al., 2005; Coresh et al., 2007).

Die chronische Niereninsuffizienz führt durch den zunehmenden Verlust der exkretorischen, metabolischen und endokrinen Funktionen der Nieren zum Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Dieses Endstadium der chronisch progredienten Niereninsuffizienz oder auch das akute Nierenversagen sind gekennzeichnet durch das klinische Bild der Urämie und benötigen eine Nierenersatzbehandlung in Form einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation.

2004 unterzogen sich weltweit ca. 1,8 Millionen Menschen einer Nierenersatzbehandlung, mit einer jährlichen Zuwachsrate von 7 %. Der Anteil der dialysepflichtigen Patienten beträgt 77 % und den übrigen Anteil von 23 % machen die nierentransplantierten Patienten aus.

Die Dialysepatienten teilen sich auf 89 % Hämo- und 11 % Peritonealdialyse auf. 52 % der globalen Dialysepatienten werden in nur vier Ländern behandelt: USA, Japan, Brasilien und Deutschland, wobei die Bevölkerung dieser vier Länder nur 11 % der Weltbevölkerung ausmacht (Grassmann et al., 2005).

2001 bedurften weltweit ca. 1,4 Millionen Menschen einer Nierenersatzbehandlung (Moeller et al., 2002). Hiermit ist ein Zuwachs um 20 % innerhalb von 3 Jahren zu vermerken.

In Deutschland wurden 2014 über 83.600 Patientinnen und Patienten in 713 Dialyseeinrichtungen im chronischen Dialyseprogramm versorgt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Durch die Dialysebehandlung wird eine teilweise Kompensation der exkretorischen Nierenfunktion gewährleistet und der Tod wird verhindert. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Dialysepatienten ist trotz dieser technischen Möglichkeiten sehr niedrig. In Europa beträgt sie 40,5 % und in den USA 35 %. In den letzten Jahren gibt es keine wesentlichen Änderungen in der Mortalitätsrate trotz der Fortschritte der Dialysebehandlung und -technik (ERA-EDTA, 2005; USRDS, 2007). Es wird von einer Mortalitätsepidemie bei Dialysepatienten gesprochen.

Das Alter und die Grunderkrankungen, die zur Dialyse geführt haben, sind von der Dialysebehandlung unabhängige Risikofaktoren für die Prognose der Dialysepatienten. Die 5-Jahresüberlebensrate bei diabetischer Nephropathie liegt bei nur 20 %, gefolgt von vaskulärer Nephropathie bei langjähriger arterieller Hypertonie. Im Gegensatz dazu hatten bei Glomerulonephritis und polyzystischer Nierengeneration die Patienten eine bessere Überlebensrate (USRDS, 2005).

Als Hauptgründe für diese erschreckend hohe Mortalitätsrate von Dialysepatienten gelten neben der Dialysequalität Entzündungen, Mangelernährung, Anämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT). Dies sind häufige und schwerwiegende Begleit- und Folgeerkrankungen der Nierenersatztherapie.

Die Dialysepatienten in Europa haben ein hohes Durchschnittsalter von 65 Jahren und ca. 29 % der Patienten haben eine lang andauernde Dialysebehandlung über fünf Jahre oder mehr. Der Anteil der Patienten mit diabetischen und der kardiovaskulären Erkrankungen ist mit 29,5 % und 76 % enorm hoch (Fernández-Martín et al., 2013).

Auch andere Quellen geben kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem Anteil von 40 - 50 % als häufigste Todesursachen bei Dialysepatienten an (London et al., 2003; USRDS, 2007). Foley et al. zeigten, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten unter Berücksichtigung von Geschlecht, Rasse und Diabetesstatus je nach Altersklasse 10- bis 20-mal höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung (Foley et al., 1998).

Die klassischen atherosklerotischen Plaquebildungen und Intimaverkalkungen, die in der Allgemeinbevölkerung die wichtigsten Auslöser für Herzinfarkte und thrombotische Gefäßverschlüsse sind, kommen bei chronisch Nierenkranken eher seltener vor. Eine Verkalkung der Media ist bei chronischer Niereninsuffizienz häufiger, besonders bei jüngeren Patienten ohne konventionelle Atheroskleroserisiken. Diese Mediasklerose führt zu einer Gefäßversteifung mit verringerter vaskulärer Dehnbarkeit und assoziiert mit der Dauer der Dialysebehandlung (Goldsmith et al., 2002; London et al., 2003). Post mortem untersuchte Koronararterien von Dialysepatienten zeigen weniger die herkömmlichen Plaquebildungen, sondern eine Verdickung der Intima und Media mit deutlicher Kalzifikation. Diese führt nicht nur zu einer Fibrose und einer chronischen Ischämie der Gefäßwand, auch verursacht sie zunehmend die Obliteration des Gefäßlumens, die Veränderungen sind direkt mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert (Schwarz et al., 2000).

Eine Hypothese zur Pathogenese dieser histologischen Veränderungen bringt den Vitamin D-Stoffwechsel bei Niereninsuffizienz mit der erhöhten Sterblichkeit in Zusammenhang. Die Hydroxylierung von Calcidiol zu Calcitriol, die zu einer Aktivierung der Vitamin D-Vorläufersubstanz und zu einer Steigerung ihrer Wirksamkeit führt, findet überwiegend in Zellen des proximalen Nierentubulus statt. Bereits ab Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Calcitriolbildung durch die Zunahme des renalen Gewebeverlustes. Ab Stadium 3 der Niereninsuffizienz kommt eine verminderte renale Ausscheidung von Phosphat hinzu, die in späteren Stadien dann zur Hyperphosphatämie führt. In frühen Stadien der Niereninsuffizienz wird die Ausbildung der Hyperphosphatämie durch eine vermehrte Sekretion des Parathormons (PTH) durch die Nebenschilddrüsen kompensiert, PTH wirkt phosphaturisch. Daneben hemmt PTH aber die Aktivierung der 1α -Hydroxylase, also des Enzyms, das für die Aktivierung von Vitamin D verantwortlich ist. Durch den Calcitriolmangel kommt es zu einer verminderten Calciumresorption in der Niere und im Darm. Auch die Hypocalciämie stimuliert, ebenso wie die Hyperphosphatämie, die PTH-Sekretion.

Durch diese kombinierte Beeinflussung mehrerer endokriner Regelkreise kommt es zu einem sekundären (renalen) Hyperparathyreoidismus und einem Mangel an aktivem Vitamin D, sowie klinisch zu Gefäß- und Weichteilverkalkungen. In den letzten Jahren hat das Interesse an dem Zusammenhang zwischen renaler Osteopathie und kardiovaskulärer Kalzifizierung an Bedeutung gewonnen (London et al., 2003).

Mehrere Studien aus Nordamerika beobachteten eine erhöhte Mortalität der Hämodialysepatienten beim niedrigen Vitamin D-Spiegel (Wolf et al., 2007; Ravani et al., 2009). Eine Studie schloss 825 inzidente Dialysepatienten ein, die allerdings aus 569 Dialysezentren stammten und entsprechend heterogen therapiert wurden (Wolf et al., 2007). 32 % der Studienteilnehmer waren Afroamerikaner. Die Kurzzeitprognose (das 90-Tage-Überleben) korrelierte deutlich mit der Vitamin D-Konzentration im Blut, ein Vitamin D-Mangel war mit einer höheren Sterblichkeit verbunden. Eine weitere Studie, durchgeführt in Kanada, erweiterte diese Daten auf Patienten in noch nicht dialysepflichtigen Stadien der Niereninsuffizienz (Ravani et al., 2009). Auch hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und der Prognose der Patienten. Eine neuere Studie bestätigte diesen Befund für niedrige Calcitriolwerte (Kendrick et al., 2012). Die prospektive Bedeutung der Parameter Serumphosphat, Serumcalcium und PTH wurden in der sehr großen internationalen COSMOS Studie betrachtet (Fernandez-Martin et al., 2015), die erstmals derartige Daten auch für Europa liefert. Allerdings wurde hier die Bedeutung der Vitamin D-Spiegel nicht berücksichtigt.

Zahlreiche Studiendaten belegen den Zusammenhang zwischen Inflammation, Infektionen und Morbidität bzw. Mortalität bei Dialysepatienten (Bergstrom et al., 1995; Zimmermann et al., 1999; Bazeley et al., 2011). Infektionskomplikationen sind nach kardiovaskulärer Mortalität die zweithäufigste Todesursache für die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Weiterhin sind sie die häufigste Ursache für die Hospitalisierung chronisch nierenkranker Patienten (Tonelli et al., 2006).

Mailloux et al. berichteten, dass bei Dialysepatienten der Anteil der Infektionen als Todesursache sogar bis zu 36% beträgt (Mailloux et al., 1991). Neben Infektionen als direktem prognostischem Faktor spielt eine nicht-infektiöse Inflammation bei Dialysepatienten eine große Rolle. Offenbar direkt durch die verminderte Ausscheidungsfunktion der Nieren ausgelöst, bedingt die chronische Inflammation eine erhebliche Erhöhung der Sterblichkeit chronisch Nierenkranker (Stenvinkel et al., 2005b). Aussagen über die Morbidität und die Mortalität von Dialysepatienten sollten daher die Inflammation und ihre potentiellen Auslöser als Cofaktoren berücksichtigen.

Eine Malnutrition ist ebenfalls ein Komorbiditätsfaktor und assoziiert sowohl mit der Inflammation als auch mit einer erhöhten Mortalitätsrate (Stenvinkel et al., 1999; Fouque et al., 2008).

1.2 Theoretische Grundlagen

1.2.1 Vitamin D

Vitamin D wurde auf der Suche nach einem Heilmittel von Rachitis entdeckt. Es ist ein Steroidhormon und wurde aus historischen Gründen fälschlicherweise als Vitamin bezeichnet. Vitamine sind Stoffe, die für den Körper essentiell sind und vom Körper nicht hergestellt werden können.

Bereits in der Antike wurde eine rachitisähnliche Krankheit bei den Kleinkindern beschrieben. Im 17. Jahrhundert beschrieb der englische Arzt und Naturforscher Francis Glisson Rachitis umfassend als eine Krankheit, die seither „englische“ oder „Glissonsche“ Krankheit heißt. Der Zusammenhang zwischen Rachitis und verminderter Sonneneinstrahlung wurde erst Anfang des 20. Jahrhunderts erkannt. Um 1920 wurde eine Heilung der Rachitis durch Sonnenlicht beschrieben (Huldschinsky, 1919).

Gleichzeitig zeigte Sir Edward Millanby an Experimenten mit Hunden, dass Milchbutter und vor allem Lebertran Rachitis heilen konnten. Er beschrieb die Ursache der Rachitis als eine verminderte Aufnahme von einem fettlöslichen Vitamin A, das im Lebertran vor kurzem entdeckt wurde (Millanby, 1919). 1920 zeigte Hopkins, dass Vitamin A durch Oxidation zerstört wird und die Nachtblindheit nicht verhindert werden kann (Hopkins, 1920).

McCollum et al. beobachteten 1922, dass oxidativ behandelte Lebertran jedoch trotzdem in der Lage war, Rachitis zu heilen. Daraus schlussfolgerten sie, dass die antirachitische Komponente ein anderer Stoff sein muss als Vitamin A. Nach der Entdeckung von den Vitaminen A, B und C nannten sie es Vitamin D (McCollum et al., 1922).

Windaus et al. gelang 1931 die Umwandlung des Provitamin D Ergosterins durch Sonnenstrahlung in Vitamin D₂ oder Ergocalciferol (Windaus, 1931). 1936 wurde Vitamin D₃ oder Cholecalciferol als entscheidende antirachitische Substanz entdeckt (Windaus et al., 1936).

Die vollständigen photochemischen und thermischen Reaktionsschritte von Ergosterin zu Ergocalciferol wurden 1955 von Valluz et al. entschlüsselt. Die Entstehung von Cholecalciferol in der Haut wurde erst 1980 von Holick et al. beschrieben (Wolf, 2004).

Zu Vitamin D gehört eine Gruppe Verbindungen verschiedenen Ursprungs, deren Gemeinsamkeit das Secosteroidgerüst ist. Sie unterscheiden sich aufgrund der Seitenketten. Da der Körper in der Haut unter ultravioletter Bestrahlung Vitamin D₃ aus Provitamin D (7-Dehydrocholesterin) synthetisieren kann, ist es im Grunde genommen kein Vitamin (Bayer, 1991).

Die zwei Hauptformen von Vitamin D sind Vitamin D₃ oder Cholecalciferol und Vitamin D₂ oder Ergocalciferol. Vitamin D₃ entsteht in der Haut unter der Wirkung vom ultravioletten Licht der Wellenlänge 290 - 315 nm aus den 7-Dehydrocholesterol (DHC)-Speichern der Haut über Zwischenstufen. Das Provitamin D, das 7-Dehydrocholesterol, wird in der Leber aus Cholesterin gebildet und in die Keratinozyten der Haut umverteilt. Das aus dem Provitamin D entstandene Prävitamin D wird durch thermische Isomerisation in Vitamin D₃ Cholecalciferol umgewandelt. Der Ring B der Steroide wird aufgebrochen und in ein konjugiertes Doppelbindungssystem isomerisiert. Die Produktion wird durch

die Menge des ultravioletten Lichtes, die das 7-DHC erreicht, reguliert, jedoch nicht durch ein hormonelles Feedback (Bayer, 1991; Hollis, 2005).

Unter physiologischen Bedingungen ist die Haut Hauptbildungsstätte (etwa 90 %) für Vitamin D (Kuhlmann, 2015). Das Vitamin D₃ wird in geringer Menge mit der Nahrung aufgenommen und ist vor allem in fettreichen Fischen, wie Lachs und Heringe, Milchprodukten und Pilzen vorhanden (Holick, 1981) (Holick et al., 1995). Vitamin D₂ ist pflanzlichen Ursprungs und wird mit der Nahrung aufgenommen (Hollis, 2005).

Das Vitamin D₃ wird von der Haut an das Vitamin D-bindende Protein gebunden und zur Leber transportiert. Die mit der Nahrung aufgenommenen Vitamine D₂ und D₃ werden als Chylomikronen über das Lymphsystem in die venöse Zirkulation und in die Leber gebracht. In der Leber wird das Vitamin D₃ über die D-25-Hydroxylase von den Cytochromen P450 CYP27A1 in Mitochondrienmembranen Cyp2R1 in den Mikrosomen zu 25-Hydroxy(OH)Vitamin D₃ (25(OH)D) oder Calcidiol hydroxyliert (Cheng et al., 2003). Es wird erneut an das Vitamin D-bindende Protein gebunden zur Niere transportiert.

Das entstandene 25(OH)-Vitamin D₃ ist die Hauptzirkulationsform von Vitamin D und biologisch inaktiv. Es wird von den Klinikern als Parameter für den Vitamin D-Mangel gebraucht, da die Konzentration dieses Metaboliten hauptsächlich vom Vitamin D-Status abhängt und keiner relevanten Rückkopplung zu unterliegen scheint (Kuhlmann, 2015).

Das 25-Hydroxy(OH)Vitamin D₃ wird in der Niere über die 25-Hydroxy(OH)Vitamin D-1 α -Hydroxylase in die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) oder Calcitriol hydroxyliert (Holick, 2009).

Die Nomenklatur vereinfacht folgende Trivialnamen: Calcidiol für Vitamin D₃ (Cholecalciferol), Calcidiol für 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃, Calcifediol), Calcitriol für 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃) und Ergocalcidiol für Vitamin D₂ (Ergocalciferol) (Bayer, 1991).

Der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel hält unter der Synthese durch die Sonne länger an als durch die orale Zufuhr (Holick, 2008). Einen milden Vitamin D-Mangel definiert Holick bei Werten zwischen 20 - 32 ng/ml Calcidiol, einen deutlichen Mangel bei Werten von < 20 ng/ml und einen schweren Mangel bei Werten < 12,5 ng/ml (Holick, 2009).

Die „klassische“ (endokrine) Wirkung von Vitamin D₃ ist die auf den Kalzium- und Knochenstoffwechsel. Die Zielorgane sind Darm, Nieren, Skelettsystem und Nebenschilddrüsen. Im Dünndarm steigert Vitamin D die Kalziumaufnahme und die Phosphatresorption.

In der Niere hemmt es die Synthese von 1 α -Hydroxylase und die Exkretion von Kalzium und Phosphat. Daraus resultiert seine Wirkung auf die Aufrechterhaltung des Serumcalciums und -Phosphates. Außerdem wird die Synthese von 24-Hydroxylase stimuliert, damit begünstigt es seinen eigenen Abbau. Calcitriol stimuliert die Differenzierung der Vorläufer von Osteoblasten und die Funktion von

Osteoklasten, damit die Knochenneubildung und den Knochenumsatz. Die Synthese von Parathormon in den Nebenschilddrüsen wird direkt durch 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃ und indirekt durch die vermehrte Kalziumaufnahme unter dem Einfluss von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ im Dünndarm gehemmt. Die Hauptwirkungen von Vitamin D sind die erhöhte intestinale Calciumresorption und die Mineralisation des Knochens (Holick, 2009).

Calcitriol (1,25(OH)₂-Vitamin D₃) wird intrazellulär an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) gebunden und wirkt zellulär wie ein Steroidhormon. Es kommt im Zellkern zur Veränderung der Transkription verschiedener Vitamin D-sensitiver Gene. Daraus resultiert die Veränderung der Proteinsynthese mit entsprechenden biologischen Wirkungen. In zahlreichen Organen wurde der Vitamin D-Rezeptor nachgewiesen (Hewison et al., 2007).

Seit den 80er - Jahren ist die „nicht-klassische“ (auto- und parakrine) Wirkung zunehmend in den Vordergrund gerückt. Vitamin D-Rezeptoren existieren in Geweben und Zellen, die nicht als klassische Zielorgane dieses Hormons gelten, wie Haut, Brust, Hypophyse, β-Zellen der Pankreasinseln, Gonaden, Gehirn, Myozyten, zirkulierende Monozyten und aktivierte B- und T-Lymphozyten, Herz und Leber (Reichel et al., 1989; DeLuca, 2004). Die Hauptwirkung der pleiotropen Effekte ist anti-proliferativ, Differenzierung fördernd, Apoptose hemmend und Immunsystem regulierend (Holick et al., 1995b; Dusso et al., 2005; Hewison et al., 2007).

Bereits in den 1930-igern wurden verschiedene Hauterkrankungen einschließlich Psoriasis mit Vitamin D behandelt. Heute ist es bekannt, dass in Keratinozyten produziertes Calcitriol eine Reihe von Proteinen induziert, die für ihre weitere Differenzierung wichtig sind. In psoriatischen Keratinozyten werden die mitogenen Signale des TGF (tumor growth factor)-α/EGFR (epidermal growth factor receptor)-Zirkels gehemmt, was zu einer antiproliferativen Wirkung führt. Auf Langerhans-Zellen, die antigenpräsentierenden Zellen der Epidermis, wirkt 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ immunsuppressiv. Psoriasis, Melanome und Sklerodermie werden mit Vitamin D behandelt. Viele Tumor-Zell-Linien, wie Leukämie, Brust-, Prostata- und Colorektal-Karzinome weisen VDR auf und treten bei Mangel häufiger auf (Dusso et al., 2005). Vitamin D-Mangel assoziiert in der Allgemeinbevölkerung mit einer erhöhten Mortalität (Melamed et al., 2008). Etwa 30 - 50 % der gesunden Erwachsenen haben einen Vitamin D-Mangel (Holick, 2009). Die Sonnenexposition ist die wesentliche Vitamin D-Quelle (Holick, 2008). Der Vitamin D-Mangel wird vor allem in der älteren europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung vorgefunden (Lips et al., 1982; McKenna et al., 1992).

Die kutane Produktion limitierenden Faktoren sind verminderte Sonnenexposition des Körpers, Hyperpigmentation der Haut, Wintermonate mit kürzeren Tagen, Umweltfaktoren, wie Smog und Bewölkung, ein schräger Einfallswinkel der Sonnenstrahlung, Fensterglas und Sonnenschutzcreme (Matsuoka et al., 1987).

In Deutschland findet durch die geographische Lage bedingt, nördlich des 42. Breitengrades, nur in den Sommermonaten eine ausreichende Vitamin D-Produktion durch die Sonne statt. Der 7-Dehydrocholesterolgehalt der Haut sinkt mit dem Alter (MacLaughlin et al., 1985; Holick et al., 1995). Beim Menschen nimmt die Fähigkeit der Haut, das Vitamin D₃ zu bilden, im Alter ungefähr um den Faktor 3 im Vergleich zu einem 20-jährigen Menschen ab (Holick et al., 1995; Norman et al., 2007).

Es wurde 2005 in einer britischen Untersuchung bei über 65-jährigen ein geringerer Vitamin D-Spiegel gemessen als in der Gesamtbevölkerung. Die Patienten im Pflegeheim hatten niedrigere Werte als ihre Altersgenossen zu Hause (Hirani und Primatesa, 2005). 89 % von über 1500 Patienten in einer Rehabilitationsklinik in Deutschland hatten einen Vitamin D-Wert < 20 ng/mL und bei 67 % lag ein schwerer Mangel < 10 ng/mL vor (Schilling, 2012).

Eine Studie des Robert-Koch-Institutes (RKI) bei mehr als 14 000 Probanden im Alter zwischen 1 und 79 ergab, dass insgesamt 62 % der Jungen, 64 % der Mädchen, 57 % der Männer und 58 % der Frauen einen 25(OH)Vitamin D-Spiegel < 50 ng/ml haben (Hintzpeter et al., 2008a, b).

Pleiotrope Effekte von Vitamin D betreffen die Beeinflussung des Blutdruckes, Herzkreislaufsystems, der Insulinsensitivität und -sekretion, der Nierenfunktion, des Immunsystems, muskulärer Schwäche und vieler weiterer Erkrankungen (Lips, 2006).

Bei Ratten kommt es durch ein Vitamin D-arme Diät zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes (Weishaar et al., 1987) und bei hypertensiven Ratten führt eine Vitamin D-Zufuhr zur Senkung des systolischen Blutdruckes (Borges et al., 1999). Beim Menschen ergab sich bei zwei großen Populationen ein Zusammenhang zwischen dem 25(OH)-Vitamin D-Spiegel im Plasma und dem Risiko der Manifestation einer Hypertonie (Forman et al., 2007). Bei drei Kohortenstudien mit ca. 209 000 Teilnehmern bestand widersprüchlicherweise dagegen kein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Einnahme und dem Risiko einer Hypertonieentwicklung (Forman et al., 2005).

Die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit korrelieren mit dem Vitamin D-Mangel, je höher der Spiegel gewesen ist, desto länger haben die Patienten überlebt (Dobnig et al., 2008; Michos et al., 2008).

Ein Vitamin D-Mangel bei niereninsuffizienten Patienten ist seit längerem bekannt und korreliert mit einer erhöhten Mortalität (Wolf et al., 2008; Ravani et al., 2009; Pilz et al., 2011). Der niedrige Vitamin D-Spiegel korreliert mit einer akzelerierten renalen Progression bei chronischen Nierenerkrankungen (Ravani et al., 2009; De Boer et al., 2011).

Die renoprotektive Wirkung des Vitamin D wird durch die Reduzierung der Proteinurie vermutet, die sowohl bei nativem Vitamin D (Kim et al. 2011) als auch bei Vitamin D-Analoga (De Zeeuw et al., 2010) belegt ist. Stärkere Defizite auf der Vitamin D-Achse, sowohl von 25(OH)-Vitamin D, als auch 1,25(OH)₂-Vitamin D, zu Beginn der Hämodialyse sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Wolf et al., 2007).

Bei Analysen der Überlebensrate zeigte sich, dass die Patienten, die nicht mit aktivem Vitamin D behandelt werden, signifikant ein höheres Risiko einer frühen Mortalität hatten, unabhängig vom PTH, Calcium und Phosphat (Hollis, 2005).

2009 wurden Leitlinien von der internationalen KDIGO-Initiative (Kidney Disease Improving Global Outcomes) erarbeitet, die die Messung des Vitamin D-Blutspiegels und die Substitution bei Mangel für Patienten mit Niereninsuffizienz vorschlagen.

1.2.2 PTH

Das Parathormon (PTH) wird in den vier Epithelkörperchen (den Nebenschilddrüsen), aus inaktiven Vorstufen als Prä-Pro-Parathormon gebildet. Es ist ein Peptid von 115 Aminosäuren. Die Sekretion erfolgt in Form von intaktem Peptid (Aminosäuren 1 - 84) und Fragmenten (C-terminale, N-terminale und midregionale peptide) pulsatil. Die Hauptwirkung erfolgt über das N-terminale Peptid 1 - 34 (D'Amour et al., 2006).

Die Hauptwirkung von PTH ist die Erhöhung der Serumcalciumkonzentration. In den Nebenschilddrüsen sind „Calcium-Sensing-Rezeptoren“ vorhanden, die auch in C-Zellen der Schilddrüse und in den Tubuli der Nieren gefunden werden. Die Hyperphosphatämie bei Urämie stimuliert direkt die PTH-Sekretion. Über eine Stimulation der Adenylatzyklase in Nieren führt Parathormon in den Nieren zur vermehrten Phosphatausscheidung und Kalziumreabsorption (Jehle et al., 2001; Kuhlmann, 2015).

Metabolische Azidose und Vitamin D-Mangel führen auch zu einer vermehrten PTH-Sekretion und spielen bei der Entwicklung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz eine wesentliche Rolle (Jehle, 2008).

Vitamin D-Mangel führt zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse und Erhöhung des PTH mit den durch dieses Hormon bedingten (Neben)Wirkungen (Dusso, 2003). Die renale Osteopathie bzw. die renale Osteodystrophie (RO) ist die Folge der komplexen Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischer Niereninsuffizienz. Bereits ab Stadium 2 der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Calcitriolbildung durch die Zunahme des renalen Gewebeverlustes. Die verminderte renale Ausscheidung führt zur Hyperphosphatämie. Die Hyperphosphatämie hemmt zusätzlich die Aktivierung der 1α -Hydroxylase. Durch den Calcitriolmangel kommt es zur verminderten Calciumresorption in der Niere und im Darm. Sowohl die Hypocalciämie als auch die Hyperphosphatämie führen unabhängig voneinander zur PTH-Sekretion. Es führt zum sekundären (renalen) Hyperparathyreoidismus mit Gefäß- und Weichteilverkalkungen. In den letzten Jahren hat das Interesse an dem Zusammenhang zwischen renaler Osteopathie und kardiovaskulärer Kalzifizierung an Bedeutung gewonnen. Die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen (London et al., 2003).

Eine vermehrte Synthese des phosphaturisch wirkenden „fibroblast growth factor“ (FGF)-23 im Knochen fördert die renale Phosphatausscheidung. Über zwei weitere Mechanismen erhöht FGF 23 indirekt die renale Phosphatausscheidung. Das sind die Stimulation von Parathormonsynthese und die Verminderung von Calcitriolsynthese durch die Hemmung der 1α -Hydroxylase. Nach neueren Erkenntnissen ist der Calcitriolmangel in den frühen Phasen der chronischen Niereninsuffizienz mehr auf die suppressive Wirkung von FGF-23 zurückzuführen als auf die verminderte renale Synthese (Weltmore et al., 2011).

Die Nebenschilddrüse sezerniert initial vermehrt PTH und reagiert mit diffuser Hyperplasie der Hauptzellen. Bei einem langen Bestehen der Hyperplasie und abhängig vom PTH kommt es zu einem knotigen Umbau der Nebenschilddrüse. Sie weisen eine geringere Dichte an Vitamin D-Rezeptoren (VDR) und „calcium sensing“-Rezeptoren (CaR) auf und zeigen ein höheres Proliferationspotential. Der CaR ist das Bindeglied zwischen der Kalziumkonzentration und PTH. Eine Stimulation des CaR bremst die Bildung und Ausschüttung von PTH. Die Strukturveränderungen der Nebenschilddrüsen beginnen als polyklonale Hyperplasie. Die Zellen mit der geringeren VDR- und CaR-Dichte proliferieren monoklonal und führen zur Ausbildung von Knoten mit einer multinodalen Hyperplasie. Es kann auch zur Proliferation einzelner Klone kommen und Solitärknoten entstehen. Diese können autonom arbeiten und letztlich zu einem tertiären Hyperparathyreoidismus führen (Jehle, 2008).

Die renale Osteodystrophie fasst eine sehr breit gefächerte Gruppe von Erkrankungssubtypen hinsichtlich der Knochenstoffwechselstörung zusammen. Dazu gehören einerseits high-turnover Formen bis zur Osteitis fibrosa, andererseits low-turnover Formen wie adyname Osteopathie oder Osteomalazie. Allen RO-Unterformen gemeinsam ist das mögliche Auftreten von Knochenschmerzen und ein erhöhtes Frakturrisiko. Die DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)-Daten zeigten bei 12 000 Dialysepatienten die hohen Frakturzahlen: ein drei- bis vierfach erhöhtes Frakturrisiko bei Dialysepatienten verglichen zu altersentsprechenden Nierengesunden. Das relative Todesrisiko verdoppelt sich nach einer Hüftfraktur bei Dialysepatienten und die mittlere Überlebenszeit verkürzt sich auf 289 Tage verglichen zu 714 Tagen bei Patienten ohne Fraktur (Brandenburg et al., 2007).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus beeinflusst wesentlich die Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Das PTH erhöht den Blutdruck durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration in den glatten Gefäßmuskelzellen, bewirkt eine Zunahme der Ventrikelmasse durch Hypertrophie der Kardiomyozyten und interstitielle Fibrose, die die diastolische Dysfunktion und Arrhythmie verursacht. Der erhöhte PTH-Spiegel ist ein Risikofaktor für die Entwicklung der Atherosklerose durch intrazelluläre Kalziumakkumulation oder durch Kalziumphosphateinlagerungen in der Gefäßwand (Stephen et al., 1999).

Studiendaten belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten PTH und Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten (Young et al., 2004; Slinin et al., 2005; Kalantar-Zadeh et al., 2006;

Melamed et al., 2006; Tentori et al., 2007). Eine Erhöhung von PTH > 480 pg/ml hatte eine signifikante Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität der Dialysepatienten (Slinin et al., 2005). Bei PTH besteht die reverse Epidemiologie, d.h., dass ein erhöhtes Risiko sowohl bei erhöhtem und als auch bei erniedrigtem Wert besteht. Bei dieser U-förmigen Beziehung zwischen PTH und Mortalitätsrisiko scheint der Einfluss der niedrigen PTH-Werte (< 150 pg/ml) auf die Mortalität deutlich stärker zu sein als der Einfluss der mäßig bis stark erhöhten PTH-Werte (> 600 pg/ml) (Pupim et al., 2004; Kalantar-Zadeh et al., 2006; Floege et al., 2008; Fernández-Martín et al., 2015).

Seit 2003 empfiehlt K/DOQI (Kidney Dialysis Outcome Quality Improvement) der NKF den PTH-Spiegel zwischen 150 - 300 pg/ml zu halten (NKF 2003). Die neueren KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)-Leitlinien sind weniger spezifisch und empfehlen, das PTH auf Werte zwischen dem 2- und 9-fachen des Normwertes für Gesunde einzustellen (KDIGO, 2009).

1.2.3 Inflammation

C-reaktives Protein (CRP) wird in der Leber synthetisiert. Es ist ein Peptid aus 206 Aminosäuren. Als Akut-Phase-Protein steigt CRP bei akuten Infektionen und Schädigungen des Gewebes innerhalb von 4 bis 8 Stunden. (Pepys et al., 2003). Ein erhöhtes CRP ist ein signifikanter Risikoparameter für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung (Grau et al., 1998; Liuzzo et al., 1994; Ridker et al., 2000). Von Meier et al. wurde über einen Anstieg der Wahrscheinlichkeit eines akuten Myokardinfarktes innerhalb von zwei Wochen nach einer respiratorischen Infektion in der Allgemeinbevölkerung berichtet (Meier et al., 1992).

Bereits in den frühen Stadien der Niereninsuffizienz zeigen die Patienten eine chronische Inflammation (Stenvinkel et al., 1999; Carrero et al., 2010). Mehr als 30% aller Dialysepatienten haben ein konstant erhöhtes CRP (Yeun et al., 2000). Die genaue Ursache für die hochregulierten Entzündungsparameter ist nicht klar. Mit zunehmender Einschränkung der exkretorischen Funktion werden weniger Zytokine und Mediatoren ausgeschieden. Die Folge ist ein erhöhter Plasmaspiegel immunologisch aktiver Proteine, die auf das Immunsystem aktivierend oder hemmend wirken. Mit Auswirkung der urämischen Toxine noch zusätzlich auf verschiedene Komponenten des Immunsystems entsteht dann eine Störung des Immunsystems (Stenvinkel et al., 2005). Die Inflammation bei Dialysepatienten korreliert mit der Gefäßverkalkung (Stenvinkel et al., 2002).

Die Zusammenhänge zwischen Malnutrition und chronischer Inflammation werden als gegenseitige Genese diskutiert. Ein erniedrigtes Albumin ist nicht nur durch Malnutrition bedingt, es tritt auch bei einer CRP-Erhöhung auf (Bergstrom et al., 1995).

Die extrakorporale Dialysebehandlung beinhaltet einen wiederkehrenden Kontakt zwischen Blut und den Fremdoberflächen, wie das Dialysesystem mit Dialysemembran, Dialyseudeln und Dialysat. Die Interaktionen haben Einfluss auf Makrophagen-, Zytokin- und Komplementaktivierung (Kaizu et al.,

1998; Carrero et al., 2010). Die Reaktion des Immunsystems ist nicht nur bei zellulosebasierten Membranen, auch bei modernen synthetischen Membranen nachweisbar (Girndt et al., 1999).

Studiendaten belegen den Zusammenhang zwischen Infektionen und Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten (Bergstrom et al., 1995; Zimmermann et al., 1999; Bazeley et al., 2011). Die CRP-Höhe korreliert mit dem Mortalitätsrisiko der Dialysepatienten (Iseki et al., 1999). Das bereits erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhöht sich durch Infektionen bei Dialysepatienten (Iseki et al., 1996; Dalrymple et al., 2011).

Infektionskomplikationen sind nach kardiovaskulärer Mortalität die zweithäufigste Todesursache für die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Weiterhin sind sie die häufigste Ursache für die Hospitalisierung chronisch nierenkranker Patienten (Tonelli et al., 2006). Mailloux et al. berichten über den Anteil der Mortalitätsrate von 36% an Infektionskomplikationen bei Dialysepatienten (Mailloux et al., 1991).

1.2.4 Gefäßzugang für die Hämodialyse

Für eine adäquate Hämodialysebehandlung ist ein Gefäßzugang mit ausreichendem Blutfluss unentbehrlich. Der erforderliche Blutfluss von 250 - 400 ml/min kann über eine native Armvene nicht gewährleistet werden. Für eine dauerhafte Dialysebehandlung wird eine Verbindung zwischen einer Armarterie und einer Vene als arterio-venösen Shunt (avShunt) chirurgisch angelegt. Wenn aufgrund der schlechten Gefäßverhältnisse die native Gefäßverbindung nicht möglich ist, werden Kunststoffinterponate aus Polytetrafluorethylen (PTFE) zwischen einer Arterie und Vene implantiert (Krönung et al., 2011). Als Gefäßzugang der dritten Wahl kommen getunnelte zentralvenöse Katheter bei wenigen Indikationen in Einsatz. Im Falle einer akuten Dialyseindikation bei Fehlen eines avShuntes ist der zentralvenöse Katheter unumgänglich. Als Risiken für die fehlende Shuntmöglichkeit kommen schlechte Gefäßsituationen bei Diabetes und peripherer arterieller Durchblutungsstörung, das Alter und eine schlechte Prognose der Patienten wie zum Beispiel bei einem disseminierten Karzinom in Frage. Auch bei einer schweren Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von unter 25 - 30% oder bei einer kurzfristigen Hämodialysedauer zur Überbrückung einer geplanten Lebendspende-Transplantation werden die permanenten Zentralvenenkatheter implantiert (Hollenbeck, 2007).

Laut European Best Practice Guidelines sind native arteriovenöse Fisteln (avFistel) den Protheseshunts vorzuziehen und Protheseshunts den Kathetern (Tordoir et al., 2007). Die Art des Gefäßzuges beeinflusst entscheidend die Prognose der Dialysepatienten. Die Grundlage für eine effektive Hämodialysebehandlung ist ein ausreichender Blutfluss des Gefäßzuges.

Die häufigsten Komplikationen der Zugänge sind Verschlüsse, Stenosen und Infektionen. Die primären Offenheitsraten bei nativen avShunts liegen nach 1 bzw. 2 Jahren bei 90 bzw. 85% und bei Pro-

thesenshunts bei 60 bzw. 40% (Hodges et al., 1997). Die Frequenz der Verschlüsse pro Patientenjahr beträgt bei avShunts 0,2 und bei Prothesenshunt 0,8 - 1 (Rooijens et al., 2004).

Obwohl der avShunt als Dialysezugang bevorzugt werden soll, ist die Dialysebehandlung über einen zentralvenösen Katheter häufig. Die DOPPS-Daten zeigen, dass in Amerika 60% der inzidenten Patienten über einen zentralen Venenkatheter dialysiert werden, wohingegen dieser Anteil in Europa bei 31% liegt (Pisoni et al., 2002).

Durch die Verletzung der Hautbarriere haben die zentralvenösen Katheter ein 10- bis 20-fach erhöhtes Bakteriämierisiko als native avFisteln (Vascular Access Working Group, 2006). Das Mortalitätsrisiko erhöht sich bei Patienten mit zentralem Venenkatheter um das 2- bis 3-fache (Polkinghorne et al., 2004). Wasse et al. berichteten, dass zentralvenöse Katheter im Vergleich zum avShunt die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Wasse et al., 2008).

Infektionskomplikationen sind nach kardiovaskulärer Mortalität die zweithäufigste Todesursache für die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Weiterhin sind sie die häufigste Ursache für die Hospitalisierung chronisch nierenkranker Patienten (Tonelli et al., 2006). Das bereits erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhöht sich durch Infektionen bei Dialysepatienten (Iseki et al., 1996; Dalrymple et al., 2011).

Etwa 50 - 60% aller Infektionen des Gefäßzuganges der Hämodialysepatienten sind durch *Staphylococcus aureus* verursacht, dies ist somit der häufigste Erreger von Infektionen bei diesen Patienten (Rojas et al., 2013). Trotz der Bemühungen zur Verringerung von Bakteriämierisiken bei getunnelten zentralvenösen Dialysekathetern durch die Verbesserung der Hygiene (Beathard et al., 2003) und Verwendung von antibiotika- (Allon et al., 2008; James et al., 2008), citrat- (Weijmer et al., 2005), Traulodin- (Betjes et al., 2004) und thrombolytikumhaltigen (Hemmelgarn et al., 2011) Locklösungen bleibt eine hohe Rate an Bakteriämie, Sepsis und Katheterkomplikationen bestehen. Der mit Abstand beste Zugang zur Hämodialyse ist die native avFistel. Mit ihr werden einheitlich in allen Nationen über die geringsten Mortalitäts- und Infektionsraten berichtet (Hollenbeck, 2007).

1.2.5 Ernährungsstatus bei Niereninsuffizienz

Die Malnutrition (Mangelernährung) ist bei den Dialysepatienten ein häufiges Phänomen und mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Brown et al., 2003). Bei 5 - 10% der dialysepflichtigen Patienten wurde eine schwere und bei 30% eine leichte bis moderate Mangelernährung klinisch nachgewiesen (Kopple et al., 1994).

Die ernährungsbedingte Eiweiß-, Nährstoff- und Energiemangelsituation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird mit verschiedenen Begriffen definiert, wie Protein-Energy-Malnutrition, urämische Malnutrition und Kachexie, Malnutrition-Inflammation-Atherosklerosis-Syndrom und Protein-Energy-Wasting. Laut der International Society of renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) soll ausschließlich der Begriff Protein-Energy-Wasting (PEW) benutzt werden (Fouque et al., 2008).

Das Syndrom beschreibt ernährungsbedingte und katabole Veränderungen, die mit der Nierenfunktionsabnahme auftreten und während der Dialysebehandlung anhalten, oder sich sogar verstärken. Die zum Syndrom gehörende Unterernährung, Muskelabbau und Entzündung erhöhen die Morbidität und Mortalität der Patienten (Markmann et al., 1989; Fouque et al., 2008).

Zu den Ursachen gehören bei diesem komplexen Geschehen außer verminderter Nahrungsaufnahme ebenfalls Absorptionsstörung, konsumierende Grunderkrankung und gesteigerter Energiebedarf. Bei chronischer Niereninsuffizienz spielen nicht nur die ungenügende Nahrungsaufnahme und die daraus resultierende Unterernährung eine Rolle, sondern auch die Urämie und deren Begleit- und Folgeerkrankungen wie sekundärer Hyperparathyreoidismus, metabolische Azidose, renale Anämie, chronische Inflammation und endokrine Veränderungen sind von erheblicher Bedeutung (Koppie et al., 2000; Stenvinkel et al., 2005b). Nicht zuletzt tragen soziale und gesellschaftliche Gründe wie Berufsunfähigkeit, Armut, Isolation und zunehmende Unselbständigkeit zum PEW bei (Ferry et al., 2005). Die Prävalenz und die Inzidenz von PEW steigen mit Dauer und Fortschreiten der Niereninsuffizienz an, bei Männern ist das Auftreten häufiger als bei Frauen (Carrero et al., 2007b).

Die Prävalenz von PEW ist sehr variierend (16 bis 70%) und betrifft alle Altersklassen, jedoch häufiger ältere Menschen und chronisch Kranke (Marckmann et al., 1988; Rocco et al., 2002; Norman et al., 2005). Die altersbedingten Faktoren sind verringerte Nahrungszufuhr, verschlechterter Zahnstatus, daraus resultierende Gebiss- und Kauprobleme, sowie erschwerter Muskelaufbau. Zu den zusätzlichen Mechanismen, die zur Malnutrition führen, gehören Insulinresistenz und oxidativer Stress (D'Apolito et al., 2010). Mehrere Faktoren fördern oxidativen Stress durch Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Sie induzieren in der Niere inflammatorische Zytokine, Angiotensin II, Toll-like-Rezeptoren, Arachidonsäure, Bradykinin, Thrombin, Wachstumsfaktoren und mechanischen Druck (Morena et al., 2005). Der chronische Entzündungszustand bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz beeinflusst Arteriosklerose, kardiovaskuläre Mortalität und PEW.

Die Faktoren, die zum sogenannten „uremic inflammatory status“ führen, sind proinflammatorische Zytokine, wie IL-1, IL-6 und TNF- α . Sie induzieren Dyslipidämie, Azidose, verminderte Albuminsynthese, Anorexie und Kachexie. Bei Dialysepflichtigkeit hat die Membran-Blut-Interaktion einen Einfluss auf Makrophagen-, Zytokin- und Komplementaktivierung. Weiterhin ist die Ausscheidungsfunktion von Zytokinen, Glykosilerungsendprodukten und Endotoxinen vermindert (Kaizu et al., 1998; Carrero et al., 2010). Es kommt zu einem Mangel an muskelanabolen Peptiden, wie Schilddrüsenhormon (Carrero et al., 2007a), Wachstumshormon (Gupta et al., 2011) und Testosteron (Iglesias et al., 2012). Außerdem gehören auch unreine Dialysatlösungen und durch Volumenbelastung induzierte Endotoxinfreisetzung aus dem Darm zu den Ursachen des uremic inflammatory status. In den fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz erforderliche diätetische Restriktionen beeinflussen die

angemessene Nährstoffzufuhr nachteilig, was eine intensive Beratung zu einer alternativen Nahrungsauswahl unumgänglich macht.

Bei Dialysepatienten ist die inadäquate Dialyse eine der wichtigen Ursachen für PEW. Die Intensität einer Dialysebehandlung wird mittels des Harnstoff-Kinetik-Modells (Kt/V) gemessen. Eine Dialyседosiserhöhung beeinflusst positiv das Serumalbumin, vermutlich durch die Steigerung von Appetit und Nahrungsaufnahme (Ikizler et al., 1994; Lindsay et al., 1992).

Anhand des Kt/V wird die protein catabolic rate als Versorgungsmarker mit Proteinen bestimmt (Stiller und Mann, 1997). Als diagnostische Laborparameter dienen Serumproteine wie Albumin, Transferin und Präalbumin (Friedmann et al., 2010).

Auch die Eiweißverluste durch die Blutuntersuchungen und durch die nicht optimale Blutrückgabe nach Dialyseende muss man bedenken. Der Verlust von wasserlöslichen Vitaminen und Nährstoffen, wie Aminosäure, Albumin und Glukose bei Dialysen mittels High-Flux-Membranen ist bekannt (Bergstrom, 1995b).

Eine Reihe von klinischen, technischen und laborchemischen Untersuchungen hat sich zur Beurteilung des Ernährungsstatus etabliert.

Das Subjective Global Assesment (SGA) ist eine klinische Methode zur Einschätzung des Ernährungszustandes des Patienten. Es ist klinisch einfach zu bestimmen und wissenschaftlich anerkannt (Norman et al., 2005; Campbell et al., 2007; Steiber et al., 2007). Bei der SGA-Score wird der Ernährungszustand durch Anamnese und körperliche Untersuchung beurteilt. Die Anamnese erfasst die Gewichtsveränderung, die Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und die Grunderkrankung. Die Patienten werden nach den Daten in gut ernährte, mäßig mangelernährte bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung und schwer mangelernährte Patienten unterteilt. Für Dialysepatienten wurde der SGA-Score um einige Laborparameter wie Proteine im Serum und die Einflussgrößen der Dialysequalität erweitert (Kalantar-Zadeh et al., 2004).

Als Grundlage für BROCA- und Body-Mass-Index (BMI)-Berechnung dient die Bestimmung des Körpergewichtes und der Körpergröße. Sie dienen zur groben Einschätzung des Normalgewichtes. Der BMI ist die Körpermasse für die Körpergröße adjustiert.

Nach den Richtlinien der World Health Organisation (WHO) werden für BMI < 18,5 kg/m² ein Unter-, für BMI 18,5 - 25 kg/m² ein Normal- und für BMI 25 - 30 kg/m² ein Übergewicht zugeordnet. Für Adipositas Typ I gilt ein BMI 30 - 35 kg/m², für Typ II BMI 35 - 40 kg/m² und für Typ III BMI > 40 kg/m² (Schauder et al., 2003).

Als weitere anthropometrische Methode wird die Hautfaltendicke an bestimmten Stellen (M. biceps, M. triceps, infrascapular und suprailiacal) mittels eines Kalipers gemessen. Die Werte werden dann in einem Normogramm eingesetzt und abhängig vom Alter und Geschlecht wird die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM) abgeleitet. Daraus resultiert sich das Körperwasser (Pace et al., 1945). Außerdem werden Umfangsmessungen vom Bauch, Hüfte, Oberarm und Waden zur Einschätzung des Fettanteils durchgeführt.

Als technische Methode zur Beurteilung des Ernährungszustandes bewährte sich die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (Fischer und Lembcke, 1991; Stall et al., 1995). Dies beruht darauf, dass Gewebe und Flüssigkeiten des Organismus elektrische Ströme unterschiedlich weiterleiten. Die Körperkompartimente werden mittels eines monofrequenten Stromes oder mittels von Wechselströmen mehrerer Frequenzen bestimmt. Es werden das Gesamtkörperwasser, die fettfreie Masse (lean body mass, LBM), die Körperzellmasse (body cell mass, BCM) und die extrazelluläre Masse (extra-cellular mass, ECM) bestimmt. Weitere Methoden zur Bestimmung des Ernährungsstatus sind die Neutronen-Aktivierungs-analyse, die Densiometrie, die duale Röntgenenergie-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) und die Gesamtkörper-Kaliummessung. Sie sind entweder apparativ aufwendig oder von der Strahlenbelastung her für einen Einsatz in der Routineuntersuchung nicht geeignet. Für eine Validierung der BIA-Messung wurden diese Untersuchungen zu Nutze gemacht.

1.2.6 BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) ist der am einfachsten zu bestimmende Parameter zur Beurteilung des Körpergewichtes und errechnet sich aus dem Quotienten des Körpergewichtes und der quadrierten Körpergröße in kg/m^2 . Der Nachteil vom BMI ist, dass keine Aussage über den Anteil von Körperbestandteilen, wie Flüssigkeitsmenge, Muskel- und Fettmasse, möglich ist.

Nach den Richtlinien der World Health Organisation (WHO) werden für BMI $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ Unter-, $18,5 - 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ Normal- und BMI $25 - 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ Übergewicht zugeordnet. Für Adipositas Typ I gilt ein BMI $30 - 35 \text{ kg}/\text{m}^2$, für Typ II BMI $35 - 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ und für Typ III BMI $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Schauder et al., 2003).

In der Allgemeinbevölkerung ist das Übergewicht ein signifikanter kardiovaskulärer Risikofaktor (Must et al., 1999). Bei Dialysepatienten zeigen die Assoziationsstudien genau das Gegenteil. Es besteht eine inverse Beziehung zur Mortalität, ein hoher BMI ist mit einem besseren Überleben verknüpft (Lowrie et al., 2002; Port et al., 2002; Kalantar-Zadeh, 2003; Kakiya et al., 2006; Jialin et al., 2012).

Peritonealdialysepatienten mit BMI $> 27,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ hatten unabhängig von der Dialysedosis und dem kardiovaskulären Risiko eine doppelt so lange Überlebensrate als die Peritonealdialysepatienten mit einem normalen BMI (Johnson et al., 2000).

Fleischman et al. fanden bei Hämodialysepatienten mit einem BMI $> 27,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ eine Reduzierung der Mortalitätsrate, pro Anstieg um eine BMI-Einheit um 30 %. Ein niedriger BMI erhöhte das Risiko für

Hospitalisierung und Mortalität (Fleischman et al., 1999). Als Ursache werden größere Energiereserven im Fettspeicher bei übergewichtigen Dialysepatienten vermutet, die für die körpereigene Abwehr bei Inflammation oder Infektion zu Nutze kämen (Hakim und Lowrie, 1999). Die DOPPS-Studiendaten bestätigen die Korrelation des niedrigen BMI mit dem Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten (Leavey et al., 2001).

Fouque et al. empfehlen bei Dialysepatienten die Aufmerksamkeit auf ein Protein-Energy-Wasting bereits ab BMI < 23 kg/m², d.h. nach WHO-Klassifikation bereits im oberen Normalgewichtsbereich (Fouque et al., 2008).

Eine Differenzierung zwischen Fett- und Muskelmasse, über die der BMI nichts aussagt, wurde von Beddhu et al. untersucht. Die gut ernährten Patienten mit hoher Muskelmasse und niedriger Fettmasse haben die niedrigste Mortalität an der Dialyse, mangelernährte Patienten mit niedriger Muskelmasse und niedriger Fettmasse haben das höchste Mortalitätsrisiko. Patienten mit nur hoher Fettmasse hatten einen höheren CRP-Spiegel als Patienten mit höherer Muskelmasse, dementsprechend eine schlechtere Überlebensrate (Beddhu et al., 2003).

1.2.7 Albumin

Albumin hat eine Molekülmasse von etwa 69.000 Da und besteht aus 584 bis 590 Aminosäuren. Der Albuminanteil im Serum beträgt mehr als die Hälfte des Gesamtproteins und ist entscheidend für den kolloidosmotischen Druck. Die Synthese erfolgt in der Leber (Whicher et al., 1987).

Studiendaten belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem niedrigen Serumalbumin und der Mortalität der Dialysepatienten (Lowrie et al., 1990; Isek et al., 1993; Owen et al., 1993; Avram et al., 1995; Phelan et al., 2008). Die erhöhte Mortalität bei Hypoalbuminämie konnte durch die Zunahme der vaskulären Ereignisse erklärt werden (Cooper et al., 2004).

Die verminderte Synthese von Albumin ist nicht nur bei Malnutrition, sondern auch bei CRP-Anstieg (Bergstrom et al., 1995a) und Azidose (Ballmer et al., 1995) bekannt.

Eine Dialysedosiserhöhung beeinflusst positiv das Serumalbumin, vermutlich durch die Steigerung von Appetit und Nahrungsaufnahme (Lindsay et al., 1992; Ikizler et al., 1994). Durch die Reduzierung der chronischen Inflammation mittels des Wechsels der Zellulosemembran auf die synthetische Membran stieg das Serumalbumin an (Tayeb et al., 2000).

1.2.8 Renale Restfunktion

Der Verlust der residualen Nierenfunktion ist eine signifikante Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Dass die Patienten mit der besseren renalen Residualfunktion ein geringeres Mortalitätsrisiko haben, ist schon länger bei Peritonealdialysepatienten bekannt (Rocco et al., 2000; Szeto et al., 2003) und inzwischen auch bei den Hämodialysepatienten belegt (Shemin et al., 2001; Wang et al., 2006).

Kardiovaskuläre Komplikationen sind eine der führenden Todesursachen bei dialysepflichtigen Patienten. Mit dem Verlust der renalen Restfunktion kommt es zunehmend zur schlechten Flüssigkeits- und Blutdruckkontrolle, das Risiko der linksventrikulären Hypertrophie (Wang et al., 2002) und vaskulären Kalzifikation (Chen et al., 2015) erhöht sich, sowie eine chronische Inflammation tritt auf (Chung et al., 2003).

Trotz der stark verminderten Nierenleistung bei Dialysepatienten beeinflussen der kontinuierliche Urinfluss und die kontinuierliche Entfernung der Urämietoxine beträchtlich den Hydratationszustand, Elektrolytbalance und die Ernährung (Termorshuizen et al., 2004).

Die anurischen Patienten haben zahlreiche metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen wie schwere Anämie, hohes Calcium-Phosphat-Produkt, häufigere Mangelernährung, Salz- und Flüssigkeitsretention und Inflammation. Das sind Risikofaktoren für vaskuläre und valvuläre Verkalkung, sowie kardiale Hypertrophie (Wang et al., 2005).

Die renale Restfunktion kann nicht durch mehr Dialyse ersetzt werden, weder bei Peritonealdialyse (Termorshuizen et al., 2003) noch bei Hämodialyse (Vilar et al., 2009).

Der Verlust der renalen Restfunktion ist an der Peritonealdialyse langsamer als an der Hämodialyse (Misra et al., 2001; Jansen et al., 2002). Die genaue Ursache ist nicht klar, diskutiert werden die intradialytischen Blutdruckschwankungen und die Nephrotoxizität durch die proinflammatorischen Mediatoren von extrakorporaler Zirkulation bei der Hämodialyse (Termorshuizen et al., 2003). Die Nutzung von synthetischen Dialysemembranen (Stannat et al., 1985) und ultrareiner Dialysatlösung (Schiffel et al., 2002) verzögert den Verlust der renalen Restfunktion an der Hämodialyse. Um hypotensive Episoden durch einen zu hohen Volumenentzug an der Hämodialyse zu vermeiden, sollte man eine hohe interdialytische Gewichtszunahme meiden und das Trockengewicht möglichst vor Eintritt der hypotensiven Werte hochsetzen (Lameire, 2005). Vor allem die ersten drei Monate nach Dialysebeginn scheinen wichtig zu sein, da durch Beginn der Dialysebehandlung der gesteigerte Appetit bedingt durch die Toxinentfernung zur Gewichtszunahme führt.

Außerdem müssen nephrotoxische Substanzen wie NSAR, Aminoglykoside, ionische Kontrastmittel und andere toxische Substanzen gemieden werden (Aspelin et al., 2003).

Der Einsatz von Diuretika erhöht die Flüssigkeits- und Salzausscheidung, hat aber keinen Einfluss auf den Erhalt der renalen Restfunktion (Medcalf et al., 2001; van Olden et al., 2003).

2 Zielsetzung

Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Vitamin D-Serumkonzentrationen und der Sterblichkeit von Dialysepatienten beruht in hohem Maße auf großen Untersuchungen aus Nordamerika (Wolf et al., 2007) oder auf Daten zu nicht dialysepflichtigen Patienten (Ravani et al., 2009). Es ist sehr gut bekannt, dass die nordamerikanische Bevölkerung nur begrenzt mit derjenigen in Europa vergleichbar

ist, insbesondere weisen Afroamerikaner eine höhere Vulnerabilität für Nierenkrankheiten und kardiovaskuläre Komplikationen auf (Bergmann et al., 1996). Auch wird die Dialysetherapie in USA deutlich anders durchgeführt als in Deutschland. Die COSMOS Studie (Fernandez-Martin et al., 2015) untersucht zwar europäische Patienten, betrachtet aber nicht gezielt die Vitamin D-Konzentrationen. Außerdem weisen die großen Untersuchungen zum Thema eine hohe Heterogenität ihrer Patienten auf, da diese in sehr vielen unterschiedlichen Dialysezentren behandelt wurden.

Die vorliegende Arbeit stellt daher die Frage, welche prognostische Bedeutung der Messung der Konzentrationen von Calcidiol (25(OH)-Vitamin D) und Calcitriol (1,25(OH)₂-Vitamin D) bei inzidenten deutschen Dialysepatienten eines einzelnen Zentrums mit homogenem Behandlungskonzepten zukommt. Dabei wurde ein längerer prognostischer Horizont als lediglich die 90-Tage Sterblichkeit der Wolf-Studie gewählt. Eine Stratifizierung der Patienten anhand des Jahres, in dem die Dialysebehandlung begonnen wurde, dient dabei zusätzlich der Abbildung eventueller zeitabhängiger Änderungen in der Therapie, die nicht von vornherein als wichtig für die Prognose erkennbar sind.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patientengruppen

Es wurden die Daten von 359 Patienten retrospektiv über 9 Jahre (2004 - 2012) ausgewertet. Für die Studie gescreent wurden alle Patienten, die wegen terminaler Niereninsuffizienz im Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) in Halle in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen wurden.

Erfasst wurden:

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Diabetesstatus
- nephrologische Betreuung
- Calcidiol und Calcitriol
- BMI
- Restausscheidung
- Gefäßzugang zur Dialyse
- Serumalbumin
- CRP
- PTH
- Todeszeitpunkt und -ursache.

Die klinischen Daten und Labordaten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in das ambulante Dialyseprogramm erhoben.

Einschlusskriterien für die Aufnahme der Patienten in die vorliegende Untersuchung waren:

(Abbildung 1):

- Hämodialysepatienten
- inzidente Patienten
- das Überleben konnte über drei Jahre ausgewertet werden
- die Patienten waren bis zu ihrem Tode oder bis zum Ende der Beobachtungszeit an der Hämodialysebehandlung

Von den 359 Patienten, die erstmals im KfH Zentrum Halle zur Dialysebehandlung vorstellig wurden, mussten 159 Patienten aufgrund der folgenden Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden:

- Peritonealdialysepatienten (14)
- keine inzidenten Patienten (72):
 - o vorher an der Hämodialysebehandlung gewesen (43)
 - o vorher nierentransplantiert gewesen (18)
 - o als infektiöse Patienten von anderen Zentren zur isolierten Hämodialysebehandlung überwiesen (11)
- nicht zu verfolgendes Drei-Jahres-Überleben bei Patienten, die das Zentrum verlassen haben (36)
- Ende der Hämodialysebehandlung vor Ende der Beobachtungszeit (21):
 - o Nierentransplantation innerhalb der Beobachtungszeit (10)
 - o Hämodialysebehandlung wurde ausgelassen (11)
- Labordaten nicht vollständig (16)

Abbildung 1 zeigt das Patientenflussdiagramm.

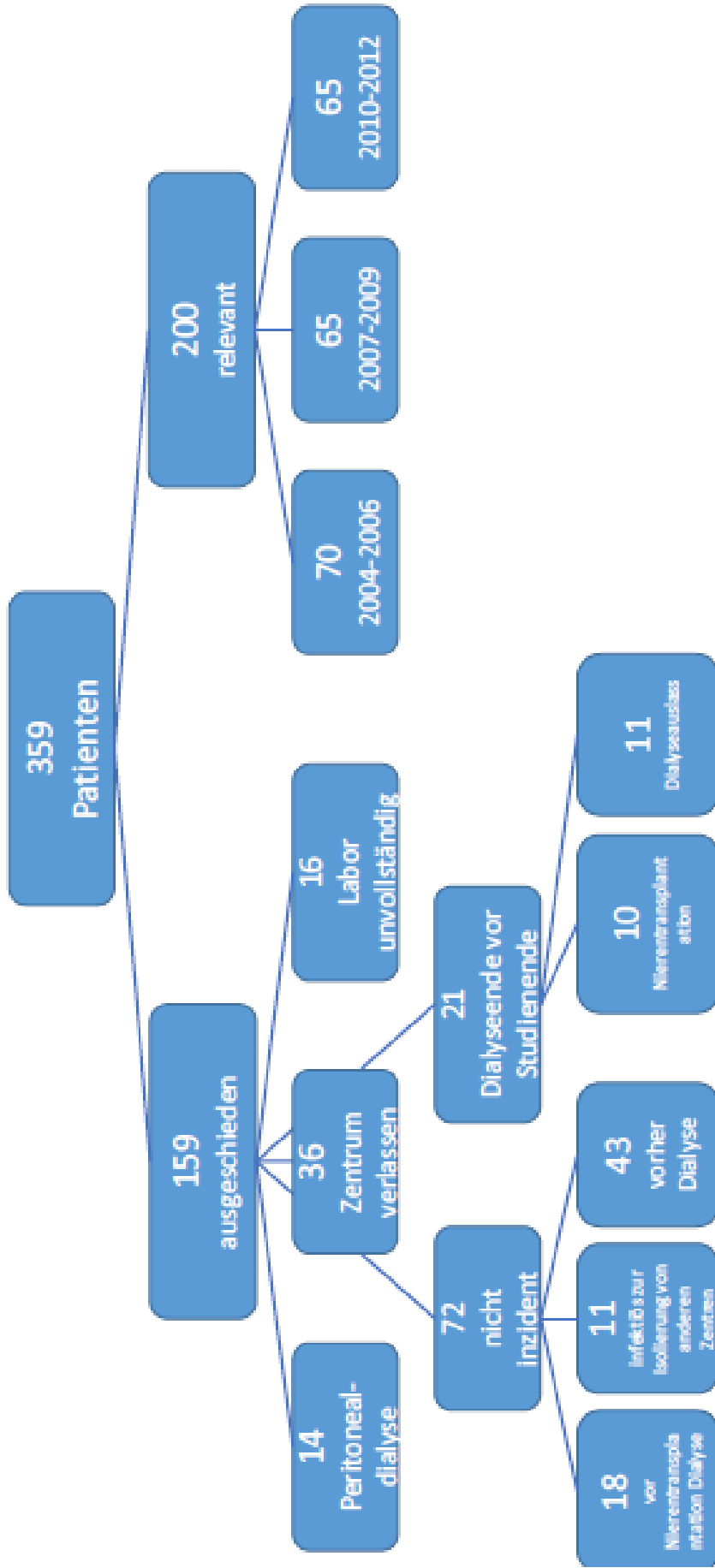


Abb. 1 : Patienterflussdiagramm

Das Gesamtkollektiv wurde in drei Jahreskohorten eingeteilt (Abbildung 1), um eine Aussage über eventuelle zeitabhängige Veränderungen treffen zu können. Die untersuchten 9 Jahre wurden jeweils in 3 Jahresscheiben aufgeteilt, die 1. Gruppe erfasste die Jahre von 2004 bis 2006, die 2. Gruppe von 2007 bis 2009 und die 3. Gruppe von 2010 bis 2012. In der 1. Gruppe wurden 70, in der 2. und in der 3. Gruppe wurden jeweils 65 Patienten rekrutiert.

Nur 28 Patienten (14 %) wurden vor der Einleitung der Dialysebehandlung den Nephrologen vorgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Aufteilung verzichtet.

Die Dialysebehandlungen wurden bei allen Patienten dreimal wöchentlich 4 - 5 Stunden mittels High-Flux-Biosynthese-Membranen durchgeführt. Die Membranen sind aus Polysulfon (Fresenius Medical Care in Bad Homburg) oder aus Polyamid (Gambro in Hechingen). Die Behandlungen wurden mit Fresenius Dialysemaschinen Typ 4008 oder Gambro Dialysemaschinen Typ AK 200S vorgenommen.

3.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte aus der elektronischen Krankenakte, die im Dialysezentrum für alle Patienten geführt wird. Es handelt sich um das System Dis Web, das einheitlich in allen KfH Zentren betrieben wird. Die Informationen zu jedem Patienten wurden in Excel-Tabellen übertragen und qualitativ sowie quantitativ ausgewertet. Die Todesursachen wurden von den betreuenden Ärzten angegeben, es wurden keine Obduktionen durchgeführt.

3.3 Laborwerte

Zur Bewertung der Laborparameter Calcidiol, Calcitriol, CRP, PTH und Albumin wurden jeweils die ersten Werte verwendet, die bei Einschluss des Patienten in das Dialyseprogramm des KfH Zentrums erhoben wurden. Diese Werte wurden jeweils vor einer Dialysesitzung, in der Regel vor der ersten Dialysesitzung bei dem jeweiligen Patienten, aus einer venösen Blutentnahme bestimmt. Die Laborparameter wurden nach den Standardmethoden im Labor Limbach, Heidelberg, bestimmt.

Referenzbereich:

Calcidiol (25(OH)-Vitamin D)	48,5 - 107 nmol/l
Calcitriol (1,25(OH) ₂ -Vitamin D)	25 - 87 ng/l
CRP	< 5 mg/l
PTH	1,6 - 6,9 pmol/l
Albumin	34 - 48 g/l

3.4 Restdiurese

Zur Bestimmung der Restdiurese wurden den Patienten Urinsammelbehälter zur Verfügung gestellt. Sie wurden instruiert, am Morgen des Sammeltages die erste Urinportion in die Toilette zu entleeren und danach für 24 Stunden allen Urin in den Sammelbehälter zu sammeln.

Die erste Morgenportion des Folgetages gehörte zum Sammelurin dazu. Für die hier vorliegende Auswertung wurde jeweils die Menge des in 24 Stunden gelassenen Urins bewertet. Die Bestimmung der Restdiurese erfolgte in den ersten zwei Wochen nach Beginn der chronischen Dialyse.

3.5 BMI

Die Patienten wurden im Dialysezentrum vor der Dialysesitzung mit einer geeichten Bodenwaage (Typ S20-2761, Hersteller Soekule, Inbetriebnahme am 30.03.04) gewogen. Darüber hinaus wurde die Körpergröße gemessen. Der Body-Mass-Index wurde nach Broca wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht} / \text{Größe}^2$$

3.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde das computergestützte Statistikprogramm SPSS (Version 23, IBM/SPSS 2015, Amonk, NY, USA) verwendet. Die Graphen und Tabellen wurden mit dem Programm Excel (Microsoft Windows, Version 2010) erstellt.

Der Mittel- und Medianwert, sowie die Standardabweichung vom jeweiligen Parameter wurden errechnet. Der Mittelwert ermittelt den Durchschnittswert der Parameter, während der Medianwert die Mitte der nach der Größe geordneten Werte angibt. Die Standardabweichung beurteilt die Streuung der Messwerte und wird aus der Differenz der einzelnen Werte zum Mittelwert ermittelt. Aus dem Vergleich von Mittelwert und Median können Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob ein Parameter einer Gauß-Verteilung folgt oder eher asymmetrisch verteilt ist.

Mittels Chi-Quadrat-Tests wurden die Überlebenshäufigkeiten verschiedener Parameter verglichen. Die Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit der untersuchten Parameter wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Log-rank (Mantel Cox)-Test ist ein Test, welcher die Überlebenswahrscheinlichkeit zweier Gruppen im Zeitverlauf miteinander vergleicht. Er geht davon aus, dass die Todesfälle in einer zufälligen Reihenfolge und unabhängig von der Gruppenzuordnung auftreten, ist dies nicht der Fall, dann wäre die Anzahl der Todesfälle signifikant unterschiedlich zu dem jeweiligen Erwartungswert. Dies wird mittels der Log-rank-Teststatistik ermittelt.

Die Signifikanz wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt. Die einfaktorische Varianzanalyse (Anova) wird dabei verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen zu erkennen. Mittels Cox-Regression wurde multivariat der lineare Zusammenhang zwischen den zu untersuchenden Parametern und der Überlebenszeit analysiert.

4 Ergebnisse

Der vorliegenden Arbeit liegt eine Untersuchung von 200 inzidenten Hämodialysepatienten vom Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) zur Grunde. Das Ziel der Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen ausgewählten klinischen und Laborparametern und das Drei-Jahresüberleben zu untersuchen und prädiktive Faktoren festzustellen. Die Parameter wurden zur Aufnahme in das chronische Dialyseprogramm erhoben.

4.1 Übersicht der Gesamtpopulation

Von der ethnischen Herkunft her sind 99,5 % der Patienten Kaukasier und eine Patientin ist afrikanischer Herkunft.

4.1.1 Altersstruktur

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs beträgt 68,6 (\pm 12,9) Jahre, das Minimum liegt bei 22, das Maximum bei 88 und das mediane Alter liegt bei 71 Jahren.

Tab.1: Übersicht der Altersverteilung in den Jahreskohorten

Jahreskohorten	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	70	26	88	67,9	70,0	13,68
2	65	28	87	68,9	71,0	12,51
3	65	22	88	69,0	71,0	12,5
alle	200	22	88	68,6	71,0	12,87

Die Altersverteilung in den drei Jahreskohorten (Tabelle 1) zeigt, dass die drei Jahreskohorten bezüglich des Durchschnitts- und Medianalters fast identisch sind.

Das Gesamtkollektiv wurde in drei Terzile eingeteilt, um die Daten vergleichen zu können.

Tabelle 2: Altersverteilung in den Terzilen

Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	69	22	65	54,78	57	10,65
2	66	66	75	70,61	71	2,84
3	65	76	88	81,26	80	3,74
insgesamt	200	22	88	68,61	71	12,88

Die graphische Darstellung zeigt den Mortalitätsunterschied zwischen den Terzilen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren (Abbildung 2).

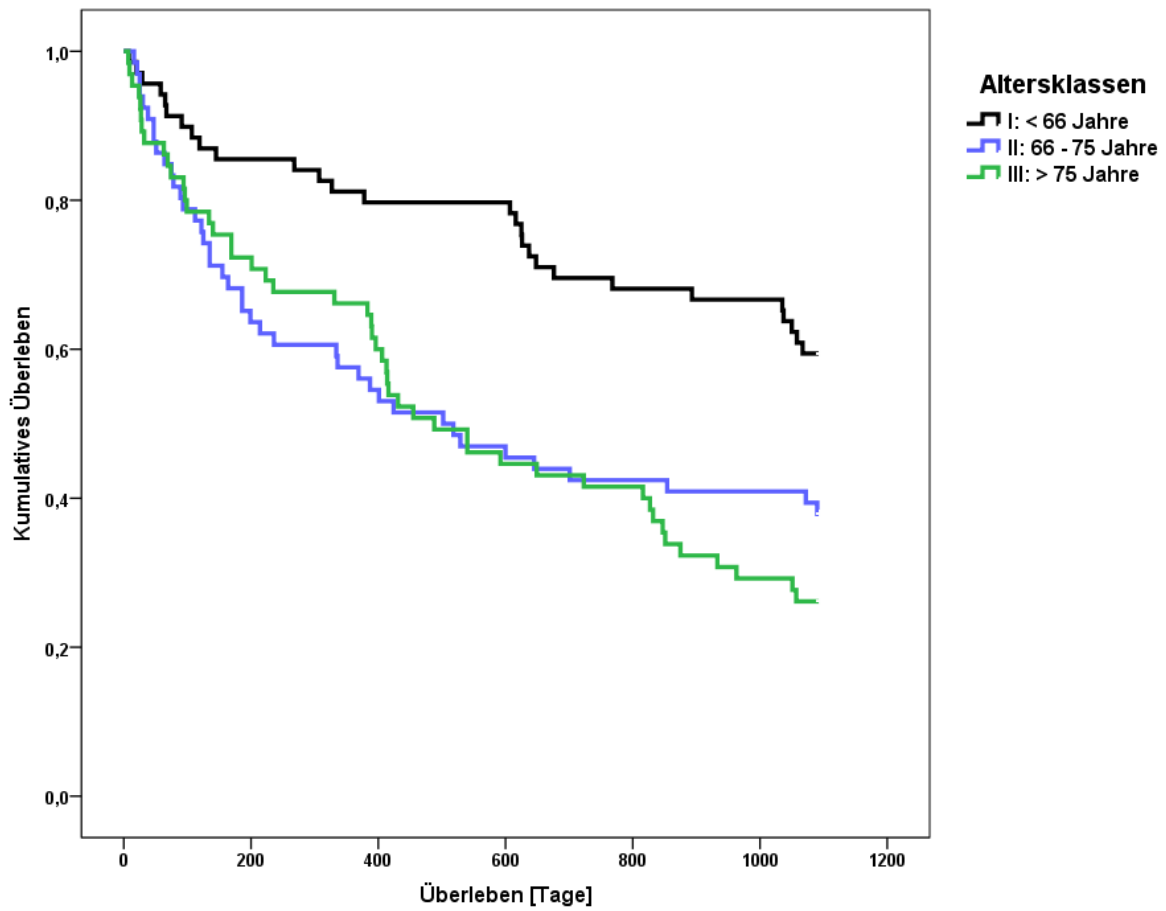


Abb. 2: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter.

Zwischen den Terzilen bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,000$).

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Der Anteil der Männer im Gesamtkollektiv liegt bei 59 % (118 Patienten) und der Anteil der Frauen bei 41 % (82 Patienten).

Die Verteilung der Geschlechter über die drei Jahreskohorten (Tabelle 3) zeigt eine steigende Tendenz bei den männlichen Patienten im Beobachtungszeitraum, statistisch signifikant $p < 0,05$.

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in den Jahreskohorten

Jahreskohorte	männlich	weiblich
1	47,1 %	52,9 %
2	61,5 %	38,5 %
3	69,2 %	30,8 %
Gesamt	59 %	41 %

Die Verteilung der verstorbenen Patienten in Geschlechter ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der Verstorbenen in Geschlechter

Geschlecht	% innerhalb vom Geschlecht	% innerhalb von Todesereignissen
männlich	56,8 %	57,3 %
weiblich	61,0 %	42,7 %

56,8 % der Männer lebten am Ende der Beobachtungszeit nicht mehr, hingegen verstarben 61 % der Frauen. Unter den verstorbenen Patienten waren 57,3 % Männer und 42,7 % Frauen (Tabelle 4). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit der Patienten ($p = 0,55$).

4.1.3 Grunderkrankung

Als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz (ESRD) nimmt Diabetes mellitus mit 40 % ($n = 80$) den größten Teil ein (Abbildung 3). An zweiter Stelle steht die vaskuläre Nephropathie mit einem Anteil von 25 % ($n = 50$), gefolgt von interstitieller Nephropathie mit einem Anteil von 9,5 % ($n = 19$). Als weitere Ursachen sind die Glomerulonephritis mit 7 % ($n = 14$) und andere mit 15 % ($n = 30$) (4 autosomal dominante polyzystische Nephropathie (ADPN), 3 Cyclosporinschäden nach einer Organtransplantation, 2 Amyloidose, 2 vesikourethraler Reflux usw.) zu nennen. Bei 3,5 % ($n = 7$) ist die zur Dialyse führende Erkrankung unbekannt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Differenzierung des Diabetes mellitus in Typ 1 und Typ 2 verzichtet.

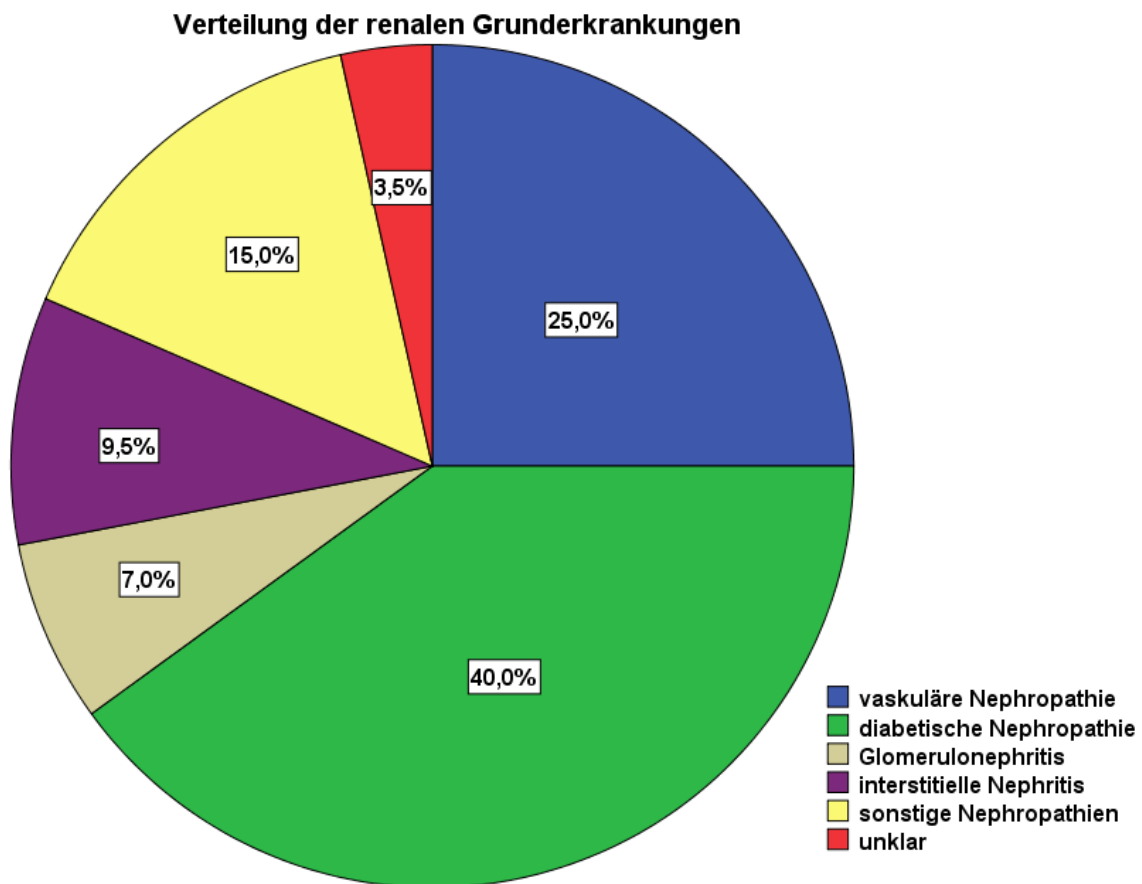


Abb. 3. Verteilung der Grunderkrankung

Die Verteilung der Grunderkrankung in den Jahreskohorten (Abbildung 4) zeigt eine Zunahme des Anteils der vaskulären Nephropathie von 15,7 % in der Gruppe 1 auf 35,4 % in der Gruppe 3. Außerdem ist eine sinkende Tendenz des Anteils an diabetischer Nephropathie von 50 % in der Gruppe 1, auf 29,2 % in der Gruppe 3 zu erkennen. Diese Veränderungen sind statistisch jedoch nicht signifikant $p > 0,05$ (0,166). Die Aufteilung der übrigen Erkrankungen ist in den Jahreskohorten ohne einen erkennbaren Trend.

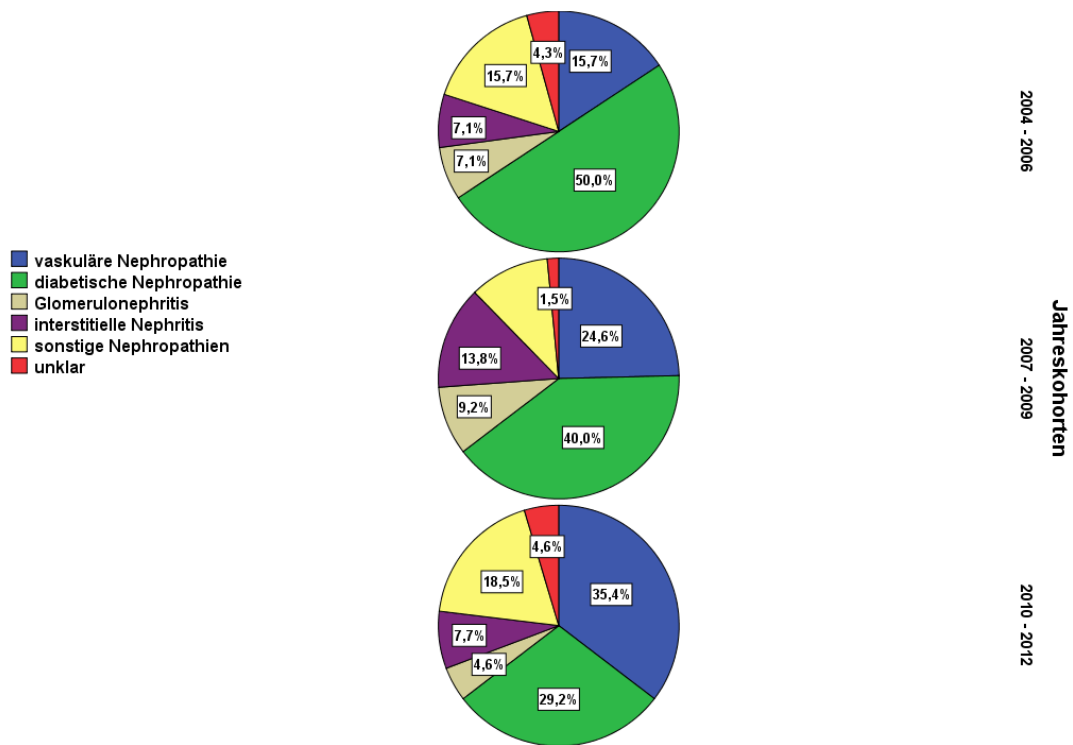


Abb. 4. Verteilung der Grunderkrankung in den Jahreskohorten

Der Anteil der Diabetiker in der Gesamtpopulation ist mit 54,5 % (109 Patienten) hoch. Da aber auch Patienten mit anderen renalen Grunderkrankungen als Nebendiagnose an einem Diabetes mellitus leiden, liegt der Anteil der diabetischen Patienten höher als der Anteil derjenigen, die aufgrund einer diabetischen Nephropathie dialysepflichtig geworden sind (40 % des Gesamtkollektives). Beim Vergleich der drei Jahreskohorten (Abbildung 5) ist ebenfalls wie bei der Grunderkrankung, eine tendenzielle Abnahme des Anteils diabetischer Patienten von 61,4 % in der ersten Jahreskohorte auf 46,2 % in der dritten Jahreskohorte zu erkennen, jedoch ohne Signifikanz $p > 0,05$ (0,202).

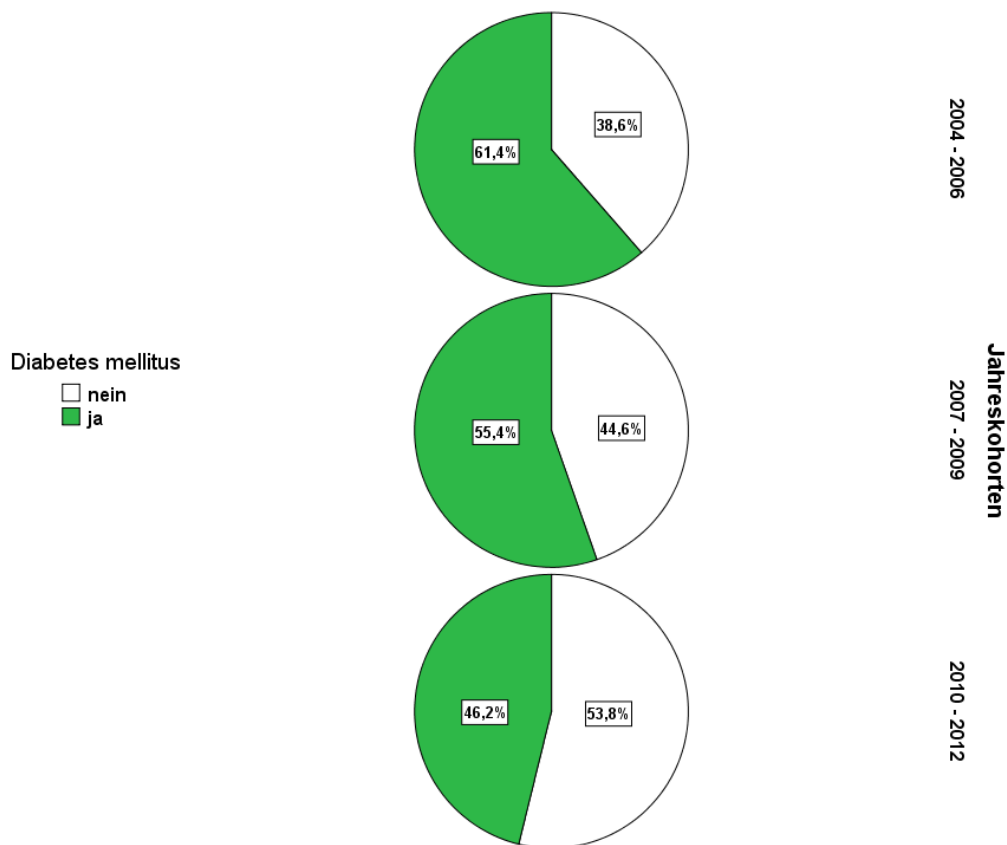


Abb. 5. Verteilung des Diabetes in den Jahreskohorten

4.2 Untersuchte Laborparameter

4.2.1 Albumin

In der Gesamtpopulation lag die Streubreite vom Serumalbuminwert zwischen 9 und 47 g/l (Mittelwert $34,36 \pm 6,2$, Median 35).

Tabelle 5: Albuminverteilung in den Terzilen

Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	68	9	32	27,57	29	4,68
2	68	33	37	35,28	35	1,43
3	64	38	47	40,58	39	2,58
insgesamt	200	9	47	34,36	35	6,21

Anhand der Serumalbuminwerte wurde das Gesamtkollektiv in 3 Gruppen (Terzile) eingeteilt: Der Albuminwert in der 1.Gruppe liegt zwischen 9 bis 32 g/l (Median 29) (68 Patienten), in der 2.Gruppe

zwischen 33 bis 37 g/l (Median 35) (ebenfalls 68 Patienten) und in der 3. Gruppe zwischen 38 bis 47 g/l (Median 39) (64 Patienten) (Tabelle 5).

Tabelle 6: Verteilung der Verstorbenen in den Albuminterzilen

Albumin-Terzile	1	2	3	Gesamt
Anzahl der Patienten	68	68	64	200
Anzahl der Verstorbenen innerhalb 3 Jahren	56 (47,8 %)	36 (30,8 %)	25 (21,4 %)	117 (100 %)

Tabelle 6 zeigt die Anzahl der verstorbenen Patienten in den aufgrund des Serumalbumins eingeteilten Terzilen. Die Sterblichkeit unterschied sich zwischen den Terzilen deutlich. Der Mortalitätsunterschied zwischen den drei Gruppen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren wird graphisch dargestellt (Abbildung 8).

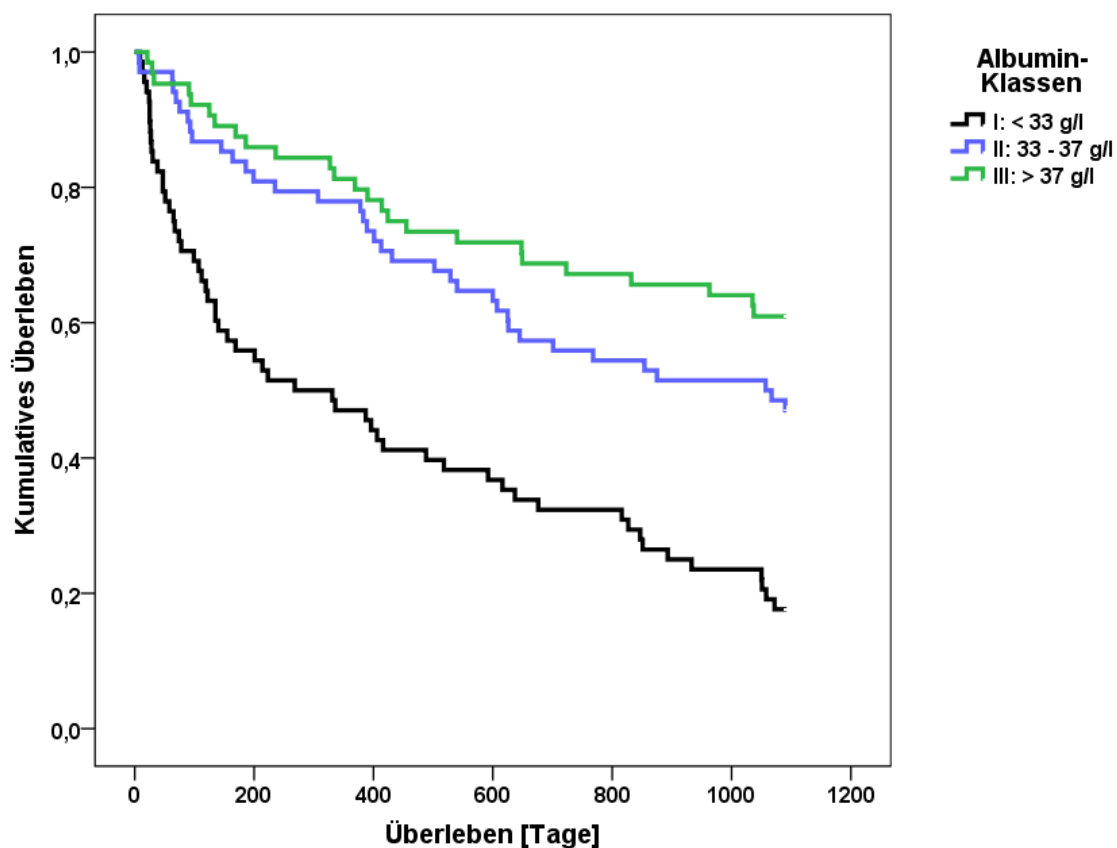


Abb. 8: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Albumin

Zwischen den Terzilen bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,000$).

4.2.2 CRP

Die CRP-Messwerte liegen in der Gesamtpopulation zwischen 0 bis 292 mg/l mit einem mittleren Wert von 29,8 (\pm 44,4) mg/l und einem Medianwert von 11,5 mg/l.

Auch für diesen Parameter erfolgte eine Einteilung in Terzile. Die erste Gruppe erfasste 67, die zweite und die dritte jeweils 66 Patienten. Der CRP-Spiegel lag in der Gruppe 1 zwischen 0 und 7 mg/l (Median 4,5), in der zweiten Gruppe zwischen 7,1 und 24,7 mg/l (Median 11,6) und in der dritten zwischen 25,5 und 292 mg/l (Median 55,15) (Tabelle 7).

Tabelle 7: CRP-Verteilung in den Terzilen

CRP-Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	67	0	7	4,0	4,5	1,9
2	66	7,1	24,7	13,4	11,6	5,2
3	67	25,5	292	72,3	55,15	56,5
insgesamt	200	0	292	29,8	11,5	44,4

Die Tabelle 8 zeigt die Verteilung der verstorbenen Patienten in den CRP-Terzilen.

Tabelle 8: Verteilung der Verstorbenen in den CRP-Terzilen

CRP-Terzile	1	2	3	gesamt
Anzahl der Patienten	67	66	67	200
Anzahl der Verstorbenen innerhalb 3 Jahren	29 (24,8 %)	39 (33,3 %)	49 (41,9 %)	117 (100 %)

Die graphische Darstellung zeigt das kumulative Überleben in den Terzilen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren (Abbildung 9).

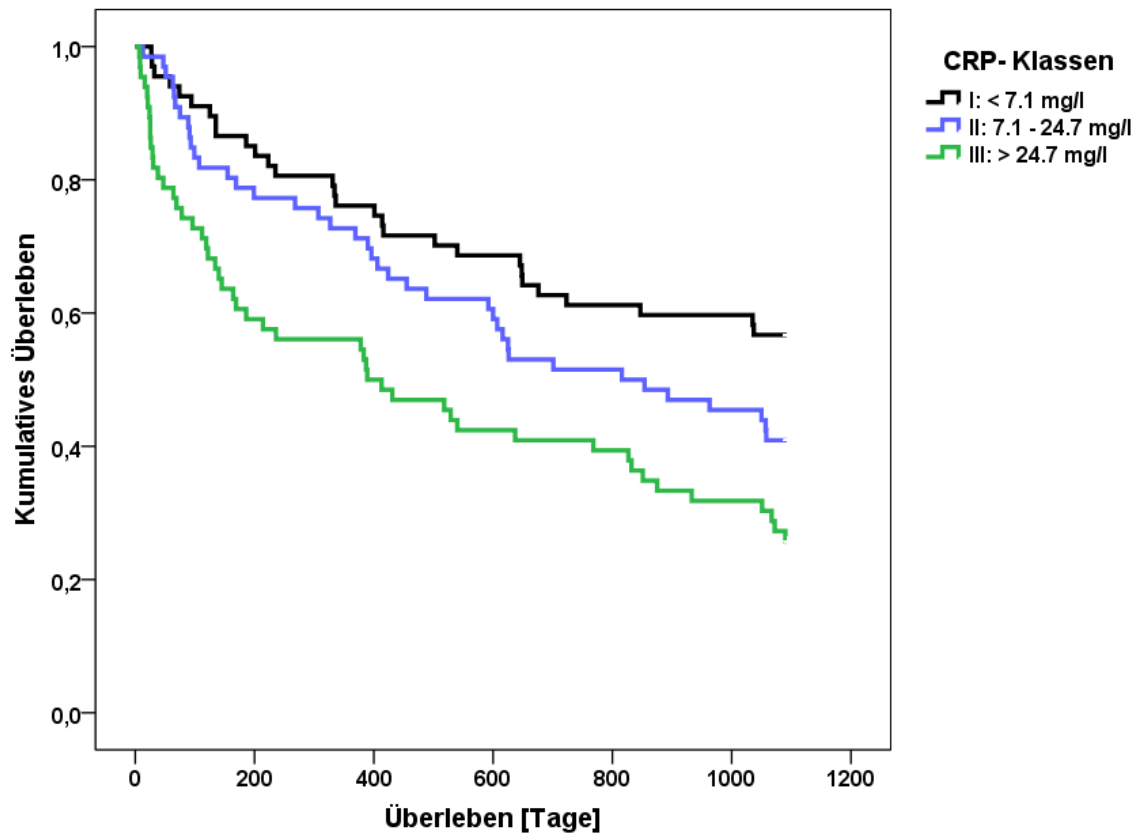


Abb. 9: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der CRP-Werte

Zwischen den Terzilen bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,000$).

4.2.3 PTH

Die Messergebnisse zeigen einen Parathormonwert von 0,5 - 108 pmol/l (Mittelwert $20,1 \pm 18,2$, Median 15).

Aus inhaltlichen Gründen wurde bei diesem Parameter von der Strategie der Terzileinteilung abgewichen. Stattdessen wurden die Patienten anhand der Empfehlungen der KDOQI-Arbeitsgruppe in drei Gruppen erfasst. In die erste Gruppe wurden 103 Patienten mit einem PTH-Spiegel von 0,5 bis 15 pmol/l (Median 9,0 pmol/l), in die zweite Gruppe 64 Patienten mit einem PTH-Spiegel von 16 bis 30 pmol/l (Median 22 pmol/l) und in die dritte Gruppe 33 Patienten mit einem PTH-Spiegel von 32 bis 108 pmol/l (Median 44 pmol/l) eingeteilt (Tabelle 9). Diese Einteilung korrespondiert zu den Kategorien der KDOQI-Empfehlungen, wonach das PTH in den Zielbereich 16 - 30 pmol/l eingestellt sein sollte, um einen regelrechten Knochenstoffwechsel zu begünstigen. Die Bereiche < 16 und > 30 werden als zu niedrig oder zu hoch bewertet.

Tabelle 9: PTH-Verteilung in den Gruppen nach KDOQI

PTH-Gruppen nach KDOQI	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	103	0,5	15	8,5	9,0	3,9
2	64	16	30	21,8	22	3,8
3	33	32	108	53,2	44	20,7
insgesamt	200	0,5	108	20,1	15	18,2

In der Tabelle 10 wird die Verteilung der verstorbenen Patienten in den PTH-Gruppen nach KDOQI.

Tabelle 10: Verteilung der Verstorbenen in den PTH-Gruppen nach KDOQI

PTH-Gruppen nach KDOQI	1	2	3	gesamt
Anzahl der Patienten	103	64	33	200
Anzahl der Verstorbenen innerhalb 3 Jahren	72 (61,54 %)	31 (26,49 %)	14 (11,97 %)	117 (100 %)

Die graphische Darstellung zeigt den Mortalitätsunterschied zwischen den drei Gruppen nach KDOQI im Beobachtungszeitraum von drei Jahren (Abbildung 10).

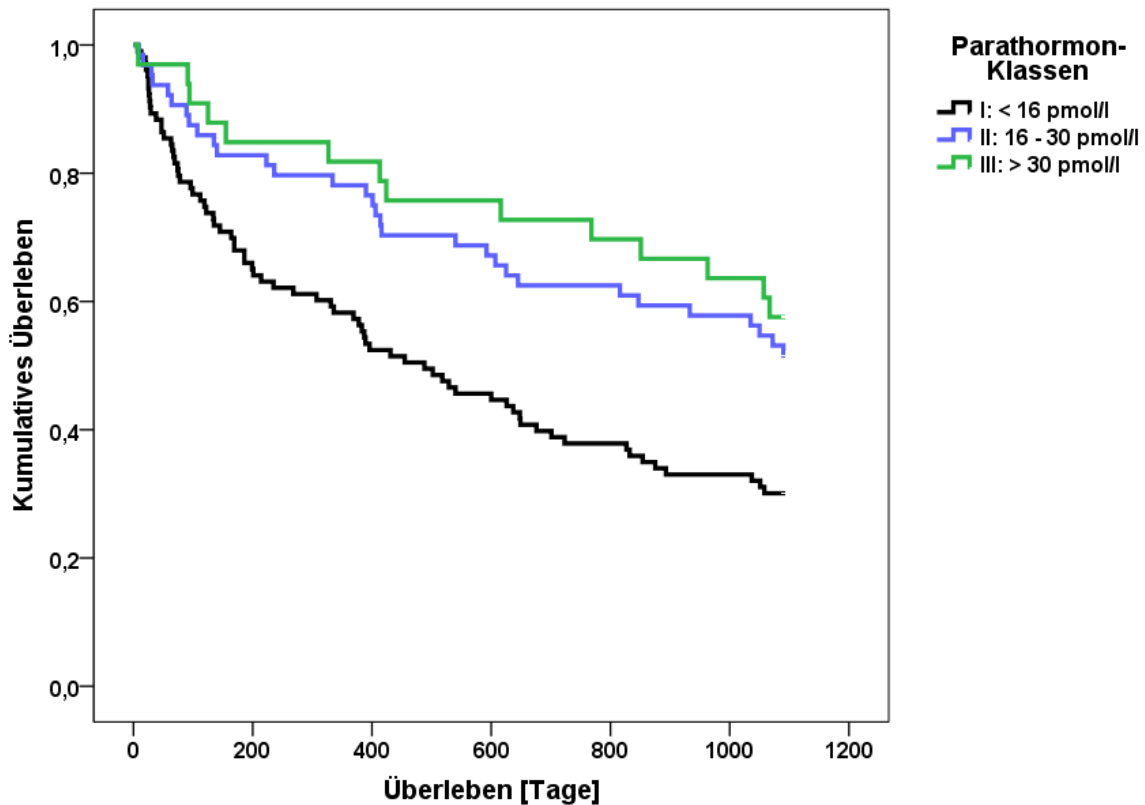


Abb. 10: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der PTH

Zwischen den drei Gruppen nach KDOQI bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,00$).

4.2.4 Vitamin D

4.2.4.1 Calcidiol (25(OH)-Vitamin D)

Der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel liegt in der Gesamtpopulation bei 0 bis 101 nmol/l (Median 29,0, Mittelwert $32,9 \pm 21,2$). Die Mittelwerte verteilen sich in den 3-Jahreskohorten folgendermaßen: in der 1.Gruppe 27,7 nmol/l, in der 2.Gruppe 35,7 nmol/l und in der 3.Gruppe 35,7 nmol/l.

Die Patienten wurden anhand der Messergebnisse wiederum in Terzile eingeteilt. Der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel liegt in der Gruppe 1 bei 0 - 22 nmol/l (Median 16 nmol/l), in der Gruppe 2 bei 23 - 38 nmol/l (Median 30,5) und in der Gruppe 3 bei 39 - 101 nmol/l (Median 54,5) (Tabelle 11).

Tabelle 11: 25(OH)-Vitamin D-Verteilung in Terzilen

Calcidiol-Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	70	0	22	12,66	16,0	8,51
2	66	23	39	30,44	30,5	4,89
3	64	40	101	57,63	54,5	15,17
alle	200	0	101	32,92	29,0	21,18

Die graphische Darstellung zeigt das kumulative Überleben in den Terzilen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren (Abbildung 11).

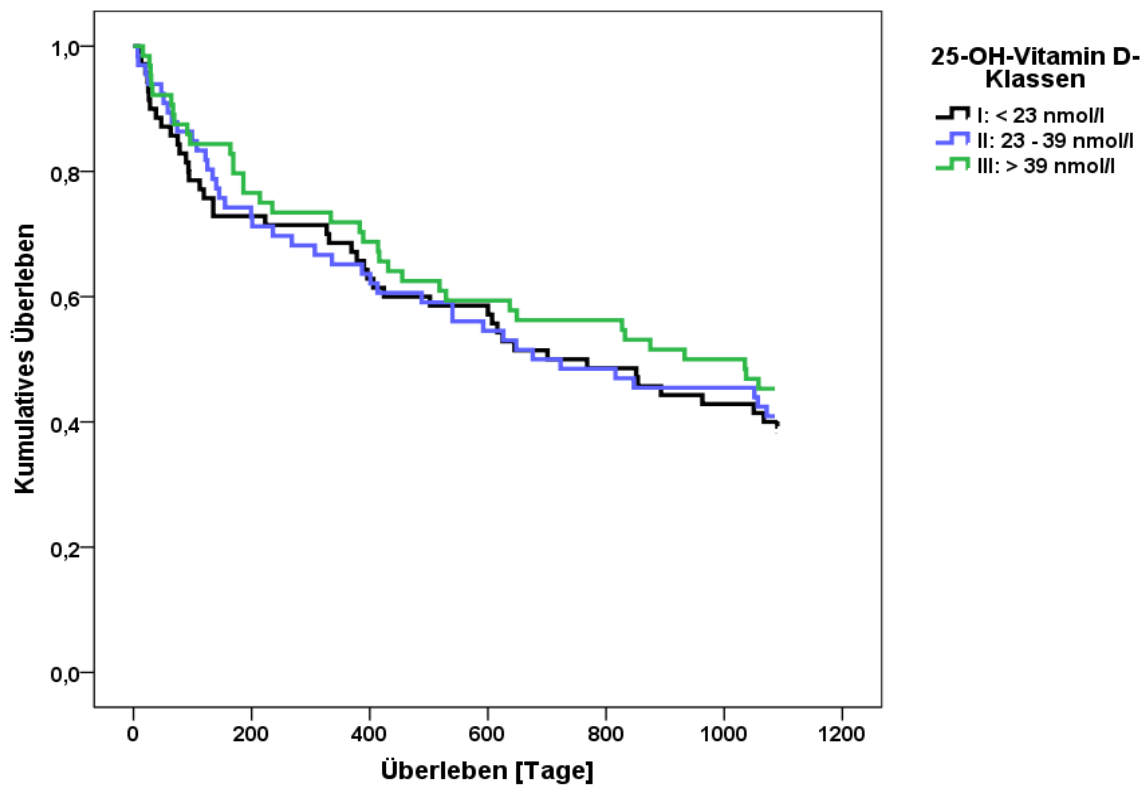


Abb. 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel.

Zwischen den Terzilen bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit $p > 0,05$ (0,69).

4.2.4.2 Calcitriol (1,25 (OH)₂-Vitamin D)

Die Messwerte von 1,25 (OH)₂-Vitamin D streuen zwischen 0 bis 89 ng/l (Mittelwert 11,8 ± 10,5, Median 10,0). Die Patienten wurden wiederum in Terzile eingeteilt. Der 1,25(OH)₂-Vitamin D-Spiegel umfasst Werte in der Gruppe 1 von 0 - 7 ng/l (Median 4,0), in der Gruppe 2 von 8 - 14 ng/l (Median 10,0) und in der Gruppe 3 von 15 - 89 ng/l (Median 20,0) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Calcitriol (1,25 (OH)₂-Vitamin D)-Verteilung in Terzilen

Calcitriol-Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	76	0	7	3,38	4,0	2,8
2	63	8	14	10,68	10,0	1,84
3	61	15	89	23,48	20,0	11,09
alle	200	0	89	11,812	10,0	10,56

Die Mortalität in Terzilen wird in dem Beobachtungszeitverlauf von drei Jahren graphisch dargestellt (Abbildung 12).

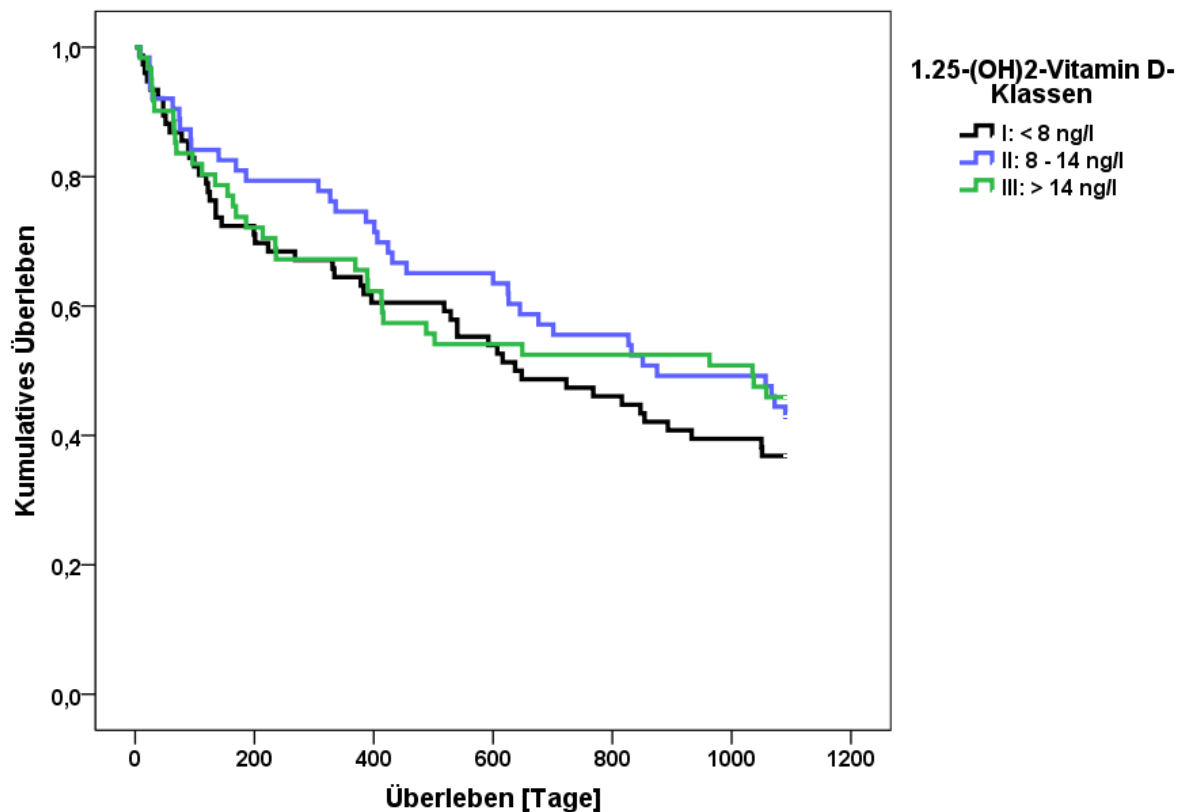


Abb. 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von 1,25 (OH)₂-Vitamin D.

Zwischen den Terzilen bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit $p > 0,05$ (0,54).

4.3 Klinische Parameter

4.3.1 BMI

Der Ernährungszustand wurde mittels Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Der BMI lag im gesamten Patientenkollektiv zwischen 16,2 kg/m² und 52,2 kg/m² (Median 25,5, Mittelwert 26,9 ± 6,1).

Tabelle 13: BMI-Verteilung in den Jahreskohorten

Jahreskohorten	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	70	16,2	51,6	26,13	24,99	6,04
2	65	17,7	52,2	27,08	25,53	6,38
3	65	17,5	42,2	27,67	26,03	6,08
insgesamt	200	16,2	52,2	26,94	25,49	6,17

Wie zuvor für die bereits dargestellten Parameter wurde auch hier das Gesamtkollektiv in drei Terzile eingeteilt, um die Daten vergleichen zu können. Die erste Gruppe erfasste 67 Patienten mit einem BMI zwischen 16,2 und 23,7 kg/m² (Median 21,8), die zweite Gruppe 67 Patienten mit einem BMI zwischen 23,7 und 28,3 kg/m² (Median 25,5) und die dritte Gruppe 66 Patienten mit einem BMI zwischen 28,4 und 52,2 kg/m² (Median 25,5) (Tabelle 14).

Tabelle 14: BMI-Verteilung in den Terzilen

BMI-Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	67	16,2	23,7	21,29	21,78	1,86
2	67	23,7	28,3	25,81	25,53	1,50
3	66	28,4	52,2	33,82	31,67	5,33
insgesamt	200	16,2	52,2	26,94	25,49	6,17

Zwischen den Terzilen bestand kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die univariaten Analysen zeigen, dass der BMI keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat $p > 0,05$ (0,43).

4.3.2 Restdiurese

In der Gesamtpopulation liegt die renale Restausscheidung zwischen 0 und 4000 ml (Median 800, Mittelwert 975 ± 700). Es wurden drei Terzile gebildet, der ersten Gruppe wurden 70 Patienten mit einer Restausscheidung von 0 bis 600 ml, der zweiten Gruppe 73 Patienten mit einer Restausscheidung von 650 bis 1000 und der dritten Gruppe 57 Patienten mit einer Restausscheidung von 1200 bis 4000 ml zugeteilt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Restdiurese-Verteilung in den Terzilen

Restdiurese-Terzile	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Medianwert	Standardabweichung
1	70	0	600	336,43	500	223,7
2	73	650	1000	887,26	1000	129,53
3	57	1200	4000	1873,68	1800	562,68
insgesamt	200	0	4000	975,6	800	700,0

Der Mortalitätsunterschied zwischen den drei Terzilen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren wird graphisch dargestellt (Abbildung 13).

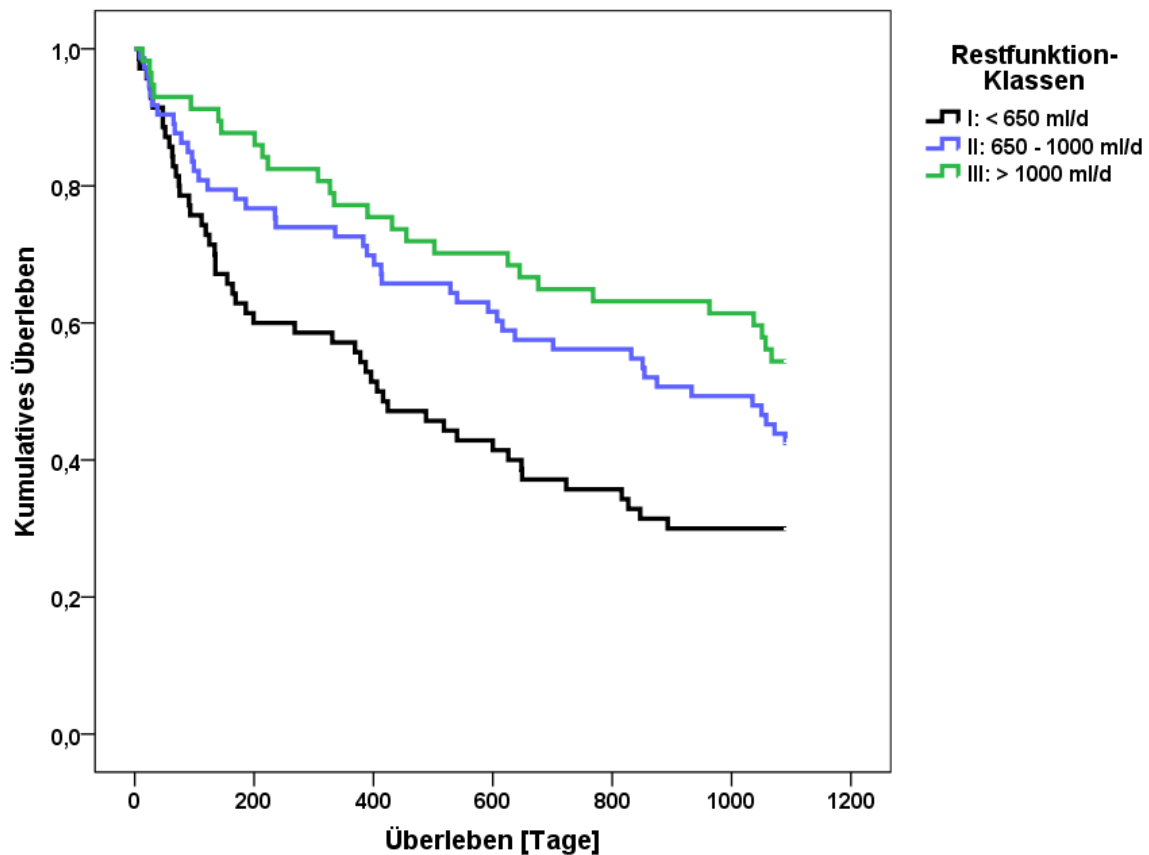


Abb. 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit der Restausscheidung

Zwischen den Terzilen bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenschance ($p < 0,00$).

4.3.3 Gefäßzugang zur Dialyse

Der Anteil der Patienten, die mit einem permanenten zentralvenösen Katheter dialysiert wurden, beträgt 52 %. Dahingegen wurden 47 % des Gesamtkollektives über einen avShunt dialysiert. Lediglich 2 Patienten (1 %) haben ein PTFE-Implantat als Dialysezugang. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Aufteilung verzichtet, die Patienten werden unter avShunt-Patienten geführt.

Die Tabelle 16 zeigt, dass der Anteil an avShunt-Patienten im Verlauf der Untersuchungszeit abnimmt, statistisch ist signifikant ($p < 0,000$).

Tabelle 16: Zugangsverteilung in den Jahreskohorten

Jahreskohorte	avShunt	Katheter
1	78,6 %	21,4 %
2	41,5 %	58,5 %
3	21,5 %	78,5 %
Gesamt	48 %	52 %

Die Verteilung der verstorbenen Patienten mit dem unterschiedlichen Dialysezugang ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Verteilung der Verstorbenen

Zugangsart	% innerhalb vom Zugangsart	% innerhalb von Todesereignissen
avShunt	50 %	41 %
Katheter	66,5 %	59 %

66 % der Katheterpatienten lebten am Ende der Beobachtungszeit nicht mehr, hingegen verstarben 50 % der avShunt-Patienten. Unter den verstorbenen Patienten wurden 59 % über einen Katheter dialysiert (Tabelle 17). Der Mortalitätsunterschied zwischen den Zugangsarten im Beobachtungszeitraum von drei Jahren wird graphisch dargestellt (Abbildung 14).

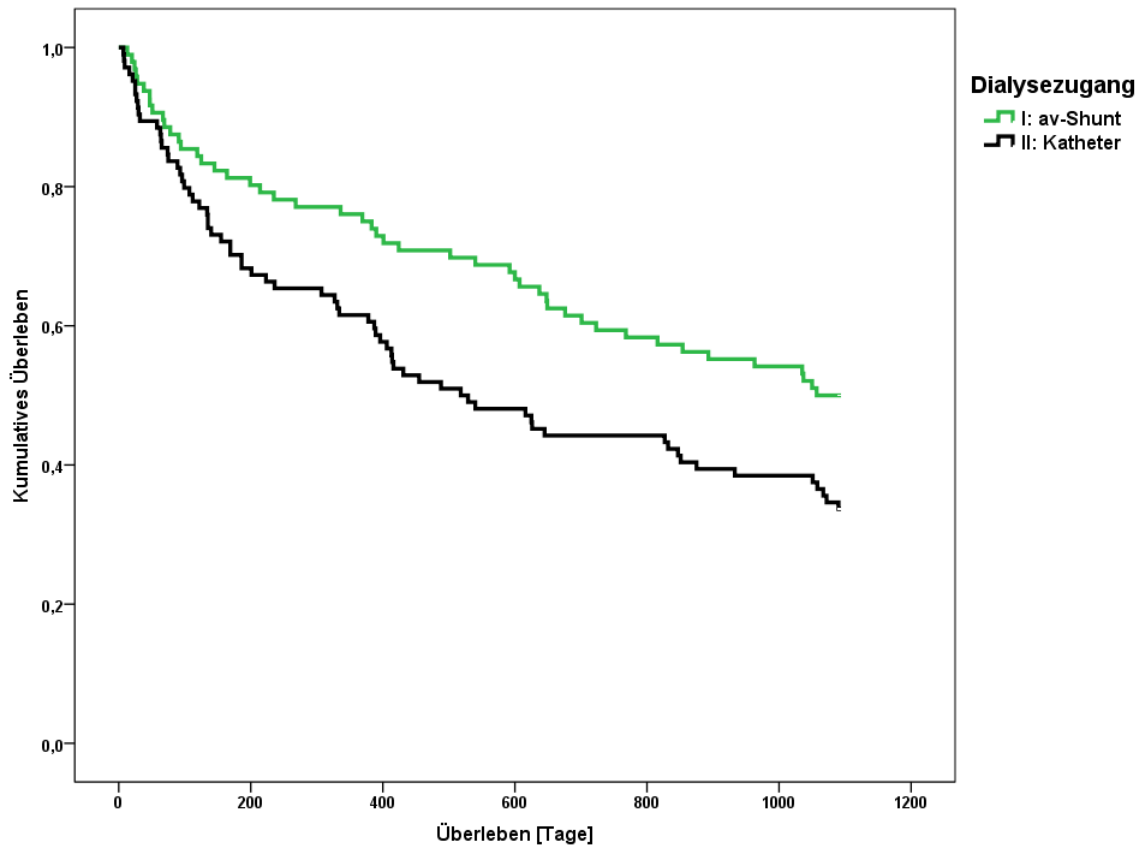


Abb. 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Zugang

Zwischen den Zugangsarten bestand ein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0,05$).

4.4 Sterblichkeit in den Jahreskohorten

Im Verlauf der dreijährigen Beobachtungszeit sind 117 Patienten (58,5 %) verstorben. Es starben tendenziell etwas mehr Männer als Frauen (59 % vs. 41 %). Die Verteilung der Verstorbenen in den drei Jahreskohorten verhielt sich in folgender Maßen: die Mortalität liegt in der ersten Jahreskohorte bei 61,4 %, in der zweiten und in der dritten Jahreskohorte identisch bei 56,9 %, der Unterschied ist nicht signifikant $p > 0,05$ (0,83).

Die Tabelle 18 zeigt die Verteilung der verstorbenen Patienten in den drei Jahreskohorten.

Tabelle 18: Verteilung der Verstorbenen in den Jahreskohorten

Jahreskohorten	1	2	3
Mortalität	61,4	56,9	56,9

4.4.1 Todesursachen

An erster Stelle der Todesursachen stehen kardiovaskuläre Erkrankungen mit 41 % (n = 48), gefolgt von Infektionen 23,9 % (n = 28) und an dritter Stelle Malignome mit 12 % (n = 14). Weitere 23 % (n = 27) der Patienten verstarb an sonstigen Ursachen (Apoplex, gastrointestinale Blutung, Leberzirrhose, Hirnblutung usw.).

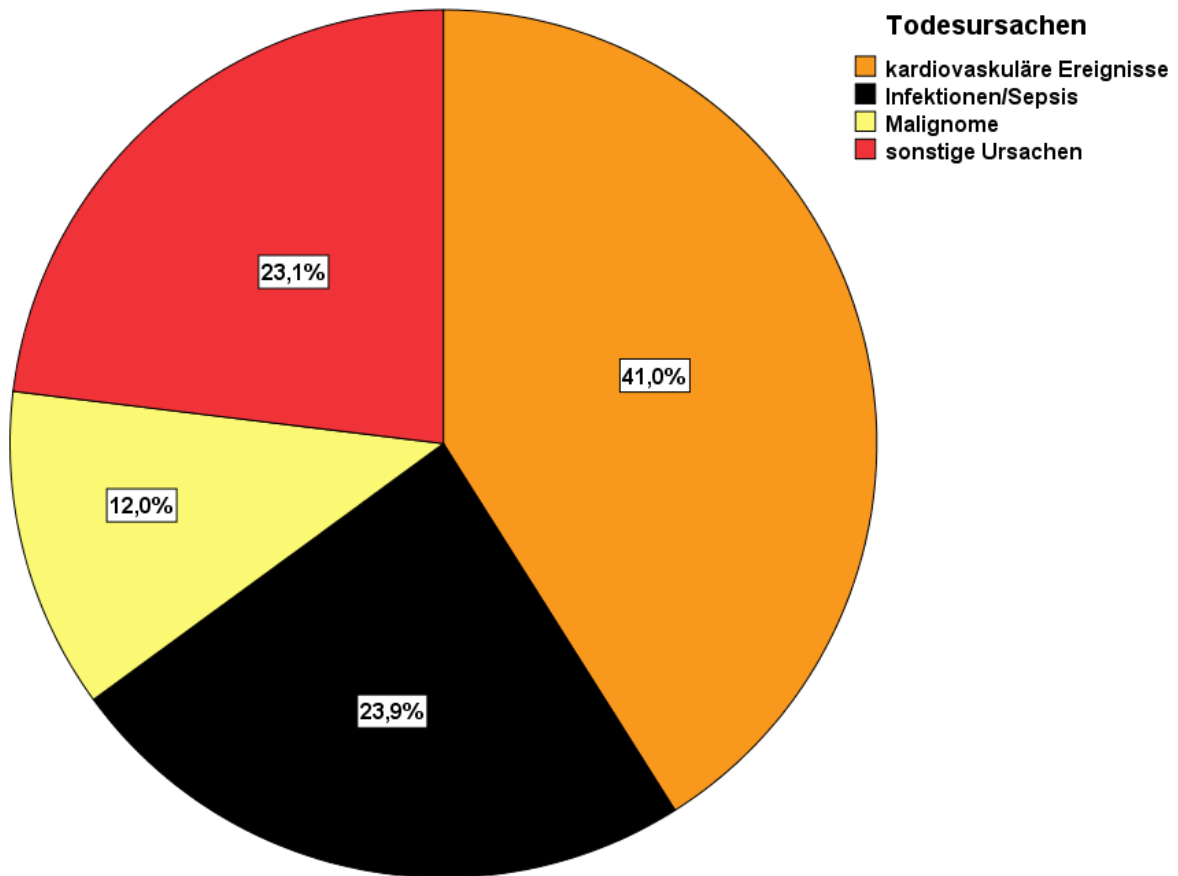


Abb. 15: Diagramm Todesursache

4.4.2 Korrelation

Die Tabelle 19 zeigt die Korrelation der Laborparameter untereinander und zu den klinischen Parametern. Die statistisch signifikanten Daten wurden mit Sternchen markiert.

Tabelle 19: Korrelation untersuchter Parameter mit Signifikanz auf 0,01 Niveau (**)

	Albumin	Alter	CRP	Restdiurese	PTH	BMI	Calcidiol	Calcitriol
Albumin	-	-,183**	-,347**	,271**	,228**	,101	,216**	,293**
Alter	-,183**	-	,238**	,193**		,024	,031	,078
CRP	-,347**	,238**	-	-,197**	-,148**	,011	,030	-,097
Restdiurese	,271**	,193**	-,197**	-	,159	-,002	,110	,167*
PTH	,228**	-,034	-,148**	,159	-	,039	,087	,012
BMI	,101	,024	,011	-,002	,039	-	,053	,189**
Calcidiol	,216**	,031	,030	,110	,087	,053	-	,284**
Calcitriol	,293**	,078	-,097	,167*	,012	,189**	,284**	-

Tabelle 20: Negative Korrelationskoeffizienten in Reihenfolge mit Signifikanz auf 0,01 Niveau (**)

Albumin	CRP	-,347**
Restfunktion	CRP	-,197**
Alter	Restfunktion	-,193**

Tabelle 21: Positive Korrelationskoeffizienten in Reihenfolge mit Signifikanz auf 0,01 Niveau (**)

Albumin	Calcitriol	,293**
Calcidiol	Calcitriol	,284**
Albumin	Restfunktion	,271**
Alter	CRP	,238**
Albumin	PTH	,228**
Albumin	Calcidiol	,216**
Calcitriol	BMI	,189**
Restfunktion	Calcitriol	,167*

4.4.3 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf Sterblichkeit

Neben der univariaten Analyse, die einen Einfluss des Lebensalters, der Inflammations- und Ernährungsparameter CRP und Albumin sowie des PTH und der Restdiurese zeigte, wurde auch eine multivariate Analyse durchgeführt, in die diese Parameter eingingen. Im Gegensatz zur Eingangshypothese konnten die Serumspiegel der D-Vitamine Calcidiol und Calcitriol bereits in der univariaten Analyse nicht als Faktoren identifiziert werden, die die Lebenserwartung der Dialysepatienten bestimmen.

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Albumin, Lebensalter, PTH, Dialysezugang und CRP als prädiktive Faktoren der Sterblichkeit von Dialysepatienten erhalten blieben. Hingegen stellte sich die erhaltene Restdiurese nicht als unabhängiger Faktor heraus (Tabelle 22).

Tabelle 22: Cox-Regression (multivariate Analyse)

Variablen	Exp. (B)	95,0 % Konfidenzinterv. für Exp.(B)		Signifikanz
		untere	obere	
Albumin	,589	,453	,765	,000
CRP	1,271	1,003	1,612	,048
PTH	,644	,487	,852	,002
Calcidiol	,954	,752	1,209	,954
Calcitriol	1,024	,806	1,301	,847
BMI	1,014	,806	1,275	,906
Restdiurese	,912	,705	1,179	,482
Alter	1,38	1,090	1,753	,008

5 Diskussion

Mehrere Studien aus USA haben nahegelegt, dass die Blutspiegel von 25(OH)-Vitamin D einen prädiktiven Wert für die Überlebensrate von chronisch Nierenkranken haben (Wolf et al., 2007; Ravani et al., 2009). Die vorliegende Untersuchung überprüft diese Hypothese im Rahmen einer monozentrischen Erhebung aus einem deutschen Dialysezentrum. Dies ist wichtig, weil die vorliegenden Studien nur sehr begrenzt auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind. So bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den untersuchten Patientenpopulationen, die Behandlungsqualität unterscheidet sich zwischen USA und Deutschland und die multizentrische Erhebung bisheriger Studien bedingt eine große Heterogenität der Behandlung. Ferner betrachten wir einen Verlauf nach Dialyseeinschluss von 3 Jahren, bisher stand die Betrachtung der 90-Tage Sterblichkeit (Wolf et al., 2007) im Vordergrund.

Die Sterblichkeit chronisch Nierenkranker ist auch nach Einleitung der Dialysebehandlung hoch, viele Faktoren haben bei den multimorbiden Patienten darauf Einfluss. Diese Arbeit überprüft neben der Bedeutung von Vitamin D-Spiegel die prädiktive Aussagekraft von routinemäßig im ambulanten Bereich erhobenen Parametern zur Mortalität. Dieses praxisnahe Konzept der Arbeit hat das Ziel, klinische und Laborparameter zu identifizieren, die als Risikoparameter für die Mortalität geeignet sind. Sie könnten dann Patienten identifizieren, die besondere ärztliche Aufmerksamkeit und Betreuung benötigen. Die Daten wurden einem unselektierten, täglichen Patientenkontingent eines ambulanten Zentrums ohne zusätzlichen wirtschaftlichen und zeitlichen Aufwand routinemäßig zur Überwachung der Dialysequalität erhoben.

Es wurden 200 inzidente Hämodialysepatienten eingeschlossen, deren Daten über drei Jahre ausgewertet werden konnten. Der Einschluss erfolgte somit zum Zeitpunkt des Beginns einer dauerhaften Dialysebehandlung. Gegenüber der Untersuchung prävalenter Patienten hat dies den Vorteil, dass die Patienten weniger heterogene Vorgeschichten aufweisen.

Die Betreuung der Patienten erfolgt entsprechend dem Dialysestandard 2006 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V. und der Deutschen Dialysegesellschaft Niedergelassener Ärzte e.V.

Die Dialysebehandlung beinhaltet die Entfernung der Urämietoxine und die Regulation des Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Die Betreuung der Folge- und Begleiterkrankungen der Niereninsuffizienz strebt einen bestmöglichen Erhalt der Lebensqualität an.

Die Untersuchung ergibt, dass die 3-Jahres-Mortalitätsrate im Gesamtkollektiv mit 58,6 % sehr hoch ist. Dies ist für Dialysepatienten nicht ungewöhnlich. Laut ERA-EDTA-Register liegt die 5-Jahresmortalitätsrate bei Dialysepatienten in Europa bei 59,5 % (ERA-EDTA, 2005). Unser Beobachtungszeitraum ist auf drei Jahre beschränkt, die Sterblichkeit liegt also noch höher. Bei dieser hohen Mortalitätsrate unseres Patientenkollektives ist zu vermerken, dass die Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen innerhalb der Studienzeit die Dialyse wegen Stabilisierung der Nierenfunktion ausgesetzt werden konnte, die nierentransplantiert wurden oder das Zentrum verlassen haben. Dies führte zu einer gewissen Selektion von Patienten mit ungünstiger Prognose.

An erster Stelle der Todesursachen standen wie erwartet kardiovaskuläre Erkrankungen. Es starben insgesamt 48 Patienten an kardialen Ereignissen, dies waren 41 % der verstorbenen Patienten. Die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit 40-50 % (London et al., 2003; USRDS, 2007). Foley et al. zeigten, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten in Anbetracht des Alters, Geschlechtes, Diabetesstatus und der Rasse 10- bis 20-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung ist (Foley et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit verstarben 28 Patienten (23,9 %) an Infektionen, diese Todesursache steht somit an zweiter Stelle. Zahlreiche Studiendaten belegen den Zusammenhang zwischen Infektionen und Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten (Bergstrom et al., 1995a, Zimmermann et al., 1999; Bazeley et al., 2011). Infektionskomplikationen sind nach kardiovaskulärer Mortalität auch international die zweithäufigste Todesursache für die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Weiterhin sind sie die häufigste Ursache für die Hospitalisierung chronisch nierenkranker Patienten (Tonelli et al., 2006). Bei Dialysepatienten wurde sogar von einem Anteil der Infektionen an den Todesursachen von bis zu 36 % berichtet (Mailloux et al., 1991).

An dritter Stelle der Todesursachen steht das Versterben von 14 Patienten (12 %) des Gesamtkollektivs an Malignomen. Bei 27 Patienten (23 %) wurden sonstige Ursachen angegeben.

Zur Beurteilung der Bedeutung von Vitamin D für die Sterblichkeit der Patienten wurden die Serumspiegel von Calcidiol und Calcitriol bestimmt. Mit einem Mittelwert von 32,9 nmol/l (13 ng/ml) in der Gesamtpopulation liegt Calcidiol im unteren Bereich eines deutlichen Mangels nach Holick. Einen milden Vitamin D-Mangel definiert Holick bei Werten zwischen 20 - 32 ng/ml Calcidiol, einen deutlichen Mangel bei Werten von < 20 ng/ml und einen schweren Mangel bei Werten < 12,5 ng/ml (Holick, 2009). Die Bestimmung des Calcidiols im Serum gilt als Parameter zur Beurteilung der Vitamin D-Verfügbarkeit. Die Messung des Calcitriol-Spiegels hingegen ist zur Beurteilung der Vitamin D-Versorgung weniger geeignet und beschreibt vor allem die Aktivierung des Vitamin D durch 1 α -Hydroxylierung.

Calcidiol- und Calcitriolwerte zeigten statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Lediglich bestand eine signifikante positive Korrelation zum Serumalbumin. Die beiden Vitamin D-Spiegel korrelierten auch untereinander positiv. Im Gegensatz zu früheren Studien lässt sich also die prospektive Bedeutung der Calcidiolkonzentration in unserem Patientenkollektiv nicht belegen.

Die Substitution mit nativem Vitamin D laut den NKF-KDOQI- und KDIGO-Leitlinien erhöht den Calcidiolspiegel deutlich im Vergleich zur Placebogabe, jedoch hat keine Auswirkung auf „harte“ Daten, wie Hospitalisierung, Frakturen, PTH und Mortalität. Aufgrund der fehlenden 1 α -Hydroxylase ist bei chronischen Nierenpatienten eine Behandlung mit aktivem Vitamin D, Vitamin D-Rezeptor-Aktivatoren (VDRA), oder Vitamin D-Analoga anzuraten (Goldsmith, 2016).

Nach fast 6 Jahrzehnten der Behandlung der „Nierenknochenkrankheit“ mit Vitamin D besteht immer noch ein erheblicher Mangel an Beweisen der klinischen Vorteile bei CKD-Patienten im Stadium 3b - 5. Die Behandlung mit aktivem Vitamin D und Analoga wirkt PTH-senkend, aber gleichzeitig erhöht sie den Serumkalzium- und Serumphosphat Spiegel und möglicherweise beschleunigt sie die potentiell

steigende vaskuläre Kalzifikation. Desweiteren wird bei einer PTH-Übersuppression der Knochenstoffwechsel gedämpft und die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung der modernen Epidemie der adynamen Knochenerkrankung erhöht sich. Die ersten Ergebnisse einer Reihe von epidemiologischen Studien über die Wirkung der Behandlung mit nativem Vitamin D auf Herz-Kreislauf und die renale Osteodystrophie sind in 24 Monaten zu erwarten. Bis dahin müssen die Vorteile und unerwünschte Wirkungen der Behandlung mit Vitamin D miteinander abgewogen werden (Agarwal und Georgianos, 2016).

Der mittlere CRP-Wert in der Gesamtpopulation liegt bei $29,8 (\pm 44,4)$ mg/l. Damit liegt bei den Patienten auch in Abwesenheit akuter Infektionen eine dauerhafte Inflammation vor. Die CRP-Höhe korreliert mit dem Mortalitätsrisiko der Dialysepatienten (Iseki et al., 1999). Die Inflammation bei Dialysepatienten korreliert mit der Gefäßverkalkung (Stenvinkel et al., 2002). Unsere Arbeit bestätigt den Zusammenhang zwischen Inflammation und Mortalität und zeigt einen signifikanten Einfluss des CRP auf die Mortalität.

In der Gesamtpopulation lag Serumalbumin mit einem Mittelwert von $34,36 \pm 6,2$ g/l (Median 35) niedriger als der durchschnittliche Albumin-Wert von 37,59 g/l des bundesweiten Qualitätsberichts zur Dialysebehandlung (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). In der Literatur ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem Serumalbumin und Mortalität der Dialysepatienten belegt (Lowrie et al., 1990; Isek et al., 1993; Owen et al., 1993; Avram et al., 1995; Phelan et al., 2008). Die erhöhte Mortalität bei Hypoalbuminämie konnte durch die Zunahme der vaskulären Ereignisse erklärt werden (Cooper et al., 2004). Die verminderte Synthese von Albumin ist nicht nur bei Malnutrition sondern auch bei CRP-Anstieg (Bergstrom, 1995a) und Azidose (Ballmer et al., 1995) bekannt. Unsere Arbeit bestätigt den Zusammenhang zwischen Hypoalbuminämie und Überlebensrate, statistisch wurde ein signifikanter Einfluss vom Albumin auf die Mortalität errechnet. Mit einer signifikanten negativen Korrelation zum CRP bestätigt unsere Arbeit die starke Assoziation zur Inflammation.

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs beträgt 68,6 Jahre ($\pm 12,9$). Das ist etwa vergleichbar mit dem Durchschnittsalter von 65 Jahren der europäischen Dialysepatienten (Fernández-Martín et al., 2013). Der bundesweite Dialyse-Qualitätsbericht (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015) berichtet für das mittlere Alter von Patienten, die neu mit einer Dialyse begonnen haben, einen Wert von 66,6 Jahren. Die univariaten statistischen Ergebnisse zeigen, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hat. Dieses Ergebnis wurde bei multivariater Adjustierung bestätigt. Eine signifikante inverse Korrelation zum Albumin und eine signifikante positive Korrelation zum CRP waren nachzuweisen, es besteht eine Interaktion zwischen Alter und Inflammation, ältere Patienten haben mit höherer Wahrscheinlichkeit auch Zeichen der systemischen nicht infektiösen Entzündung.

Der mittlere Parathormonwert im Gesamtkollektiv beträgt 20,1 (\pm 18,2) pmol/l, er ist somit deutlich niedriger als der durchschnittliche PTH-Wert von 31,1 pmol/l der bundesweiten Dialysepatienten (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Statistisch ergab sich auch für diesen Wert ein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität. Bei PTH besteht eine U-förmige Beziehung zwischen PTH und Mortalitätsrisiko. So scheint der Einfluss der niedrigen PTH-Werte ($<$ 150 pg/ml) auf die Mortalität deutlich stärker zu sein als der Einfluss der mäßig bis stark erhöhten PTH-Werte ($>$ 600 pg/ml) (Pupim et al., 2004; Kalantar-Zadeh et al., 2006; Floege et al., 2008; Fernández-Martín, 2015). In unserer Arbeit wurde bestätigt, dass die Patienten mit dem niedrigeren PTH-Wert eine signifikant geringere Überlebensrate haben, als die mit dem höheren PTH-Wert.

Die Restausscheidung zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Der Verlust der residualen Nierenfunktion ist eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Dass die Patienten mit der besseren renalen Residualfunktion ein geringeres Mortalitätsrisiko haben, ist schon länger bei Peritonealdialysepatienten bekannt (Rocco et al., 2000; Szeto et al., 2003) und inzwischen auch bei den Hämodialysepatienten belegt (Shemin et al., 2001; Wang et al., 2006).

Kardiovaskuläre Komplikationen sind eine der führenden Todesursachen bei dialysepflichtigen Patienten. Mit dem Verlust der renalen Restfunktion kommt es zunehmend zur schlechteren Flüssigkeits- und Blutdruckkontrolle, das Risiko der linksventrikulären Hypertrophie (Wang et al., 2002) und vasculären Kalzifikation (Chen et al., 2015) erhöht sich, sowie eine chronische Inflammation tritt auf (Chung et al., 2003). Trotz der stark verminderten Nierenleistung bei Dialysepatienten beeinflussen der kontinuierliche Urinfluss und die kontinuierliche Entfernung der Urämietoxine beträchtlich den Hydratationszustand, Elektrolytbalance und Ernährung (Termorshuizen et al., 2004).

Darüber hinaus scheint die Restfunktion aber auch eine direkte Bedeutung für die Inflammation zu haben. Wir konnten eine signifikant inverse Korrelation zum CRP und eine signifikant positive Korrelation zum Serumalbumin und PTH errechnen. Dies ist plausibel, da die Nierenrestfunktion auch zur Elimination von Immunmediatoren, z.B. Zytokinen, beiträgt. Fehlt die Restfunktion, kann die Retention dieser Stoffe eine chronische Inflammation begünstigen.

52 % der Gesamtpopulation wurden mittels eines permanenten zentralvenösen Katheters und 48 % über einen avShunt dialysiert. Der Anteil der zentralvenösen Katheter ist in unserem Kollektiv deutlich höher als der europäische Durchschnitt. Die DOPPS-Daten zeigen, dass in Amerika 60 % der inzidenten Patienten über einen zentralen Venenkatheter dialysiert werden, wohingegen dieser Anteil in Europa bei 31 % liegt (Pisoni et al., 2002). Durch die Verletzung der Hautbarriere haben die zentralvenösen Katheter ein 10- bis 20-fach erhöhtes Bakteriämierisiko als native avFisteln (Vaskular Access Working Group 2006). Das Mortalitätsrisiko erhöht sich bei Patienten mit zentralem Venenkatheter

um das 2- bis 3-fache (Polkinghorne et al., 2004). Wasse et al. berichteten, dass zentralvenöse Katheter im Vergleich zum avShunt die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (Wasse et al., 2008).

Im Verlauf der Untersuchungszeit der vorliegenden Arbeit nimmt der Anteil an Patienten mit zentralvenösem Katheter signifikant zu. Als eine Ursache könnte die Zunahme der Patienten mit vaskulärer Nephropathie mit schlechteren Venenverhältnissen über die Jahreskohorten vermutet werden. Da die Altersverteilung über die Jahreskohorten fast identisch war, kann sie nicht die Ursache für die Zunahme des Anteils der Patienten mit zentralvenösem Katheter sein. Der Anteil der Diabetespatienten war sogar über die drei Jahreskohorten rückläufig, daher kommt der Diabetikeranteil als Erklärung für die Zunahme des zentralvenösen Katheters ebenfalls nicht in Frage.

66 % unserer Katheterpatienten lebten am Ende der Beobachtungszeit nicht mehr, statistisch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität. Unsere Arbeit bestätigt den Zusammenhang zwischen zentralvenösem Dauerkatheter und Mortalität.

Bei Dialysepatienten zeigen die Assoziationsstudien eine inverse Beziehung zwischen BMI und Mortalität, ein hoher BMI ist mit besserem Überleben verknüpft (Lowrie et al., 2002; Port, 2002; Kalantar-Zadeh, 2003; Kakiya et al., 2006; Jialin et al., 2012). Peritonealdialysepatienten mit BMI > 27,5 kg/m² hatten unabhängig von der Dialyседosis und dem kardiovaskulären Risiko eine doppelt so lange Überlebensrate als die Peritonealdialysepatienten mit einem normalen BMI (Johnson et al., 2000). Fleischman et al. fanden bei Hämodialysepatienten mit einem BMI > 27,5 kg/m² eine Reduzierung der Mortalitätsrate, pro Anstieg um eine BMI-Einheit um 30 %. Ein niedriger BMI erhöhte das Risiko für Hospitalisierung und Mortalität (Fleischman et al., 1999).

Der BMI-Mittelwert unserer Arbeit im gesamten Patientenkollektiv lag bei 26,9 kg/m². Aufgrund dieses Wertes gehören die Patienten zur Gruppe der Übergewichtigen nach der WHO-Klassifikation. Jedoch liegt dieser Wert immer noch unterhalb von 27,5 kg/m², der Grenze zu der positiven Assoziation mit der Überlebensrate bei Dialysepatienten. In unserem Patientenkollektiv konnte statistisch kein signifikanter Einfluss des BMI auf Mortalität belegt werden.

Der Nachteil vom BMI ist, dass keine Aussage über den Anteil von Körperbestandteilen, wie Hydrationszustand, Muskel- und Fettmasse möglich ist. Eine Differenzierung zwischen Fett- und Muskelmasse wurde von Beddhu et al. untersucht. Die gut ernährten Patienten mit hoher Muskelmasse und niedriger Fettmasse haben die niedrigste Mortalität an der Dialyse, mangelernährte Patienten mit niedriger Muskelmasse und niedriger Fettmasse haben das höchste Mortalitätsrisiko. Patienten mit nur hoher Fettmasse hatten einen höheren CRP-Spiegel als Patienten mit höherer Muskelmasse und dementsprechend eine schlechtere Überlebensrate (Beddhu et al., 2003).

6 Zusammenfassung

Trotz der Entwicklungen der Dialysebehandlung und -technik ist die 5-Jahresüberlebensrate bei Dialysepatienten enorm niedrig (in Europa 40,5 % und in USA 35 %) und ohne wesentliche Änderung in den letzten Jahren (ERA-EDTA, 2005) (USRDS, 2007). Es wird von einer Mortalitätsepidemie bei Dialysepatienten gesprochen.

Aufgrund dieser erschreckend hohen Mortalitätsrate ist ein frühzeitiges Erkennen der Mortalitätsrisiken und ggf. interventierbaren Einflussfaktoren dringend notwendig.

Es wurden 200 inzidente Hämodialysepatienten eingeschlossen, die Sterblichkeit konnte über einen Zeitraum von drei Jahren ausgewertet werden. Die Patienten wurden bis zum Endpunkt der Studie oder bis zum Ende der Beobachtungszeit mit der Hämodialysebehandlung versorgt.

Chronisch Nierenkranke leiden sehr häufig unter einem Vitamin D-Mangel. Da es eine Reihe von Studien gibt, die der Verfügbarkeit von Vitamin D eine hohe prognostische Bedeutung für diese Patienten zuweisen, diese jedoch überwiegend aus Nordamerika stammen, multizentrisch sind und kurze Beobachtungszeiten aufweisen, untersuchten wir den prädiktiven Wert der Vitamin D-Serumspiegel in einem monozentrischen Ansatz. Alle Patienten wurden nach den gleichen therapeutischen Konzepten behandelt, es handelt sich ausschließlich um inzidente Dialysepatienten und die Verlaufsbeobachtung ist mit 3 Jahren relativ lang. Neben Vitamin D wurde eine große Anzahl weiterer potentieller Einflussfaktoren auf die Sterblichkeit untersucht, darunter Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, BMI, Serumalbumin, Restausscheidung, Dialysezugangsart, CRP und PTH. So soll eine Aussage getroffen werden, welche im täglichen Versorgungsalltag verfügbaren Faktoren für die prognostische Einschätzung der Patienten bedeutsam sind.

CRP, PTH, BMI, Serumalbumin, Calcidiol und Calcitriol wurden zu Beginn der Dialysebehandlung bestimmt. Das Körpergewicht wurde nach der Dialysebehandlung ermittelt. Die Restausscheidung wurde anamnestisch erhoben. Die Art des Gefäßzuganges zum Zeitpunkt des Dialysebeginns wurde als arteriovenösen Shunt oder zentralvenösen Venenkatheter erfasst. Die 2 Gefäßprothesen wurden aufgrund der geringen Fallzahl unter avShunt geführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen im Vergleich zum Durchschnitt der europäischen Dialysepatienten eine schlechtere Überlebensrate. Bei dieser hohen Mortalitätsrate unseres Patientenkollektives ist zu vermerken, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die innerhalb der Studienzeit von der Dialyse ausgelassen wurden, nierentransplantiert wurden und das Zentrum verlassen haben, über die somit keine Datenerhebung möglich war. Zumindest sind die nierentransplantierten Patienten die jüngeren und nicht moribunden Patienten im Vergleich zu den nicht transplantationsfähigen Patienten.

Die erhobenen Befunde zeigen, dass unsere Patientenkollektel im Vergleich zu Dialysepatienten in Deutschland oder Europa älter ist mit höherer Inflammation, niedrigerem Serumalbumin, PTH und Vitamin D. Weiterhin ist ein höherer Anteil an Patienten mit zentralvenösem Katheter nachzuweisen. Diese Arbeit belegt Serumalbumin, Alter, PTH, Restausscheidung, Gefäßzugang zur Dialyse und CRP als signifikante Risikoparameter für die Mortalitätsrate. Die übrigen Parameter wie Geschlecht, Calcidiol, Calcitriol und BMI zeigten statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Wir können die Befunde früherer Arbeiten somit nicht bestätigen, wonach ein bei Dialysebeginn gemessener Calcidiolspiegel eine wesentliche prädiktive Aussagekraft für die Prognose des Patienten hat. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit neueren Befunden zur Vitamin D-Substitution bei dieser Patientenkollektel, entgegen der Erwartung haben sich hier keine positiven Effekte auf die Sterblichkeit belegen lassen.

Zusammenfassend geht aus der Untersuchung hervor, dass ältere Patienten mit niedrigem Serumalbumin, erhöhtem CRP, geringerer Restdiurese, einem zentralvenösen Dauerkatheter zur Dialyse und erniedrigtem PTH die schlechteste Überlebensrate haben und unserer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen.

Schlussfolgernd überprüft die Arbeit die prädiktive Aussagekraft von routinemäßig im ambulanten Bereich erhobenen Parametern zur Mortalität und verglich sie mit der Bedeutung der Vitamin D-Spiegel. Dieses praxisnahe Konzept der Arbeit hat das Ziel, klinische Parameter und Laborparameter zu testen, ob sie als Risikoparameter für die Mortalität geeignet sind und ob sie beim ärztlichen Qualitätsmanagement für die Beeinflussung des Langzeitüberlebens an der Dialyse verwendet werden können.

Aufgrund der hohen Mortalitätsrate in unserem Patientenkollektiv ist es dringend notwendig, von der Dialysebehandlung abhängige Risikofaktoren zu untersuchen und frühzeitig entgegenzuwirken. Als signifikante Ursachen für die Mortalität zeigt diese Arbeit hohes Alter und CRP, niedrige Restdiurese, Serumalbumin und PTH, sowie zentralvenöse Dauerkatheter zur Dialyse. Hingegen konnte kein prädiktiver Wert von Vitamin D-Serumspiegeln nachgewiesen werden.

Die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen, das bereits erhöhte kardiovaskuläre Risiko erhöht sich durch Infektionen. Als Maßnahmen zur Bekämpfung der Inflammation zählen die Optimierung der Dialysequalität und konsequente Kontrollen des CRP, bei Anzeichen einer Infektion nach auslösendem Herd fahnden und die Risikogruppe frühzeitig antibiotisch behandeln. Besonders gefährdet sind laut unseren Ergebnissen ältere Patienten mit Hypoalbuminämie (Mangelernährung/ Hyperhydratation/ Inflammation), mit geringer Restdiurese und einem zentralvenösem Dauerkatheter zur Dialyse.

Zur Verminderung des durch den zentralvenösen Dauerkatheter bedingten erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos ist die Verwendung eines nativen avShunts anzustreben, wann immer dies möglich erscheint. Ein weiteres wichtiges Ziel ist der Erhalt der renalen Restfunktion. Eine wichtige Maßnahme hierzu dürfte die konsequente Vermeidung von den Blutdruckabfällen während der Dialyse sein, die durch eine zu hohe Ultrafiltration verursacht werden.

Im Einklang mit der neueren Literatur dürfte hingegen die Behandlung des Vitamin D-Mangels nicht zu den vorrangigen Faktoren zur Verbesserung der Prognose gehören.

7 Literaturverzeichnis:

Agarwal R, Georgianos PI (2016) Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 31(5):706-713.

Allon M et al. (2008) Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia: a glimmer of hope. *Am J Kidney Dis* 51(2):165-168.

Aspelin P et al. (2003) Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348:491-499.

Avram MM et al. (1995) Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* Jul;26(1):209-219.

Ballmer PE et al. (1995) Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 95:39-45.

Bayer W, Schmidt K: Vitamine in Prävention und Therapie. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1991, S. 31-64.

Bazeley J et al. (2011) C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:2452-2461.

Beathard GA et al. (2003) Catheter management protocol for catheter-related bacteremia prophylaxis. *Semin Dial* 16(5):403-405.

Beddhu S et al. (2003) Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 14(9):2366-2372.

Bergman S et al. (1996) Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 27(3):341-346.

Bergstrom J et al. (1995a) Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *Am Soc Nephrol* 6:573. (Abstract)

Bergstrom J (1995b) Nutrition and mortality in hemodialysis. *Am J Soc Nephrol* 6:1329-1341.

Betjes MG et al. (2004) Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 19(6):1546-1551.

Borges AC et al. (1999) Effect of Cholecalciferol Treatment on the Relaxant Responses of Spontaneously Hypertensive Rat Arteries to Acetylcholine. *Br J Pharmacol* 127:772-778.

Brandenburg V et al. (2007) Frakturrisiko bei Dialysepatienten- Welche Therapieoptionen gibt es? *Osteologie Forum* 3:35-44.

Brenda R et al. (2011) Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *N Eng J Med* 364:303-312.

Brown EA et al. (2003) Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 14(11):2948-2957.

Campbell K L et al. (2007) Evaluation of nutrition assessment tools compared with body cell mass for the assessment of malnutrition in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 17(3):189-195.

- Carrero JJ et al. (2007a) Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 262:690-701.
- Carrero JJ et al. (2007b) Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 85:695-701.
- Carrero JJ S P et al. (2010) Inflammation in end-stage renal disease - what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 23:498-509.
- Cheng JB et al. (2003) De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 278(39):38084-38093.
- Chung SH et al. (2003) Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:590-597.
- Cooper BA et al. (2004) Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kid Dis* 43:61-66.
- Coresh J et al. (2007) Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298:2038-2047.
- Dalrymple LS et al. (2011) Risk of cardiovascular events after infection-related hospitalizations in older patients on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6(7):1708-1713.
- D'Amour P et al. (2006) Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(1):283-289.
- D'Apollito M et al. (2010) Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 120:203-213.
- DeBoer IH et al. (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2141-2149.
- DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689-1696.
- DeZeeuw D et al. (2010) Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction for albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 376:1543-1551.
- Dobnig H et al. (2008) Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxy-vitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch intern med* 168(12):1340-1349.
- Dusso AS (2003) Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure. *Kidney Int Suppl* 85:6-9.
- Dusso AS et al. (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:8-28.
- European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry (ERA- EDTA-Reg.) Annual Report (2005) (<http://www.era-edta-reg.org/index.jsp>)
- Fernández-Martín JL et al. (2013) COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 28(7):1922-1935.

- Fernández-Martín JL et al. (2015) Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 30(9):1542-1551.
- Ferry M et al. (2005) The SOLINUT- Study: analysis of the interaction between nutrition and loneliness in persons aged over 70 years. *J Nutr Health Aging* 9:261-268.
- Fischer H, Lembcke B (1991) Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med* 18:13-17.
- Fleischman E et al. (1999) Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:1560-1567.
- Floege J et al. (2008) iPTH and mortality in a large cohort of European hemodialysis patients: 2 year ARO results. Poster, 41st ASN Meeting, Philadelphia.
- Foley RN et al. (1998) Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 9(12 Suppl.):16-23.
- Forman JP et al. (2005) Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension, *Hypertension* 46:676-682.
- Forman JP et al. (2007) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 49:1063-1067.
- Fouque D et al. (2008) A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein- energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 73:391-398.
- Friedmann AN et al. (2010) Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 21:223-230.
- Gemeinsamer Bundesausschuss: Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Jahr 2014 Version 1 (2015) 1 – 41 (https://www.g-ba.de/.../2016-01-21_QSD-RL_MNC-Jahresbericht-2014_Bericht.pdf)
- Goldsmith DJ et al. (2002) How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 17:965-969.
- Goldsmith DJ (2016) Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant* 31(5):698-705.
- Girndt M et al. (1999) Influence of dialysis with polyamide vs haemophan haemodialysers on monokines and complement activation during a four month long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 14:676-682.
- Grassmann A et al. (2005) ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 20(12):2587-2593.
- Grau AJ et al. (1998) Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia. Clinical and biochemical studies. *Neurology* 50:196-203.
- Gupta D et al. (2011) Role of growth hormone deficiency and treatment in chronic kidney disease. *Cardiorenal Med* 1:174-182.

- Hakim RM, Lowrie E (1999) Obesity and mortality in ESRD: Is it good to be fat? *Kidney Int* 55:1580-1581.
- Hewison M et al. (2007) Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:316-321.
- Hintzpeter B et al. (2008a) Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62:1079-1090.
- Hintzpeter B et al. (2008b) Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 138:1482-1490.
- Hirani V, Primatesta P (2005): Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England.: population survey. *Age Ageing* 34:485-491.
- Hodges TC et al. (1997) Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J Vasc Surg* 26:1009-1019.
- Holick MF (1981) The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 77(1):51-58.
- Holick MF et al. (1995a) Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 61(3 Suppl):638-645.
- Holick MF et al. (1995b) Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 17(2 Suppl):107:1-11.
- Holick MF (2008) Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(5):1548-1554.
- Holick MF (2009) Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19(2):73-78.
- Hollenbeck M (2007) Shunt, Dialyseeinleitung, Katheter, *Nephrologe* 2:242-251.
- Hollis BW (2005) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135(2):317-322.
- Hopkins FG (1920) The Effects of Heat and Aeration upon the Fat-soluble Vitamine. *Biochem J* 14(6):725-733.
- Huldschinsky K (1919) Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch J Med. Wochenschr* 45:712-713.
- Iglesias P et al. (2012) Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease, clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 25:31-42.
- Ikizler TA et al. (1994) Interventions to treat malnutrition in dialysis patients: The role of the dose of dialysis, Intradialytic parentral nutrition, and growth hormone. *Am J Kidney Dis* 26:256-265.
- Iseki K et al. (1993) Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 44(1):115-119.

Iseki K et al. (1996) Seasonal variation in the incidence of end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 16:375-381.

Iseki K et al. (1999) Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14(8):1956-1960.

James MT et al. (2008) Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 148(8):596-605.

Jansen MA et al. (2002) Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 62(3):1046-1053.

Jehle PM(2008) Das Syndrom der renalen Osteopathie. *Osteologie* 3:125-133.

Jialin W et al. (2012) Relationship between body mass index and mortality in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 121:3-4.

Johnson DW et al. (2000) Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 20:715-721.

Kaizu Y et al. (1998) Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31:93-100.

Kakiya R et al. (2006) Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 70(3):549-556.

Kalantar-Zadeh K (2003) Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 63:793-808.

Kalantar-Zadeh K et al. (2004) Comparing outcome predictability of markers of malnutrition- inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1507-1519.

Kalantar-Zadeh K et al. (2006) Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 70(4):771-780.

Kim MJ et al. (2011) Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetes nephropathy on established renin- angiotensin-aldosterone-system inhibition. *Kidney Int* 80:851-860.

Kopple JD et al. (2000) Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney International* 57:1688-1703.

Kopple JD et al. (1994) Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24:1002-1009.

Krönung G: Dialyseshunts, Stuttgart: Thieme, 2011

Kuhlmann U, Böhrer J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U: Nephrologie- Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren. Thieme, Stuttgart, New York, 2015, S. 347-472.

Lameire N (2005) Preservation of residual renal function in hemodialysed patients. *ASN Renal Week, Clinical Nephrology Conferences*.

- Leavey SF et al. (2001) Body mass index and mortality in "healthier" as compared with "sicker" haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 16:2386-2394.
- Lindsay RM et al. (1992) Which comes first, Kt/V or PCR- chicken or egg? *Kidney Int Suppl* 38:32-36.
- Lips P et al. (1982) Histomorphometric profile and vitamin D status in patients with femoral neck fracture. *Metab Bone Dis* 4:85-93.
- Lips P (2006) Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 92:4-8.
- Liuzzo G et al. (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-424.
- London GM et al. (2003) Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-1740.
- Lowrie EG et al. (1990) Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15(5):458-482.
- Lowrie EG et al. (2002) Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62(5):1891-1897.
- MacLaughlin J et al. (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 76:1536-1538.
- Mailloux LU et al. (1991) Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis* 18(3):326-335.
- Marckmann P et al. (1988) Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol* 29:75-78.
- Markmann P et al. (1989) Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Intern Med* 226:429-432.
- Matsuoka LY et al. (1987) Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 64:1165-1168.
- McCollum EV et al. (1922) Studies on experimental rickets. *J Biol Chem* 53:293-312.
- McKenna MJ et al. (1992) Differences in Vitamin D status between countries in young and the elderly. *Am J Med* 93:69-77.
- Medcalf JF et al. (2001) Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 59:1128-1133.
- Meguid EN et al. (2005) Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 365:331-340.
- Meier CR et al. (1998) Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 351:1467-1471.
- Melamed ML et al. (2006) Changes in serum calcium, phosphate, PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 70:351-357.

- Melamed ML et al. (2008) 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 168:1629-1637.
- Mellanby E (1919) An experimental investigation on rickets. *Lancet* 196:407-412.
- Michos ED et al. (2008) Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:7-12.
- Misra M et al. (2001) Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GFR on dialysis *Kidney Int* 59:754-763.
- Moeller S et al. (2002) ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 17(12):2071-2076.
- Morena M et al. (2005) Overproduction of reactive oxygen species in endstage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int* 9:37-46.
- Must A et al. (1999) The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA* 282:1523-1529.
- Port FK et al. (2002) Dialysis Dose and Body Mass Index Are Strongly Associated with Survival in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 13(4):1061-1066.
- National Kidney Foundation (NKF) (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1):1-266.
- Norman AW et al. (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(19):1980-1981.
- Norman K et al. (2005) The Subjective Global Assessment reliably identifies malnutrition-related muscle dysfunction. *Clin Nutr* 24(1):143-150.
- Owen WF et al. (1993) The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 329:1001-1006.
- Pace N et al. (1945) Studies of Body Composition 3. The Body Water and chemically combined Nitrogen Content in Relation to fat Content. *J Biol Chem* 158:685-691.
- Pepys M et al. (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111:1805-1812.
- Phelan PJ et al. (2008) The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 30(4):423-429.
- Pisoni RL et al. (2002) Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 61(1):305-316.
- Pilz S et al. (2011) Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 58:374-382.
- Polkinghorne KR et al. (2004) Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 15:477-486.
- Pupim LB et al. (2004) Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 14:6-19.

- Ravani P et al. (2009) Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 75:88-95.
- Reichel H et al. (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320:980-991.
- Ridker P et al. (2000) C- Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardio-vascular Disease in Women. *NEJM* 342:836-843.
- Rocco MV et al. (2000) Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 58:446-457.
- Rocco MV et al. (2002) Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis* 39:245-256.
- Rojas L et al. (2013) Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect* 85(3):196-205.
- Rooijens PP et al. (2004) Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28:583-589.
- Schauder P, Ollenschläger G: *Ernährungsmedizin – Prävention und Therapie*. 2. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 2003.
- Schiff H et al. (2002) Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17(10):1814-1818.
- Schilling S (2012) Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int* 109(3):33-38.
- Schwarz U et al. (2000) Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15(2):218-223.
- Shemin D et al. (2001) Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38(1):85-90.
- Slinin Y et al. (2005) Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3 and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 16:1788-1793.
- Stall S et al. (1995) Bioelectrical Impedance Analysis and Dual X- Ray Absorptiometry to monitor nutritional status. *Perit Dial Int* 15:59-62.
- Stannat S et al. (1985) Complement activation during hemodialysis. Comparison of polysulfone and cupro-phan membranes. *Contrib Nephrol* 46:102-108.
- Steiber A et al. (2007) Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr* 17(5):336-342.
- Stenvinkel P et al. (1999) Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911.
- Stenvinkel P et al. (2002) Inflammation and Outcome in End-Stage Renal Failure. *Kidney Int* 62(5):1791-1798.
- Stenvinkel P et al. (2005a) IL- 10, IL- 6 and TNF- alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia- the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 67:1216-1233.

Stenvinkel P et al. (2005b) Inflammation in end-stage renal disease- a fire that burns within. *Contrib Nephrol* 149:185-199.

Stephen GR et al. (1999) Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56:383-392.

Stiller S, Mann H: Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren. In: H.E. Franz, W.H. Hörl (Hrsg.): *Blutreinigungsverfahren*. Thieme Verlag, 1997, S. 102-115.

Szeto CC et al. (2003) Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. *Nephrol Dial Transplant* 18:977-982.

Tayeb JS et al. (2000) Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels. *J Am Kidney Dis* 35:606-610.

Tentori F et al. (2007) Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 18:2377-2384.

Termorshuizen F et al. (2003) The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 6:1293-1302.

Termorshuizen F et al. (2004) Relative Contribution of Residual Renal Function and Different Measures of Adequacy to Survival in Hemodialysis Patients: An analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol* 15:1061-1070.

Tonelli M et al. (2006) Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 17:2034-2047.

Tordoir J et al. (2007) EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 22(Suppl 2):88-117.

USRDS United States Renal Data System. *USRDS 2007 Annual Data Report (2007) Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease

USRDS United States Renal Data System (2005) Excerpts from *USRDS 2004 Annual Data Report*. *Am J Kidney Dis* 45(Suppl. 1):3-5.

van Olden RW et al. (2003) Acute effects of high-dose furosemide on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial Int* 23:339-347.

Vascular Access Work Group (2006) Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 48:248-273.

Vilar E et al. (2009) Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 24(8):2502-2510.

Wang AY et al. (2002) Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on dietary micronutrient intakes in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 76(3):569-576.

Wang AY et al. (2005) Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 20:396-403.

- Wang AY et al. (2006) The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 69(10):1726-1732.
- Wasse H et al. (2008) Arteriovenous Fistula Use Is Associated with Lower Cardiovascular Mortality Compared with Catheter Use among ESRD Patients. *Semin Dial* 21(5):483-489.
- Weijmer MC et al. (2005) Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16(9):2769-2777.
- Weishaar RE et al. (1987) Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *J Clin Invest* 79:1706-1712.
- Weltmore JB et al. (2011) Elevated GFG23 levels are associated with impaired calcium-mediated suppression of PTH in ESRD. *J Clin Endocrinol Metab* 96:57-64.
- Whicher J et al. (1987) When is serum albumin worth measuring? *Ann Clin Biochem* 24:572-580.
- Windaus A (1931): The chemistry of irradiated ergosterol. *Proc. R. Soc* 108:568-587.
- Windaus A et al. (1936) Über die Konstitution des Vitamins D2. *Ann. Chem* 521:160-175.
- Wolf G (2004): The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 134(6):1299-1302.
- Wolf M et al. (2007) Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 8:1004-1013.
- Wolf M et al. (2008) Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 19:1379-1388.
- Zimmermann J et al. (1999) Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 55:648-658.
- Yeun JY et al. (2000) C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35(3):469-476.
- Young EW et al. (2004) Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practise Patterns Study. *Kidney Int* 44(Suppl. 2):34-38.

Thesen

1. Die Mortalitätsrate bei Hämodialysepatienten ist sehr hoch.
2. Die Daten über die medizinischen Rahmenbedingungen inzidenter Hämodialysepatienten in Deutschland sind nicht ausreichend.
3. Ein sehr geringer Anteil von den inzidenten Patienten wird langfristig vor Dialysepflichtigkeit von Nephrologen betreut.
4. Die Hämodialysepatienten haben einen Vitamin D-Mangel, eine erhöhte Inflammation und ein erniedrigtes Serumalbumin.
5. Routinemäßig untersuchte Parameter wie Serumalbumin, Alter, PTH, Restausscheidung, Gefäßzugang zur Dialyse und CRP sind zuverlässige Prädiktoren zur Beurteilung der Überlebensrate.
6. Geschlecht, Calcidiol, Calcitriol und BMI sind keine Prädiktoren für die Mortalität.
7. CRP korreliert mit Albumin und Restfunktion invers, das Alter korreliert mit Restfunktion invers.
8. Nach BMI-Mittelwert sind die Patienten übergewichtig, wir haben keine Aussagemöglichkeit über die Flüssigkeitsmenge, die bei PEW eine große Rolle spielt.
9. Anhand vom Serumalbumin sind die Patienten mangelernährt, das hohe Inflammationsniveau könnte die Albuminsynthese beeinflussen oder umgekehrt. Die Hypoalbuminämie könnte durch eine Hyperhydratation bedingt sein, die wir jedoch mit Hilfe der untersuchten Parameter nicht feststellen können.
10. Unsere älteren Patienten mit niedrigem Serumalbumin, erhöhtem CRP, geringerer Restdiurese, einem zentralvenösen Dauerkatheter zur Dialyse und erniedrigtem PTH bedürfen unserer besonderen Aufmerksamkeit.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre damit, dass ich die vorliegende Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter der wissenschaftlichen Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Girndt selbst angefertigt und keine anderen als die darin angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Halle, den 08.03.2018

Otgontogoo Dorligjav

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Damit erkläre ich, dass keine früheren Promotionsversuche unternommen wurden.

Halle, den 08.03.2018

Otgontogoo Dorligjav

Lebenslauf

Otgontogoo Dorligjav
Peissnitzinsel 2a
06108 Halle

Vorname	Otgontogoo
Name	Dorligjav
Anschrift	Peissnitzinsel 2a, 06108 Halle
geboren	am 28.09.1966 in Ulaanbaatar, Mongolei
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	ledig, 2 Kinder
Schul-/ Berufsausbildung	
1974 - 1984	Oberschule in Ulaanbaatar
09/84 - 06/85	Deutsch-Intensivkurs an der Mongolischen Staatsuniversität in Ulaanbaatar
09/85 - 07/86	Deutsch-Komplex-Kurs am Herder-Institut Leipzig, Zweigstelle Nordhausen
1986 - 1993	Medizinstudium an der MLU-Halle-Wittenberg
WS '91/'92 und SS '92	Beurlaubung (Geburt des 1. Kindes)

Berufsweg

11/93 - 04/95	Ärztin im Praktikum an der MLU Halle-Wittenberg, Zentrum für Innere Medizin I, Schwerpunkte Hämatologie und Onkologie
05/95 - 09/96	Geburt des 2.Kindes und Erziehungsjahr
10/96 - 07/06	MLU Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin IV, Schwerpunkte Hämatologie und Onkologie
10/96 - 03/99	Station KIM 10
04/99 - 03/02	Hämostaseologische Ambulanz
04/02 - 09/02	Hämatologisch-onkologische Ambulanz
10/02 - 03/03	Intensivstation, Klinik für Innere Medizin I
04/03 - 09/04	Hämatologisch-onkologische Ambulanz
10/04 - 07/06	zentrale Notaufnahme, Klinik für Innere Medizin I
seit 08/06 bis heute	MLU Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin II, Schwerpunkte Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie
08/06 - 10/06	Station KIM 3
11/06 - 11/10	KfH, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
12/10 - 09/11	Akutdialyse
10/11 bis heute	KfH, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
seit 03/08	Fachärztin für Innere Medizin
seit 11/10	Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie

Halle, den 08.03.2018

Otgontogoo Dorligjav

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Girndt, der mir dieses Thema freundlich überließ. Ganz besonders möchte ich mich bei ihm für seine wertvollen Beratungen und Korrekturhinweise bedanken.

An Herrn Oberarzt PD Dr. med. R. Fiedler richtet sich mein spezieller Dank für die Hilfestellung bei der Datenerhebung und zahlreicher fachlicher Anregung. Seine Überlegungen und Besprechungen der Daten haben erst die vorliegende Arbeit ermöglicht.

Meinem Sohn, Iweel Ogtontogoo, der sich am Ende seines Masterstudienganges Finanz- und Wirtschaftsmathematik an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig befindet, danke ich liebevoll für die Unterstützung der statistischen Auswertung.

Ein weiterer Dank gilt den Patienten und dem Pflegepersonal des KfH Halle für die Unterstützung bei meinen Datenerhebungen.