

Aus der Klinik für Pädiatrie m. S. Nephrologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Intermittierende nächtliche Hämodialyse (Berlin-NHD) bei Kindern und
Jugendlichen: Eine prospektive Anwendungsbeobachtung**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Tanja Stephanie Hilliger
aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
1. Einleitung	1
1.1 Terminale Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen	1
1.2 Folgen der Niereninsuffizienz	2
1.2.1 Calcium- und Phosphatstoffwechsel	2
1.2.2 Renale Anämie und Eisenstoffwechsel	4
1.2.3 Kardiovaskuläres System	5
1.2.4 Ernährung	6
1.2.5 Wachstum	7
1.3 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz	8
1.3.1 Nierentransplantation	8
1.3.2 Dialyseverfahren	8
1.4 Nachteile der Dialyseverfahren	11
1.5 Vorteile intensivierter Verfahren	12
1.6 Fragestellung.....	15
2. Patienten und Methoden	16
2.1 Patienten	16
2.1.1 Patienten des NHD-Programms.....	16
2.1.2 Kontrollen (historische)	16
2.1.3 Grunderkrankungen	20
2.1.4 Zugänge zur Dialyse	23
2.1.5 Ort.....	24
2.2 Methoden	24
2.2.1 Statistische Auswertung.....	24
2.2.2 Hämodialysemaschine	25
2.2.3 Dialyseeffektivität	25
2.2.4 Laborwerte	26
2.2.5 Medikamente	26
2.2.6 Auxilogische Daten	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Biochemische Parameter und Kt/V.....	29
3.1.1 Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff	29
3.1.2 Kt/V	31
3.1.3 Metabolische Azidose	32
3.2 Calcium- und Phosphatstoffwechsel.....	33
3.2.1 Calcium und Phosphat im Serum.....	33
3.2.2 Knochenstoffwechsel	34
3.2.2 Medikamente	36

Inhaltsverzeichnis

3.3	Eisenstoffwechsel.....	38
3.3.1	Parameter der Anämie.....	38
3.3.2	Medikamente	39
3.4	Kardiovaskuläre Parameter und kardiale Medikamente	41
3.4.1	Blutdruck.....	41
3.4.2	Antihypertensiva	43
3.4.3	Linksventrikuläre Hypertrophie.....	44
3.4.4	Weitere Endorganschäden	45
3.5	Ernährung.....	45
3.6	Wachstum	47
3.7	Intradialytische Probleme	49
3.7.1	Schlaf.....	49
3.7.2	Schmerzen.....	50
3.7.3	Hospitalisierung	50
3.8	Therapiekomplicationen	51
3.9	Andere Laborparameter	52
4.	Diskussion.....	54
4.1	Effektivität der Nächtlichen Hämodialyse	54
4.2	Limitationen der Studie.....	55
4.3	Biochemische Parameter und Kt/V.....	56
4.4	Calcium- und Phosphatstoffwechsel.....	57
4.5	Eisenstoffwechsel.....	59
4.6	Kardiovaskuläre Parameter und kardiale Medikamente	61
4.7	Ernährung.....	63
4.8	Wachstum	65
4.9	Intradialytische Probleme, Schlaf und Hospitalisierung	66
4.10	Therapiekomplicationen	68
4.11	Offene Fragen	69
5.	Zusammenfassung	71
6.	Literaturverzeichnis.....	73
7.	Tabellenverzeichnis	84
8.	Abbildungsverzeichnis	87
	Danksagung	88
	Eidesstattliche Versicherung	89
	Lebenslauf.....	90
	Publikationsliste.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMDA	Alpha-Methyldopamin
APN	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (jetzt: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie, GPN) (http://www.gp-nephrologie.de)
aP	Alkalische Phosphatase
ARPKD	autosomal recessive polycystic kidney disease (Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung)
AT II	Angiotensin II
av-Fistel	Arteriovenöse Fistel
bds.	Beidseitig
BF	Blutfluss
β 2-MG	β 2-Mikroglobulin
BMI	Body Mass Index
C3	Komplementfaktor C3
Ca x P ₀₄	Calcium-Phosphat-Produkt
Ca ²⁺	Calcium (ionisiert)
CAPD	Continuous ambulatory Peritoneal Dialysis (Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse)
CKD	Chronic Kidney Disease
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
DF	Dialysefrequenz
D+HUS	Diarrhoe assoziiertes Hämolytisch Urämisches Syndrom
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (http://www.dgfn.eu)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation (http://www.dso.de)
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
Epo	Erythropoetin
ePTFE	expanded Polytetrafluorethylen
ET	Eurotransplant (http://www.eurotransplant.org)

Abkürzungsverzeichnis

FSGS	Fokal segmentale Glomerulosklerose
GBM	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Glc	Glukose
GN	Glomerulonephritis
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykolisiertes Hämoglobin (Glycosylated Hemoglobin)
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Hämofiltration
Hkt	Hämatokrit
HLA	Human Leucocyte Antigen (Humanes Leukozyten Antigen)
HTx	Herztransplantation
HUS	Hämolytisch-Urämisches-Syndrom
IE	Internationale Einheiten (IU International Units)
i.v.	intravenös
IGF BP-3	Insulin-like Growth Factor - Binding Protein 3
IGF-1/2	Insulin-like Growth Factor 1/2
IgG	Immunglobulin G
IHD	Intensivierte Hämodialyse
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (http://www.kidney.org)
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (http://www.kfh-dialyse.de)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
Kt/V	Parameter für die Harnstoffelimination pro Dialyse:
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LVED	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MAD	mittlerer arterieller Druck
MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin (Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin)

Abkürzungsverzeichnis

MCV	Mean Corpuscular Volume (Mittleres Korpuskuläres Volumen)
NaBic	Natriumbikarbonat
NET	Nierenersatztherapie
NHD	Nächtliche Hämodialyse
NIHD	Nächtliche intermittierende Hämodialyse
NHHD	Nocturnal Home Hemodialysis
NO	Stickstoffmonoxid
NPH	Nephronophthise
NTx	Nierentransplantation
OHC	Otto-Heubner-Zentrum (www.charite.de/ohc)
PD	Peritonealdialyse
pmcp	per million child population
PTH	Parathormon
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Posttransplantations- Lymphoproliferative Erkrankung)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rhGH	Recombinant human Growth Hormone (rekombinantes humanes Wachstumshormon)
RPGN	Rapid Progressive Glomerulonephritis
RR	Blutdruck
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SDHD	Short Daily Home Hemodialysis
SDS	Standard Deviation Score
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SN	Single Needle (Einnadel-Verfahren)
TG	Triglyceride
TNV	Terminales Nierenversagen
TSH	Thyreotropin
UF	Ultrafiltration
VUR	Vesikoureteraler Reflux
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Terminale Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Die chronische Niereninsuffizienz ist eine konstante, fortschreitende Zerstörung des Nierengewebes. Ein Anstieg der Retentionswerte im Serum (Kreatinin, Harnstoff und andere) zeigt sich klinisch als urämisches Syndrom bis hin zum urämischem Koma [1].

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen sind in zwei Dritteln der Fälle vererbte/angeborene Nierenerkrankungen - Hypoplasien und Dysplasien sind dabei mit 31,8% vertreten. In einem Drittel der Fälle sind dies erworbene Erkrankungen - FSGS war mit 9,4% die Hauptdiagnose (Abbildung 1) [2].

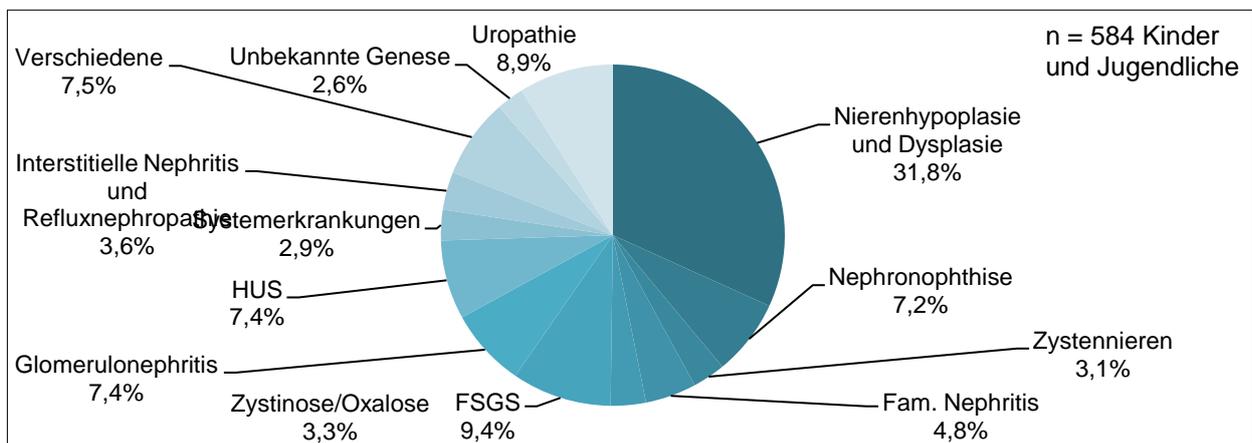


Abbildung 1: Diagnoseverteilung Kinder und Jugendliche in Nierenersatztherapie 2006 (Gruppierung nach pädiatrischen Gesichtspunkten) (HUS = Hämolytisch urämisches Syndrom, FSGS = Fokal segmentale Glomerulosklerose) (QuaSi-Niere Bericht 2006|2007) [2].

Der Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz lässt sich anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemäß KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) in fünf Stadien einteilen (Tabelle 1) [3]. Die Abnahme der Nierenfunktion vollzieht sich, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, oft schleichend und bleibt zunächst häufig unbemerkt, da über verschiedene Mechanismen der Ausfall verschiedener renaler Funktionen noch kompensiert werden kann (z.B. Erhöhung des Blutdrucks) [1]. Wenn die Niereninsuffizienz sehr weit fortgeschritten ist (CDK-Stadium 5, terminale Niereninsuffizienz), muss mit einer Nierenersatztherapie begonnen werden.

1. Einleitung

CKD-Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Nierenerkrankung mit normaler Nierenfunktion	> 89
2	Nierenerkrankung mit milder Nierenfunktionseinschränkung	60 - 89
3	Nierenerkrankung mit moderater Nierenfunktionseinschränkung	30 - 59
4	Nierenerkrankung mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung	15 - 29
5	Chronisches Nierenversagen (Terminales Nierenversagen)	<15

Tabelle 1: CDK-Stadien nach KDOQI (CKD = Chronic Kidney Disease, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate) [3].

Die Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz für Kinder in Deutschland lag 2006 bei 40 pmcp (per million child population) [2]. Zusammengefasst wurden in Deutschland 57 Kinder und Jugendliche pro Million Einwohner dieser Altersgruppe mit chronischer Nierenersatztherapie behandelt. In der Transplantationsnachsorge befanden sich 70% der Kinder und 81% der Jugendlichen. Insgesamt waren 862 Kinder und Jugendliche dialysepflichtig (Tabelle 2). Die Inzidenz lag bei 134 Kindern und Jugendlichen, bezogen auf die Kinderpopulation (<15 Jahre) betrug die Inzidenz 8,3 pmcp. 125 Kinder und Jugendliche wurden nierentransplantiert. Die Gesamtzahl der Kinder und Jugendlichen in chronischer Nierenersatztherapie (Prävalenz) blieb jährlich insgesamt nahezu stabil und verringert sich jährlich nicht nur durch Todesfälle, sondern auch durch den Wechsel von Jugendlichen in die Erwachsenenbehandlung nach Vollendung des 18. Lebensjahres [2].

Behandlungsverfahren	Kinder < 15 Jahren	Jugendliche 15-18 Jahren	Gesamt
HD-Verfahren	37	49	86
PD-Verfahren	104	25	129
Transplantationsnachsorge	321	326	647
Prävalenz (gesamt)	462	400	862
Neu gemeldet mit HD/PD-Verfahren	76	35	111
Präemptive Transplantation	19	4	23
Inzidenz (gesamt)	95	39	134
Nierentransplantation (gesamt)	88	37	125
Verlust der Transplantatfunktion	6	7	13
Verstorben	6	0	6

Tabelle 2: Übersicht Kinder und Jugendliche in chronische Nierenersatztherapie 2006 (QuaSi-Niere Bericht 2006|2007) (HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse) [2].

1.2 Folgen der Niereninsuffizienz

1.2.1 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Eine Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz ist der sekundäre Hyperparathyreoidismus. Aufgrund des gestörten Calcium-Phosphatstoffwechsels und der fehlenden Umwandlung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol in den aktiven Vitamin-D-

1. Einleitung

Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol kommt es zur verminderten intestinalen Aufnahme von Ca^{2+} , zu einem Absinken des ionisierten Ca^{2+} und damit zur vermehrten Sekretion des Parathormons (PTH). Die gesteigerte PTH-Freisetzung wird zusätzlich durch eine mangelhafte Ausscheidung von Phosphat und Bindung der ionisierten Ca^{2+} -Ionen verstärkt. Erhöhte PTH-Spiegel aktivieren die Freisetzung von Calcium aus dem Knochen und verstärken dadurch die ossäre Demineralisierung. Außerdem induziert dies einen verstärkten Knochenumbau, der die Bildung von Faserknochen und Fasergewebe (Ostitis fibrosa) zur Folge hat [1]. Das sich im Wachstum befindliche Skelettsystem mit seinem erhöhten Mineralbedarf reagiert besonders empfindlich auf Störungen, insbesondere in Phasen beschleunigten Wachstums wie in der Säuglingszeit und der Pubertät. Die schwersten Manifestationen der renalen Osteodystrophie, wie Frakturen und Epiphysenlösungen, finden sich gehäuft in dieser Altersgruppe und hinterlassen oft bleibende Skelettdeformierungen (Abbildung 2) [1].

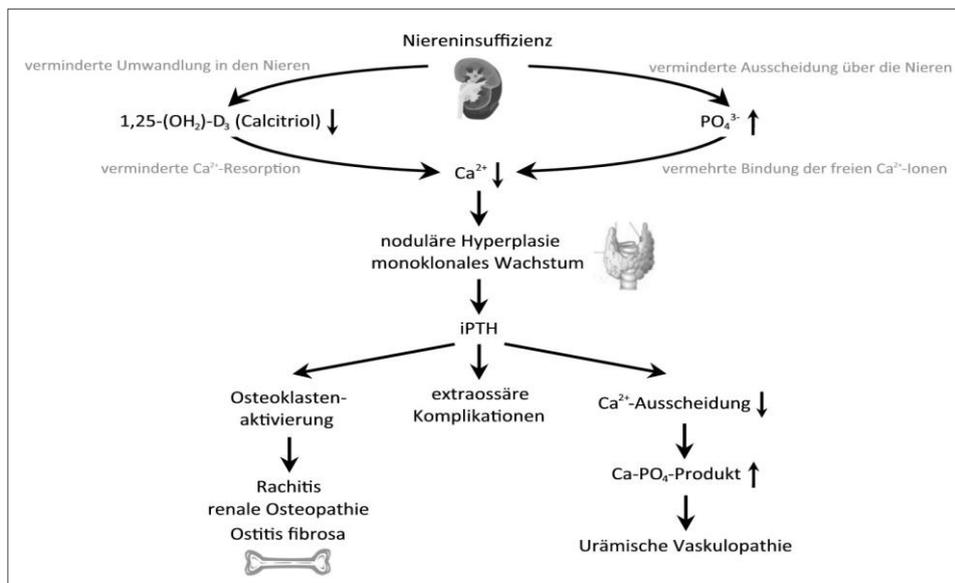


Abbildung 2: Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus (Ca-PO₄ = Calcium-Phosphat-Produkt, Ca²⁺ = Calcium (ionisiert), PO₄³⁻ = Phosphat (ionisiert), iPTH = Parathormon, 1,25-(OH)₂-D₃ (Calcitriol) = Vitamin-D-Metabolit) [4].

Erhöhte Calcium-Phosphat-Produkte führen zu einer Arteriosklerose mit Verkalkungen und zu extraossären Komplikationen (Tabelle 3) [4 - 6]. Das Mortalitätsrisiko ist bei den Patienten aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen erhöht.

1. Einleitung

Organsystem	Extraossäre Komplikationen des Hyperparathyreoidismus
Muskulatur	Myopathie (v.a. proximale untere Extremitäten) [4, 5]
Haut	Pruritus [4]
Herz/Kreislauf	plötzlicher Herztod [5]
	Kardiomyopathie [5]
	myokardiale interstitielle Fibrose [4, 6]
	Zunahme der Arterienwanddicke [4, 6]
	Low-Density Lipoprotein (LDL)- Zunahme [4]
	Triglycerid (TG)-Zunahme [4]
	Hypertonie [4]
Blut	Renale Anämie [4]
	Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) [4]

Tabelle 3: Extraossäre Komplikationen des Hyperparathyreoidismus (LDL = Low-Density-Lipoprotein, TG = Triglycerid, LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie) [4 - 6].

Standardtherapie zur Reduzierung der Langzeitschäden sind heute die Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten, Phosphatbindern und nötigenfalls eine Parathyreidektomie.

Ein anhaltender sekundärer Hyperparathyreoidismus kann auch aufgrund einer chronischen Überstimulierung bei einigen Patienten zu einer Entkopplung der PTH-Sekretion von der Serumcalciumkonzentration führen (tertiärer Hyperparathyreoidismus) [7]. Eine subtotale Parathyreidektomie ist dann die Therapie der Wahl [7].

1.2.2 Renale Anämie und Eisenstoffwechsel

Die im Verlauf der Niereninsuffizienz auftretende Anämie ist, neben der renal bedingten Hypertonie, ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) [8]. Die Anämie korreliert bei Dialysepatienten direkt mit der Hospitalisierungsrate und der Mortalitätsrate, obwohl der genaue Hämoglobin-Zielwert weder bei Kindern noch bei Erwachsenen genau geklärt ist [9].

Der Ausfall der inkretorischen (endokrinen) Leistungen der Nieren, z.B. der Synthese von Erythropoetin (Epo), ist für die Entwicklung der renalen Anämie hauptsächlich verantwortlich. Die fehlende Stimulation durch Epo führt zur verminderten Produktion von Erythrozyten. Bei Dialyse-Patienten kann sich darüber hinaus eine mikrozytäre hypochrome Anämie durch einen Eisenmangel (bis zu 2g Eisen/Jahr durch Blutverlust im Dialysesystem, gastrointestinale Blutungen, verkürzte Erythrozytenüberlebensdauer und häufige Blutabnahmen) oder Folsäuremangel (da Folsäure dialysierbar ist)

1. Einleitung

entwickeln [10]. Bei einer Anämie ist die Sauerstoff-Transportkapazität im Blut eingeschränkt. Als Ausgleich ist die Herzfrequenz gesteigert und es kommt zu einer Volumen- und Druckbelastung des Herzens und somit schnell zu einer Belastungstachykardie und -dyspnoe. Dies hat beträchtliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und die körperliche Leistungsfähigkeit [10].

Eine Normalisierung der Anämie durch die Gabe von rekombinanten Erythropoetin führt zu deutlich höherer Lebensqualität sowie zur Verbesserung des Allgemeinzustands der Betroffenen und reduziert die anämiebedingten Folgeschäden am Herzen und den Gefäßen [10]. Der Ziel-Hb-Wert bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegt derzeit über 11g/dl (Hämatokrit über 33%) [3]. Zusammen mit der Vermeidung einer Hypervolämie, einer medikamentösen Blutdrucknormalisierung und einer Normalisierung der Herzfrequenz ist die Rückbildung einer bereits bestehenden Hypertrophie möglich [11].

1.2.3 Kardiovaskuläres System

Arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) sind die wesentlichen Mortalitätsfaktoren bei Dialysepatienten [12]. Etwa 80% der chronisch niereninsuffizienten erwachsenen Patienten leiden an Bluthochdruck. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist unabhängiger Prädiktor eines kardialen Todes [13]. Hauptursachen der linksventrikulären Hypertrophie sind hohe Vorlast bei Hypervolämie und erhöhte Nachlast durch erhöhten peripheren Widerstand, wodurch sich eine kardiale Hypertrophie entwickelt. Der myokardiale Umbau beginnt früh und lässt sich schon bei normotensiven Patienten und noch normaler GFR nachweisen [14]. Ein weiterer Prädiktor für die erhöhte Mortalität bei Dialysepatienten ist der fehlende nächtliche Blutdruckabfall. Normal sinkt der Blutdruck im Schlaf um zehn bis 20%, jedoch ist der nächtliche Dip bei einer renalen Hypertonie um weniger als 10% verringert. Für die Hypertonie bei Dialysepatienten sind neben der Volumenüberladung verantwortlich wichtig: Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosterin-System (RAAS) und des Sympathikus (vegetatives Nervensystem), Störung der endothelabhängigen Vasodilatation, linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, arterielle Steifigkeit, Urämietoxine, genetische Faktoren, sekundärer Hyperparathyreoidismus, kochsalzreiche Ernährung und medikamentöse Non-Compliance (Abbildung 3).

1. Einleitung

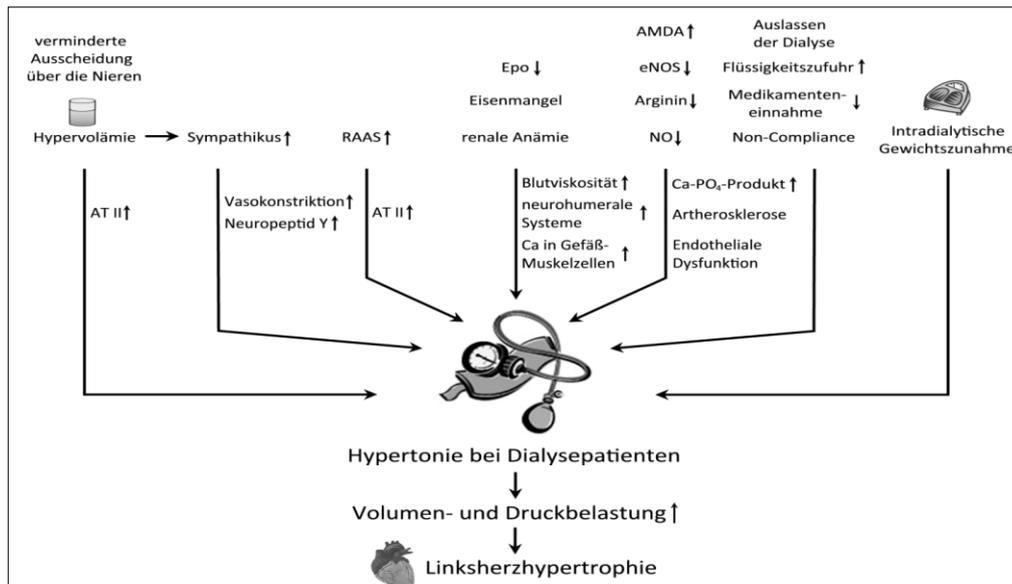


Abbildung 3: Pathophysiologie der renalen Hypertonie (AT II = Angiotensin II, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosterin-System, Epo = Erythropoetin, Ca = Calcium, AMDA = Alpha-Methyldopamin, eNOS = endotheliale NO-Synthase, NO = Stickstoffmonoxid, Ca-Po₄ = Calcium-Phosphat-Produkt) [15].

Eine Komplikation des Hypertonus ist eine fortschreitende Veränderung und Schäden am Auge (Fundus hypertonicus). Infolge des hohen Blutdrucks kommt es zur chronischen Gefäßveränderung der arteriellen Gefäße der Netzhaut (Retina). Die retinale Schädigung wird anhand der Keith-Wagener-Baker-Klassifikation in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt [16].

Entscheidend für die Prognose der Patienten sind deshalb die Maßnahmen zur Verminderung der Hypervolämie, annähernde Normalisierung des Hämoglobin, sowie eine Reduktion des Blutdrucks verbunden mit einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems durch einen ACE-Hemmer.

1.2.4 Ernährung

Chronisch niereninsuffiziente Patienten müssen ihre Ernährung meist einschränken. Insbesondere müssen sie auf eine verminderte Natrium-, Kalium- und Phosphatzufuhr achten, da ein Übermaß dieser Stoffe zu lebensbedrohlichen Stoffwechselstörungen führen kann. Anders als in der Normalbevölkerung sind hohe BMI-Werte eher vorteilhaft bei erwachsenen Dialysepatienten [17] und erhöhte Serumcholesterinwerte sind mit einer verminderten Mortalität verbunden [18,19]. Es existieren keine vergleichbaren Untersuchungen für Kinder und Jugendliche.

1. Einleitung

Laborchemisch hinweisend für den Ernährungszustand sind Serumalbumin, Gesamteiweiß, Transferrin, Komplementfaktor C3, IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) und IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor – Binding Protein 3).

Außerdem darf der anurische Dialysepatient meist nur eine begrenzte Flüssigkeitsmenge zu sich nehmen, um die zu vorhandene Hypervolämie zu reduzieren.

Von großer Bedeutung ist daher die Wiederherstellung bzw. Erhaltung eines normalen Ernährungszustandes. Die Reduzierung der Kaliumaufnahme wird mit Hilfe von diätischen Restriktionen und Kaliumbindern reguliert. Die diätische Einstellung der Phosphatzufuhr erweist sich ebenfalls als schwierig und wird zusätzlich mit medikamentösen Phosphatbindern eingeschränkt [7].

1.2.5 Wachstum

Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Störung des Wachstums ein Problem. Es macht sich schon im ersten Frühstadium der Niereninsuffizienz bemerkbar. Die Skelettreifung ist durch den gestörten Calcium-Phosphatstoffwechsel verzögert. Deshalb bleiben viele Patienten nach einer chronischen Dialysebehandlung und auch nach einer Transplantation als Erwachsene häufig kleinwüchsig [4].

Nach Therapie anderer Ursachen (wie Malnutrition) wird der renale Kleinwuchs mit einem rekombinanten humanen Wachstumshormon (rhGH) behandelt [20]. Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz können darüber hinaus eine Wachstumsstörung durch eine verminderte Sekretion von Wachstumshormonen und eine Endorganresistenz entwickeln [20].

Eine Therapie mit einem rekombinanten humanen Wachstumshormon (rhGH) kann ein eingeschränktes Aufholwachstum v.a. im ersten Beobachtungsjahr der Untersuchung auslösen und dies bereits vor der Nierenersatztherapie. Die Kinder waren $10,4 \pm 2,2$ Jahre alt. Die Endgröße konnte im Durchschnitt um 2-10 cm verbessert werden [21]. Es erreichen etwa 2/3 der behandelten Patienten eine Zielgröße über der alters- und geschlechtsspezifischen 3. Perzentile, die aber häufig noch unter 10 cm der genetischen Zielgröße liegt [20].

1. Einleitung

Die Therapie mit rhGH kann nur eingeschränktes Wachstum aufholen. Demzufolge bleiben die Wachstumsretardierung und der resultierende Kleinwuchs bei den Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz ein großes Problem.

1.3 Therapie der terminalen Niereninsuffizienz

1.3.1 Nierentransplantation

Eine frühzeitige Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz. Im Gegensatz zur Dialyse stellt diese Behandlung auch die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und soziale und berufliche Integration der Patienten wieder her [22] (Zusammengefasst in Tabelle 4).

Stabiler Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt [23]
Elimination von Urämietoxinen [23]
Verbesserung oder Elimination der renalen Anämie [23]
Blutdrucknormalisierung [23]
Keine Probleme mit dem Dialysezugang [23]
Zeitliche und örtliche Unabhängigkeit [23]
Keine diätischen Einschränkungen [23]
Verbesserte Leistungsfähigkeit [23]
Deutliche physische Stabilisierung [23]

Tabelle 4: Verbesserung durch die Nierentransplantation im Vergleich zur HD und PD [23].

Die Nierentransplantation ist auch aus wirtschaftlichen Gründen die günstigere Therapie für das Gesundheitswesen. Die Kosten einer erfolgreichen Operation mit Nachsorge im ersten Jahr betragen etwa so viel wie zwei Jahre Dialyse [23]. Jedoch mussten 2012 36,8% aller Patienten länger als 60 Monate auf eine Nierentransplantation warten [24].

1.3.2 Dialyseverfahren

Aufgrund der langen Wartezeit sind Dialyseverfahren zur Überbrückung bis zu einer Nierentransplantation eine lebensnotwendige Behandlung. Grundsätzlich stehen zur Dialysebehandlung zwei Verfahren zur Verfügung: die Hämodialyse und die Peritonealdialyse.

- a) Bei der **Hämodialyse (HD)** wird das Blut an einem Membranfilter außerhalb des Körpers von Schadstoffen gereinigt. Das Blut wird dabei meist über einen chirurgisch angelegten arteriovenösen Gefäßzugang (Shunt) aus dem Körper heraus geleitet und wieder zurückgeführt. So wird eine ausreichende Geschwindigkeit des Blutflusses gewährleistet (angestrebt wird der maximale mögliche Blutfluss, in der Regel 3-5

1. Einleitung

ml/kg/min). Die Dialyse wird drei- bis viermal die Woche für vier bis fünf Stunden pro Behandlung durchgeführt. Dieses Verfahren hat sich als Standardverfahren etabliert. In **Abb. 4** sind Aufbau der Hämodialyse und die Gefäßzugänge schematisch dargestellt.

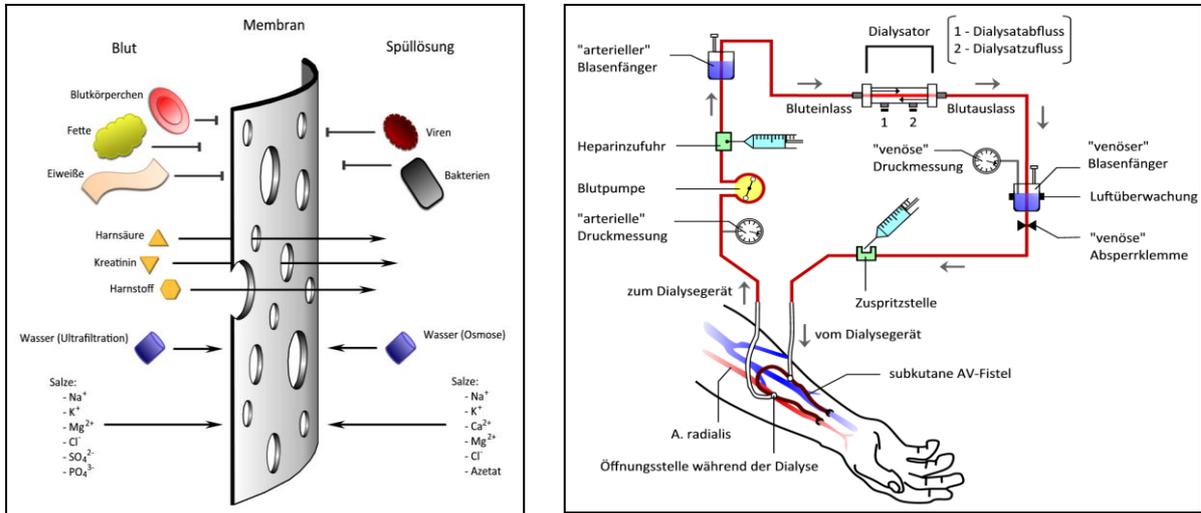


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Hämodialyse. Ein Stoffaustausch zwischen zwei Stoffen mittels semipermeabler Membran mit einem bestimmten Porendurchmesser (Osmose). Entsprechend dem Konzentrationsgefälle fließen die Stoffe von der einen Seite der Membran zur anderen Seite. Das Blut besitzt eine andere Konzentration an harnpflichtigen Substanzen und Salzen als die Flüssigkeit im Dialysator (Dialysat). Das Blut des Patienten wird aus dem Shunt entnommen und über ein Schlauchsystem in einem Dialysator gereinigt. Anschließend wird die Flüssigkeit abtransportiert und über eine Vene wird das gereinigte Blut dem Patienten wieder zugeführt. (Na⁺ = Natrium, K⁺ = Kalium, Mg²⁺ = Magnesium, Cl⁻ = Chlorid, SO₄²⁻ = Sulfat, PO₄³⁻ = Phosphat, Ca²⁺ = Calcium) [25] [26].

Die Hämodialyse ist heutzutage die in Deutschland am meisten eingesetzte Dialysetherapie und seit 1968 auch bei älteren Kindern und Jugendlichen die erste Wahl [27]. Meist findet die Behandlung in einem Dialysezentrum unter der Aufsicht von besonders geschultem Pflegepersonal und einem Ärzteteam statt. Der Patient muss sich allerdings einem festen Behandlungsplan anpassen und meist dreimal pro Woche für jeweils vier bis fünf Stunden vor Ort erscheinen. In einigen ausgewählten Fällen kann die Dialysetherapie auch zu Hause durchgeführt werden [28].

b.) Beim alternativen Verfahren, der **Peritonealdialyse (PD)**, werden die Stoffwechselgifte mittels einer in die Bauchhöhle instillierten Dialyseflüssigkeit über einen permanent implantierten Katheter (Tenckhoff-Katheter) entfernt. Dabei fungiert das Peritoneum als natürliche Dialysemembran. Über das erzeugte Konzentrationsgefälle diffundieren die harnpflichtigen niedermolekularen Stoffe aus den peritonealen Kapillaren durch das Interstitium in die dialysatgefüllte Peritonealhöhle und über Konvektion werden andere im Blut gelöste mittelmolekulare

1. Einleitung

Stoffe entfernt. Zusätzlich ziehen Glucose, Isodextrin oder Aminosäuren, überschüssiges Wasser aus dem Gewebe und garantieren die erforderliche osmotische Ultrafiltration (= Stofftransport). Nach einer festgelegten Zeit (meist 60-90 min) wird die Dialyseflüssigkeit entfernt und durch eine neue Flüssigkeit substituiert [28]. Dieses Verfahren ist jedoch ineffektiver als die Hämodialyse und muss daher mehrmals (drei- bis fünfmal) täglich wiederholt werden. In **Abb. 5** ist Aufbau der Peritonealdialyse schematisch dargestellt.

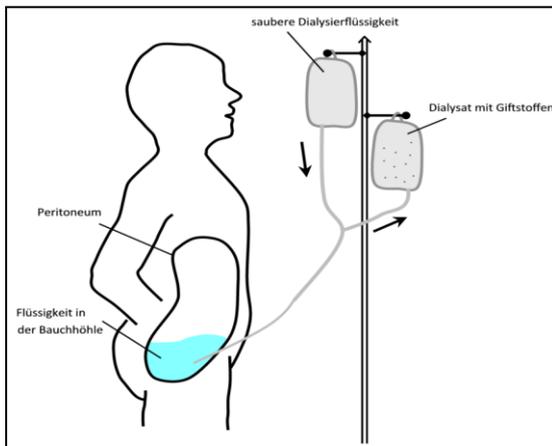


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Peritonealdialyse. Über einen speziellen Katheter, welcher operativ in das Peritoneum eingelegt wird, füllt sich der Patient selbst ca. 2l einer sterilen Dialyselösung in den Bauchraum ein. Die mit den Giftstoffen gesättigte Dialyselösung wird nach einer bestimmten Verweildauer (60 – 90 min) wieder aus dem Peritoneum ausgeleitet. [25].

Aufgrund der hämodynamischen Instabilität ist meist die Peritonealdialyse für Säuglinge und Kleinkinder besser geeignet als die Hämodialyse. Bei älteren Kindern muss individuell entschieden werden, welche der beiden Methoden eingesetzt werden soll [1]. Die PD bietet bei Dialysebeginn gegenüber der HD Vorteile [28] (Zusammengefasst in Tabelle 5).

Vorteile der PD	Nachteile der PD
Kardiovaskulär schonend	Ständige Konfrontation mit der Erkrankung
Kontinuierliche Elimination von Flüssigkeit und Urämietoxinen	Kosmetische Probleme durch den PD-Katheter und die Zunahme des Bauchumfangs
Unabhängigkeit von der Gefäßsituation	
Freiere Diätvorschriften	
Keine Antikoagulation	
Besserer Erhalt der Nierenrestfunktion [29,30]	
Besseres Selbstwertgefühl und Flexibilität	Größere Eigenverantwortung
Geringere Inzidenz von Hepatitis B und C [31]	Häufigere infektiöse Komplikationen (Peritonitis)
Technische Einfachheit und geringerer finanzieller Aufwand	Geringeres „technisches“ Überleben

Tabelle 5: Vor- und Nachteile der PD im Vergleich zur HD (PD = Peritonealdialyse, HD = Hämodialyse).

1. Einleitung

Häufig wird bei den Kindern und Jugendlichen mit der Peritonealdialyse begonnen und später erfolgt der Wechsel an die Hämodialyse nach PD-assoziierten Problemen oder nach Verlust der Nierenrestfunktion. Es zeigte sich in Studien, dass die Mortalität von erwachsenen Patienten, die mit diesem Konzept behandelt werden, im Vergleich zu HD-Patienten verringert werden konnte [32].

1.4 Nachteile der Dialyseverfahren

Konventionelle Verfahren (HD/PD) können nur unzureichend die Folgen der terminalen Niereninsuffizienz kompensieren. Gefäßverkalkungen, renale Anämie, Linksherzhypertrophie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsel, metabolische Azidose und arterielle Hypertonie bestehen weiterhin und werden in ihrer Progression nicht aufgehalten [33] (Zusammengefasst in Tabelle 6). Restriktionen bezüglich Flüssigkeit und Ernährung (Phosphat, Kalium) müssen eingehalten werden [33].

Intradialytischer Blutdruckabfall [23]
Renaler Hypertonus [23]
Ödeme [33]
Elektrolytentgleisungen (Krämpfe) [23]
Gefäßverkalkungen und koronare Herzkrankheit [23]
Herzrhythmusstörungen [23]
Renale Anämie [23] und metabolische Azidose [33]
Infektionen [23]
Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus [23]
Knochenveränderungen und -schmerzen [23]
Urämische Neuropathie [33]
Verschluss des arteriovenösen Gefäßzugangs (Shuntthrombosen) [23]
Juckreiz und Hautausschlag, Allergien (Pruritus uræmicus) [23]
Verminderte Lebensqualität

Tabelle 6: Folgen der Dialysetherapie und Begleiterkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz [23, 33].

Durch eine zusätzliche, medikamentöse Therapie (Antihypertensiva, Erythropoetin, Phosphat- und Kaliumbinder) lassen sich diese Schäden vermindern oder ihr Auftreten kurzfristig verzögern. Dennoch ist vor allem die Mortalität bei der Niereninsuffizienz hoch und die häufigste Todesursache sind dabei kardiovaskuläre Komplikationen. Bei Kindern und Jugendlichen ist auch aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Morbidität und die Mortalität im Vergleich zur gesunden Altersgruppe um ein Vielfaches erhöht [34]. Neben den erwähnten Komplikationen kommt es bei Kindern und Jugendlichen schon bereits im Frühstadium der chronischen Niereninsuffizienz zu Rachitis, renaler Osteodystrophie, reduziertem Wachstum, Malnutrition und geringer

1. Einleitung

Gewichtszunahme. Die konventionellen Verfahren können diese nicht wirksam aufhalten und stattdessen kommt es häufig zu einer Zunahme der Komplikationen. Es können auch andere intradialytische Komplikationen, wie Fistelkomplikationen, Thrombosen oder postdialytische Erholungszeit auftreten [33]. Des Weiteren ist bei den Kindern und Jugendlichen der kontinuierliche Schul- und Ausbildungsbesuch erheblich eingeschränkt und die soziale Rehabilitation aufgrund der am Tage stattfindenden Hämodialyse beeinträchtigt (Zusammengefasst in Tabelle 6).

1.5 Vorteile intensivierter Verfahren

In Tassin/Frankreich werden seit fast 30 Jahren Patienten mit längeren Dialysezeiten von 3x8h/Woche behandelt [35]. Hier entsprang der Ursprung der intensivierten Verfahren. Die Ergebnisse aus diesem Zentrum zeigten, dass durch die Verlängerung der Dialysezeit der Blutdruck nahezu ohne antihypertensive Medikamente optimiert wird [35]. Außerdem wurde bewiesen, dass die Patienten eine geringere Morbidität, reduzierte Mortalität und weniger typische Nebenwirkungen bei der Dialysebehandlung [35].

Umgekehrt ließ sich in zwei randomisierten kontrollierten Studien an Hämodialyse- und Peritonealdialysepatienten (HEMO- und ADEMEX-Studie) durch alleinige Optimierung bei Erhöhung des Kt/V und Verwendung von High-Flux-Filtern in konventionellen Dialysetherapien (3 x 3-4 Stunden/Woche) kein positiver Effekt bezüglich der Mortalität und der Morbidität erzielen [36,37]. Eine Studie bei Erwachsenen mit täglich kurzen Dialysezeiten zeigte einen verbesserten Effekt, wie bessere Blutdruckwerte und reduziertes kardiales Remodeling, verbesserte renale Anämiekontrolle, bessere Kontrolle der Hyperphosphatanämie und eine steigende Lebensqualität mit besserer Ernährung [38]. Bei der täglichen Hämodialyse könnten so die Vorteile der Peritonealdialyse (tägliche Dialyse) und der konventionellen Hämodialyse (hohe Effektivität) kombiniert werden. Jedoch sind die Patienten sozial und beruflich tagsüber stark eingeschränkt. Die intermittierende nächtliche Hämodialyse bietet nicht nur eine verbesserte Kontrolle der Urämie-assoziierten Symptome und eine erhöhte Lebensqualität, sondern die Möglichkeit auch tagsüber ein selbstbestimmtes Leben zu führen (Zusammengefasst in Tabelle 7).

1. Einleitung

Verbesserte Parameter	Effekt
Verbesserte Kontrolle der Urämie	Erzielen eines Kt/V > 2,0 [39, 40]
Erhöhte Clearance von mittelgroßen Molekülen	β_2 -MG wird doppelt so viel durch NHD eliminiert als durch konventionelle HD [39, 41, 42]
Verbesserte Lebensqualität	Verbesserter Appetit, Zunahme von Libido bei Erwachsenen, Abnahme der Müdigkeit, vermehrte freie Zeit [42 - 44]
Verbesserte Anämiekontrolle	Signifikante Reduktion der Epo-Dosierung [44, 45]
Verbesserte Blutdruckkontrolle	[45 - 47], geringere Medikamentenverordnung
Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie	[46, 47], Abnahme des kardiovaskulären Risikos ?
Verbesserung der kardialen Funktion	[48]
Verbesserung der hämodynamischen Stabilität	[42, 47 - 49]
Verringerung der intradialytischen Symptome	[43]
Verbesserte endotheliale Funktion	normale endotheliale Progenitorzellanzahl und -funktion [48, 50, 51]
Verminderte Homocysteinspiegel	normalisiertes Aminosäurenprofil [52]
Erhöhte HDL-Spiegel	[53]
Verbesserte Phosphatkontrolle	[42, 43]
Rückgang extraossärer Kalzifikationen	[49]
Korrektur der Urämie-bedingten Schlafapnoe	[54] Normalisierung der Schlafapnoe im Schlafmuster
Entfall der diätischen Restriktionen	Phosphat, Protein, Kalium [42, 43, 49, 55]

Tabelle 7: Vorteile der NHD (NHD = nächtliche intermittierende Hämodialyse, Kt/V = Parameter für die Harnstoffelimination pro Dialyse (siehe Abschnitt 2.2.5), β_2 -MG = β_2 -Mikroglobulin, HD = Hämodialyse, Epo = Erythropoetin, HDL = High Density Lipoprotein) [39 - 55].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Konzepte der intensivierten Dialyse berichtet. Es gibt verschiedene Modalitäten einer intensivierten Dialyse (Abbildung 6).

1. Die Dialysezeit kann verlängert werden und/oder
2. die Frequenz gesteigert werden und/oder
3. die Dialyseform umgestellt werden und/oder
4. die Modalität variiert werden und/oder
5. im Zentrum oder zu Hause stattfinden (Abbildung 6).

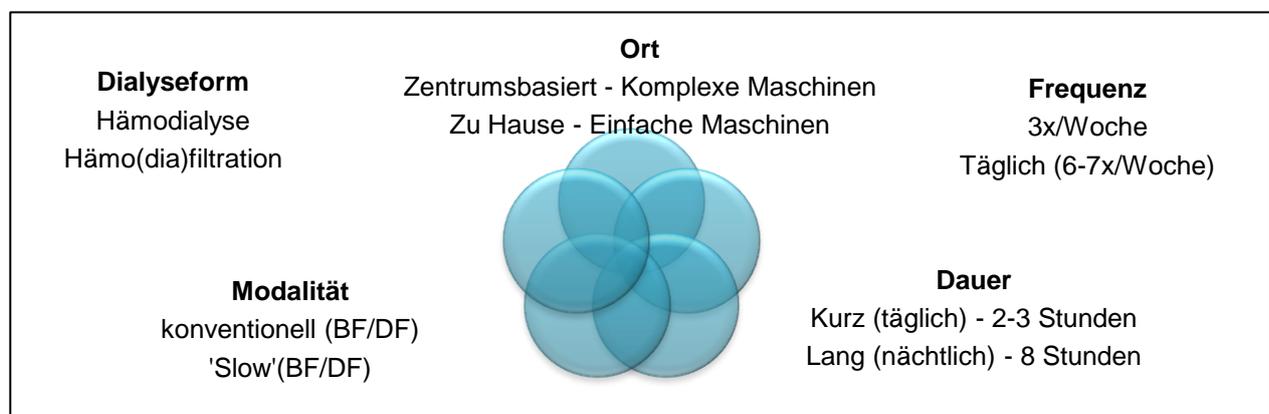


Abbildung 6: Modalitäten intensivierter Verfahren (BF = Blutfluss , DF = Dialysefrequenz) [56].

1. Einleitung

Die Dialysebehandlung kann bei intensivierten Verfahren entweder tagsüber 6x/Woche für jeweils 2-3 Stunden, 3x/Woche für jeweils 8-10h über Nacht oder einer langen Nachtdialyse 6x/Woche für jeweils 7-8h erfolgen [56]. Dialysetherapien, die häufiger als viermal pro Woche durchgeführt werden, werden aus finanziellen Gründen als Heimdialyse angeboten. Die Hämodiafiltration (HDF) verbindet die Hämodialyse und die Hämofiltration miteinander. Dieses Verfahren ermöglicht sowohl die Entfernung von niedermolekularen Stoffen (wie Harnstoff und Kreatinin durch Diffusion) als auch von mittelmolekularen Stoffen durch Konvektion. Verwendet werden stärker durchlässigere Membranen. Der Vorteil dieses Verfahren ist die stabilisierende Wirkung auf den Blutdruck. Während der Hämodiafiltration werden im Gegensatz zur Hämodialyse die höhermolekularen Stoffe effektiver eliminiert [57]. Allerdings ist hierbei die Elimination der niedermolekularen Substanzen wie Harnstoff und Kreatinin limitiert. Im pädiatrischen Bereich gibt es bisher drei verschiedene Programme (Zusammengefasst in Tabelle 8).

HD-Methode (Beispiel) Referenz	Anzahl pro Woche	Dauer	Phosphat kontrolle	Volumen kontrolle	soziale Rehabili- tation	Bemerkungen
Konventionell	3	4-5 h	schlecht	schlecht	schlecht	Standardisierte am meisten verbreitete Form
Kurz täglich (SDHD) <i>Fischbach et al. [57-61]</i>	5 - 6	2-3 h	exzellent	gut	gut	Ungestörter Schlaf zu Hause
Intermittierend nächtlich (NIHD) <i>Müller et al. [56]</i> <i>Hoppe et al [15]</i>	3	8 h	gut	Sehr gut	sehr gut	Normaler Schulbesuch und Ausbildung möglich
Täglich nächtlich (NHHD) <i>Geary et al. [62]</i> <i>Hothi et al. [63]</i>	5 - 6	8 h	exzellent	exzellent	gut	Aufwändigstes aller Verfahren

Tabelle 8: Übersicht der am meisten verbreiteten intensivierten Dialyseverfahren, sowie die Vor- und Nachteile (SDHD = Short Daily Hemodialysis, NIHD = Nächtlich intermittierende Hämodialyse, NHHD = Nocturnal Home Hemodialysis) [15, 57 - 63].

Es existieren keine systematischen Untersuchungen von pädiatrischen Patienten, welche die Effekte der intensivierten Hämodialyse untersuchen. Die Studienergebnisse aus Frankreich, Kanada und Berlin (Tabelle 8) zeigten, dass diese intensivierten Verfahren auch bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden können [15, 57 - 63]. Diese Daten suggerieren auch bei den Kindern und Jugendlichen erhebliche Vorteile gegenüber den konventionellen Hämodialyseverfahren. Alle intensivierten

1. Einleitung

Hämodialyseverfahren führten zu einer signifikanten Verbesserung der Urämie-assoziierten und kardiovaskulären Parameter. Zusätzlich konnten Medikamentendosierungen für Antihypertensiva und Phosphatbinder reduziert oder auch abgesetzt werden. Desweiteren konnten diätische Restriktionen (Kalium, Phosphat, Flüssigkeit) aufgehoben werden, was die Compliance und Toleranz der Kinder deutlich verbesserte [15, 57 - 62]. Die Toleranz war sehr gut, da die postdialytische Erholungszeit verschwand und weniger Komplikationen auftraten [58]. Ein positiver Effekt auf den regelmäßigen Schulbesuch und die Lebensqualität wurde offenbar auch erreicht, trotz des zeitlichen Mehraufwandes. Bei der kurzen täglichen Hämodialyse konnte sogar ein verbessertes Wachstum dokumentiert werden [57 - 61].

1.6 Fragestellung

Die nächtliche intermittierende Hämodialyse mit 3 x 8 Stunden die Woche (Berlin-NHD) wurde im Oktober 2005 für pädiatrische Patienten in Berlin als bislang europaweit einzig existierendes zentrumsbasiertes Programm eingeführt [56, 15]. Das NHD-Programm wurde in das bestehende Hämodialyseprogramm der Klinik für Nephrologie der Charité Berlin integriert.

Diese Arbeit beschreibt die Ergebnisse dieses Programms bis November 2011 als prospektive Anwendungsbeobachtung.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patienten des NHD-Programms

In das NHD-Programm wurden bis November 2011 insgesamt 17 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren aufgenommen (Tabelle 9).

NHD-Patient	Geschlecht	Grund erkrankung	Alter in Jahren	Anzahl an NHD	Dauer in Monaten	Beendigungs grund	Zugang
1	W	D+HUS	16,3	392	36,00	verstorben	Shunt
2	M	Senior-Løken- Syndrom	15,3	30	2,00	NTx	Shunt
3	M	Nephronophthise	17,4	9	0,60	Wechsel zur HD	Shunt
4	W	CsA-Toxizität n. HTx	14,5	10	0,75	NTx	ZVK
5	M	Wilmstumor bds.	16,9	10	2,00	NTx	ZVK
6	M	Interstitielle Nephritis	12,7	755	67,00	-	Shunt
7	M	CsA-Toxizität n. HTx	17,6	519	47,00	Wechsel zur Erwachsenen- NHD	Shunt
8	M	Alport-Syndrom	17,5	149	9,00	NTx	Shunt
9	M	D+HUS; Z.n. NTx; Myokarditis; HTx; NTx-Versagen	14,8	84	7,25	Verstorben, PTLD	Shunt
10	W	Morbus Wegener	18,0	513	41,00	Wechsel zur Erwachsenen- NHD	Shunt
11	M	ARPKD	11,9	100	8,00	NTx	Shunt
12	W	Atypisches HUS	12,3	76	7,00	NTx	Shunt
13	M	Urethralklappen	16,5	403	37,00	-	Shunt
14	W	ARPKD	13,4	295	25,00	NTx	Shunt
15	M	Nephronophthise	16,1	23	2,50	NTx	Shunt
16	W	Spina bifida mit Tethered Cord	13,4	54	5,50	NTx	Shunt
17	M	Zystische Nephropathie	14,5	72	6,00	verstorben	ZVK
Median			15,05	80	6,50		
Summe				3550			

Tabelle 9: Merkmale der Patienten des NHD-Programms (w = weiblich, m = männlich, bds. = beidseitig, NHD = Nachtlich Hemodialyse, HD = Hemodialyse, NTx = Nierentransplantation, ZVK = Zentralvenenkatheter, D+HUS = Diarrhoe assoziiertes Hemolytisch Uramisches Syndrom, CsA = Cyclosporin A , HTx = Herztransplantation, ARPKD = Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung , HUS = Hemolytisch-Uramisches-Syndrom).

2.1.2 Kontrollen (historische)

Die biochemischen Parameter und Befunde der NHD-Patienten wurden mit historischen Kontrollen (retrospektiv) verglichen und ausgewertet. Die Therapien der historischen Kontrollen fanden in der Vergangenheit statt. Die historischen Kontrollen wurden dabei

2. Patienten und Methoden

möglichst nach Optimalgewicht, Geschlecht, Alter und Zeit an der Dialyse ausgesucht. Entsprechende Kontrollen für die Patienten der Nachtdialyse wurden nur ausgesucht, falls sie länger als zwei Monate am Programm teilgenommen hatten.

15 Patienten der konventionellen Hämodialyse (3 mal 4-5 h/Woche) dienten den 17 NHD-Patienten als Kontrollgruppen und entsprachen den NHD-Patienten im Alter (NHD-Patienten: 15,05 Jahre im Median, HD-Kontrollen: 15,4 Jahre im Median) Geschlecht und Körpergewicht (NHD-Patienten 43,0 kg im Median, HD-Kontrollen 41,5 kg im Median) (Tabelle 10).

HD-Patient	Geschlecht	Grund erkrankung	Alter in Jahre	Anzahl HD	Zeit an HD in Monate	Beendigungs grund	Zugang
1	W	D+HUS	14,3	171	12,00	NTx	Shunt
2	M	Alport-Syndrom	16,3	197	14,50	NTx	Shunt
5	M	Nierendysplasie	12,9	304	30,25	NTx	Shunt
6	M	RPGN, unklare Genese	13,8	286	24,00	NTx	Shunt
7	M	Hypoplastische Nieren	16,2	345	28,00	Wechsel zur Erwachsenen-HD	Shunt
8	M	Urethralklappen	16,7	117	10,00	Wechsel zur Erwachsenen-HD	Shunt
9	M	Hypoplastische Nieren	11,7	652	7,00	NTx	Shunt
10	W	Membrano-proliferative GN	15,9	300	24,00	Wechsel zur Erwachsenen-HD	Shunt
11	M	VUR bei Hufeisenniere	16,8	63	5,00	Wechsel zur Erwachsenen-HD	Shunt
12	W	Hypoplastische Nieren	14,7	200	16,00	NTx	Shunt
13	W	VUR	16,7	129	10,00	Wechsel zur Erwachsenen-HD	Shunt
14	W	Senior Løken Syndrom	15,4	96	8,50	NTx	Shunt
15	W	Membrano-proliferative GN	17,3	642	48,00	NTx	Shunt
16	W	FSGS	12,5	104	8,00	NTx	Shunt
17	M	Nephroblastomatose	11,0	91	7,00	NTx	ZVK
Median			15,4	200	16,00		

Tabelle 10: Merkmale der HD-Kontrollen (3 x 4h/Woche) (HD = Hämodialyse, NTx = Nierentransplantation, ZVK = Zentralvenenkatheter, D+HUS = Diarrhoe assoziiertes Hämolytisch Urämisches Syndrom, RPGN = Rapid Progressive Glomerulonephritis, GN = Glomerulonephritis, VUR = Vesikoureteraler Reflux, FSGS = Fokal segmentale Glomerulosklerose).

2. Patienten und Methoden

Als weitere Kontrollgruppe wurden 15 Patienten des Peritonealdialyseprogramms (CAPD) identifiziert (Tabelle 11). Die historischen PD-Kontrollen entsprachen den NHD-Patienten im Alter (NHD-Patienten: 15,05 Jahre im Median, PD-Kontrollen: 11,9 Jahre im Median), Geschlecht und Körpergewicht (NHD-Patienten 43,0 kg im Median, PD-Kontrollen 29,7 kg im Median).

PD-Patient	Geschlecht	Grund erkrankung	Alter in Jahre	Anzahl an PD	Zeit an PD in Monate	Beendigungs grund	Zugang
1	W	Glomerulonephritis	11,9	1620	18	NTx	Tenckhoff-Katheter
2	M	Urethral Klappen	9,8	2250	25	NTx	Tenckhoff-Katheter
5	M	D+HUS	15,5	743	8	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
6	M	Nephronophthise	6,6	2160	24	NTx	Tenckhoff-Katheter
7	M	Interstitielle Nephritis	16,3	6120	68	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
8	M	Atypisches HUS	10,4	1170	13	NTx	Tenckhoff-Katheter
9	M	Urethral Klappen	6,6	4410	49	NTx	Tenckhoff-Katheter
10	W	Atypisches HUS	17,2	4590	51	NTx	Tenckhoff-Katheter
11	M	Membrano-proliferative GN	7,9	3600	40	NTx	Tenckhoff-Katheter
12	W	Membranoproliferative GN	15,4	2070	23	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
13	M	Alport-Syndrom	13,4	1170	13	NTx	Tenckhoff-Katheter
14	W	Atypisches HUS	14,7	1620	18	NTx	Tenckhoff-Katheter
15	M	Alport-Syndrom	16,2	3060	34	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
16	W	ARPKD	8,9	2970	33	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
17	M	Interstitielle Nephritis	5,8	4410	49	Wechsel zur HD	Tenckhoff-Katheter
Median			11,9	42053	25,00		

Tabelle 11: Merkmale der historischen PD-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, HD = Hämodialyse, NTx = Nierentransplantation, D+HUS = Diarrhoe assoziiertes Hämolytisch Urämisches Syndrom, HUS = Hämolytisch Urämisches Syndrom, GN = Glomerulonephritis, ARPKD = Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung).

Des Weiteren wurden historische Daten von 30 nierentransplantierten Patienten (NTx) als Kontrollgruppe für den Vergleich der Therapiewirksamkeit der Nachtdialyse (Tabelle 12 und 13) identifiziert. Diese wurden in zwei verschiedene Gruppen nach ihren Grunderkrankungen unterteilt: angeborene Fehlbildungen oder toxische Nephropathie (n = 18) und immunologische Grunderkrankungen (n = 12).

2. Patienten und Methoden

NTx-Patient	Geschlecht	Grund erkrankung	Alter in Jahre	Dauer in Monate	Beendigungs grund	Spende
1	M	Nephronophthise	14,2	58	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
2	W	Nephronophthise	11,5	63	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
3	M	Urethralklappen	17	62	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
4	M	Alport-Syndrom	17,6	16	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Lebendspende (Vater)
5	W	Senior Løken Syndrom	16,1	28	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
6	W	ARPKD	12,1	34	-	Lebendspende (Vater)
7	M	Dysplastische Nieren	11	85	-	Verstorbenen- spende
8	W	ARPKD	11,8	112	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
9	W	ARPKD	10,7	85	-	Verstorbenen- spende
10	M	Alport-Syndrom	14,8	24	-	Verstorbenen- spende
11	M	Hypoplastische Nieren	15,5	16	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
12	M	Urethralklappen	12,4	73	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
13	M	Bartter-Syndrom	14,6	59	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
14	M	Dysplastische Nieren	15,4	38	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
15	M	Dysplastische Nieren	15,4	6	Re-Dialyse	Verstorbenen- spende
16	M	Hypoplastische Nieren	10,5	112	-	Verstorbenen- spende
17	W	Hypoplastische Nieren	12,9	60	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Lebendspende (Großvater)
18	W	Nephronophthise	13,1	103	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Lebendspende (Mutter)
Median			13,7	59,5		

Tabelle 12: Merkmale der historischen NTx- Kontrollen mit Fehlbildungen (NTx = Nierentransplantation, ARPKD = Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung).

2. Patienten und Methoden

NTx-Patient	Geschlecht	Grund- erkrankung	Alter in Jahre	Dauer in Monate	Beendigungs- grund	Spende
1	M	Atypisches HUS	8,8	184	-	Verstorbenen- spende
2	W	GN, RPGN	10,7	36	-	Verstorbenen- spende
3	M	RPGN	15,7	38	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
4	W	D+HUS	11,4	85	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
5	W	D+HUS	14,1	26	Re-Dialyse	Verstorbenen- spende
6	W	FSGS	16,3	21	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Lebendspende (Mutter)
7	M	Atypisches HUS	11,5	97	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
8	W	RPGN	15,7	36	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
9	W	D+HUS	12,8	64	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
10	W	HUS	16,2	81	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Lebendspende (Mutter)
11	M	D+HUS	16,8	18	Wechsel Erwachsenen- Nephrologie	Verstorbenen- spende
12	W	GN, RPGN	14,5	60,5	Re-Dialyse	Lebendspende (Mutter)
Median			14,3	49,25		

Tabelle 13: Merkmale der historischen NTx-Kontrollen mit immunologischen/ nephrotoxischen Grunderkrankungen (NTx = Nierentransplantation, HUS = Hämolytisch Urämisches Syndrom, GN = GN = Glomerulonephritis, RPGN = Rapid Progressive Glomerulonephritis, D+HUS = Diarrhoe assoziiertes Hämolytisch Urämisches Syndrom).

Die historischen Kontrollen wurden nach Alter (NHD-Patienten: 15,05 Jahre im Median, NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen 13,7 Jahre im Median, NTx-Kontrollen mit Immunologie 14,3 Jahre im Median), Geschlecht und Körpergewicht (NHD-Patienten 43,0 kg im Median, NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen 43,0 kg im Median, NTx-Kontrollen mit Immunologie 43,0 kg im Median) ausgesucht.

2.1.3 Grunderkrankungen

Patient 1 und 9 (Tabelle 9 in Abschnitt 2.1.1) erkrankten an einem Diarrhoe-assoziierten oder typischen Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, auch Gasser-Syndrom) [1]. Erstmals beschrieben wurde das HUS-Syndrom 1955 von dem Pädiater *Conrad Gasser*

2. Patienten und Methoden

et al. [64]. Diese Erkrankung betrifft vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder und geht mit einer Schädigung des Gefäßendothels v.a. der Glomeruluskapillaren durch Bildung okkludierender Mikrothromben (thrombotische Mikroangiopathie, TMP) einher und ist durch eine Coombs negative hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen charakterisiert [1].

Patient 2 litt unter dem Senior-Løken-Syndrom, einer Assoziation von Nephronophthise (Zystenniere) und tapeto-retinalen Degeneration.

Bei Patient 3 und 15 wurde eine familiäre juvenile Nephronophthise (NPHP1) festgestellt [1]. Diese Erkrankung ist eine Form der autosomal-rezessiven erblichen tubulointerstitiellen Nephritis, die auch als medulläre Zystenkrankheit bezeichnet wird, und führt zu Zystennieren, die in beiden Nieren zu progressivem Verlust der Nephrone und somit zu einer chronischen Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter führt [1].

Patient 4 und 7 mussten aufgrund einer Herztransplantation mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A (CyA) behandelt werden. Das CyA schädigte die Nieren, welches zu einem zeit- und dosisabhängigen Anstieg des Serumspiegels von Harnstoff und Kreatinin führte und sich, neben einer Vasokonstriktion, in morphologischen Läsionen der Zellen an den proximalen Tubuli und Arteriolen äußerte [65]. Die Sekretion von Harnsäure und Rückresorption der Elektrolyte (wie Natrium, Glukose, Bicarbonat und Aminosäuren) ist gestört. Berichtet wurde auch über cyclosporininduzierte thrombotische Mikroangiopathie (TMP) [65].

Patient 5 erkrankte an einem Wilms-Tumor (Patient 5), auch Nephroblastom genannt, der am häufigsten auftretende maligne Nierentumor im Kindesalter.

Patient 6 leidet unter einer tubulo-interstitiellen Nephritis. Die Ursachen vielfältig sind und schließen Schäden durch Giftstoffe, Medikamente und Strahlen ein. Vorwiegend sind es Medikamente wie z.B. β -Laktamantibiotika, Cephalosporine, Aminoglykoside, Nichtsteroidale Antiphlogistika, Histamin2-Antagonisten, Antikonvulsiva und Harnsäure senkende Medikamente, aber auch Virusinfektionen und Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE). Hierbei handelt es sich um eine relativ seltene Erkrankung. Sie verursacht etwa 2 - 3% aller Nierenbiopsien und 7 - 15% aller Fälle von akutem Nierenversagen [1].

Bei Patient 8 wurde Alport-Syndrom festgestellt. Es ist eine genetische Erkrankung, die mit einer progredienten Niereninsuffizienz sowie mit einer beidseitigen Innenohrschwerhörigkeit und fakultativen Augenveränderungen (Keratokonus und

2. Patienten und Methoden

Sphärophakie) einhergeht. Durch fehlgebildete Kollagenfasern des Typ IV kommt es zu einer strukturellen Störung im Aufbau der Basalmembran mit Verdünnung und Aufspaltung der Lamina densa [1].

Patient 10 erkrankte an einer Wegener Granulomatose. Diese Vaskulitis ist gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Entzündung der kleinen Gefäße, welche mit einer Granulombildung in den oberen (Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr, Oropharynx) und den unteren Atemwegen (Lunge) einhergeht. Im weiteren Verlauf kommt es in 80% der Fälle zur Glomerulonephritis und Bildung von Mikroaneurysmen in der Niere [1].

Patient 11 und 14 litten an einer autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD), auch Schwammniere genannt, die relativ selten ist. Sie führt zu einer Ausbildung von Zysten in den Nierentubuli und geht mit einer kongenitalen Leberfibrose (Fehlanlage der Gallenwege und Vernarbung von Lebergefäßen) einher.

Patientin 12 erkrankte an einem atypischen HUS mit Anti-H-Antikörper.

Patient 13 wurde mit Urethralklappen (Synonym: Harnröhrenklappen) geboren. Dabei besteht eine Enge der Urethra durch persistierende embryonale Schleimhautfalten im Bereich der Pars prostatica der Urethra, die während der Miktion segelartig aufgeblasen werden und dadurch den Urinfluss pränatal behindern. Im Extremfall kann es zu einem vollständigen Verschluss der Harnröhre kommen und durch den Harnrückfluss zu einer Schädigung der proximalen Harnwege und der Niere. Es sind nur männliche Säuglinge von der Fehlbildung betroffen und hat eine Auftretenshäufigkeit von 1:8000 – 1:25000 [1].

Bei Patient 16 wurde eine Spina bifida, eine Neuralrohrfehlbildung, mit einer neurogenen Blasenentleerungsstörung festgestellt.

Patient 17 litt an einer zystischen Nephropathie. Bei dieser Erkrankung ist die Niere in ihrer Filterfunktion erheblich eingeschränkt und Hauptursache für terminale Niereninsuffizienz.

2. Patienten und Methoden

2.1.4 Zugänge zur Dialyse

Der Cimino-Brescia-Shunt ist eine operativ geschaffene arteriovenöse Anastomose am Unterarm (Abbildung 7). Es wird bevorzugt eine Seit-zu-End-Anastomose aus der A. radialis und der daneben liegenden V. cephalica am distalen Unterarm gewählt.

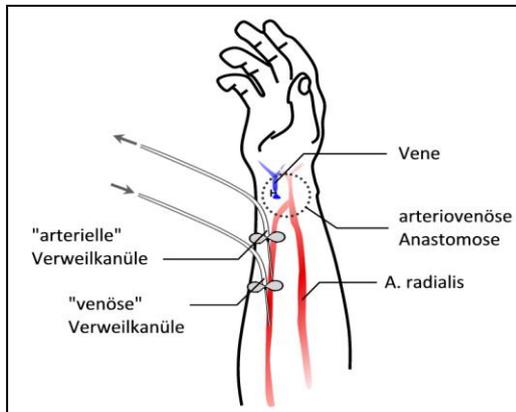


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Cimino-Shunts. Arteriovenöse Anastomose aus der A. radialis und Vene (V.cephalica) [25].

Synthetische Ersatzgefäße wie die Teflon-expanded Polytetrafluorethylen (E-PTFE)-Prothese kommen bei fehlenden geeigneten Venen zum Einsatz [66].

Der Einsatz großlumiger Venenkatheter aus Polyurethan dient häufig zur Überbrückung des Zeitraumes bis zur Ausreifung des arteriovenösen Dialysezugangs oder als letzte Möglichkeit eines Dialysezugangs bei Ausschöpfung aller Gefäßoptionen. Als intermittierender Zugang für akute Dialysen hat sich der ein- oder zweilumige Sheldon-Katheter bewährt. Zur Dauerbehandlung wird der doppelumige Demers-, Quinton- oder Tesio-Katheter bevorzugt, der im Gegensatz zum Sheldon-Katheter bis in den rechten Vorhof vorgeschoben wird (Abbildung 8). Der Katheter wird durch eine unter der Haut eingebrachte Muffe aus Dacron (Polyesterfaser/Polyäthylenglykolterephthalat) geführt, die im Bindegewebe verwächst und so einen stabilen Halt gewährleistet. Die Infektionsgefahr wird durch die Dacron-Muffe und den subkutanen Untertunnelung deutlich reduziert. Aufgrund der Komplikationen, wie Thrombosierungen und Infektionen, die im Gegensatz zur Fistel deutlich häufiger auftreten, geben die NKF-KDOQI-Richtlinien vor, dass nur 10% aller Dialysepatienten mit einem zentralvenösen Vorhofkatheter versorgt werden sollten [67].

2. Patienten und Methoden

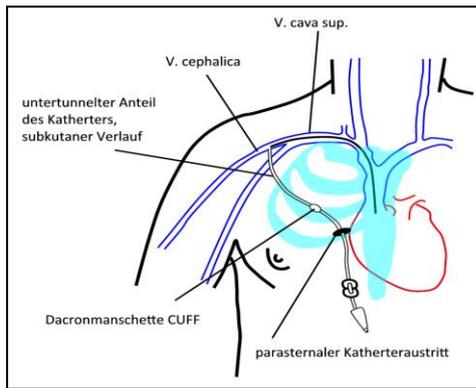


Abbildung 8: Schematische Darstellung und Lage des Demers-Katheter. Via Seldinger-Technik wird der Katheter bevorzugt über die rechte V. jugularis oder V. cephalica in die obere V. cava bis in den rechten Vorhof eingelegt [68].

Bei der intensivierten Hämodialyse können prinzipiell alle Arten von Zugängen genutzt werden. Aufgrund der deutlich besseren Funktionsrate wird die av-Fistel in der AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften) als den Gefäßzugang der ersten Wahl für Erwachsene empfohlen [69].

2.1.5 Ort

Integriert war die Studie in das kontinuierliche Dialyseprogramm der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt der Nephrologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (seit November 2011 KfH-Nierenzentrum (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. [68])). Das unmittelbare Einzugsgebiet erfasst ca. 4,5 Millionen Menschen.

Die NHD wird 3x8 Stunden pro Woche durchgeführt (Montag, Mittwoch, Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Sonntag). Zwei Ärzte und fünf Kinderkrankenschwestern (Fachschwestern für Nephrologie und Transplantation) betreuen das HD- und PD-Programm. Zum Team der Kinderdialyse gehören weiterhin eine Diätassistentin und eine Psychologin (siehe Richtlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie [70]).

2.2 Methoden

2.2.1 Statistische Auswertung

Mittels Wilcoxon-Test wurden die biochemischen Parameter der Patienten vor Beginn der NHD mit den Werten derselben Patienten während NHD zum jeweiligen Zeitpunkt verglichen. Mit Hilfe des Programmes SPSS (IBM Software für Predictive Analytics) erfolgte hierbei die Auswertung.

2. Patienten und Methoden

Ein Vergleich der verschiedenen Parameter zwischen Patienten in NHD-Behandlung und (historischen) Kontrollen wurde mittels Mann-Whitney-Test durchgeführt. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier voneinander unabhängiger Verteilungen. Die (historischen) Kontrollen wurden dabei möglichst nach Optimalgewicht, Geschlecht, Alter und Zeit an der Dialyse ausgesucht.

Da durch die geringe Anzahl von 17 Patienten nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde die Studie zu einem Teil deskriptiv statistisch ausgewertet und in Tabellen und Grafiken dargestellt. Des Weiteren wurde zum Vergleich der Verteilungen der Parameter jeweils der Median, die Standardabweichung und die Spannweite bestimmt.

2.2.2 Hämodialysemaschine

Zu Beginn der Studie wurde v.a. die Hämodialysemaschine Fresenius 4008 H (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland (<http://www.fmc-ag.de>)) eingesetzt. In einem geschlossenen, mediengetrennten, volumetrischen Bilanziersystem wird die Dialysatflüssigkeit mit volumetrisch kontrollierter Ultrafiltration hergestellt, welche die Grundlage für die Durchführung der hochwirksamen online-Hämodiafiltration und für ein korrektes Online Clearance Monitoring (OCM®) bilden. Es ermöglicht eine sichere Kontrolle und Erfassung von Dialyseeffizienz und Dialyседosis (Kt/V) und eine kontinuierliche Anzeige der Plasma-Natriumkonzentration. Ab Januar 2008 wurde das Dialysegerät AK 200 Ultra S des Herstellers Gambro verwendet (<http://www.gambro.com>).

2.2.3 Dialyseeffektivität

Die Effektivität der Dialyse wird mit Hilfe der Messung der Harnstoffelimination (während der Dialysebehandlung) unter Berücksichtigung des Harnstoffverteilungsvolumens (Körperwasser) bestimmt. Kt/V ist definiert als Harnstoffclearance des Dialysators K multipliziert mit der Dialysezeit t und dividiert durch das Harnstoffverteilungsvolumen V, welches für Kinder anhand der Mellits-Cheek Methode errechnet wird [71].

$$Kt/V_{\text{Harnstoff}} = \frac{\text{Clearance} * \text{Dialysezeit}}{\text{Verteilungsvolumen von Harnstoff}}$$

2. Patienten und Methoden

Nach der KDOQI-Guidelines wird in der Hämodialyse ein Mindestwert von 1,2 empfohlen [3]. Aufgrund der relativ größeren Körperoberfläche, bezogen auf das Körpergewicht, liegt für Kinder und Jugendliche der ideale Kt/V-Wert bei 2,45 [72].

2.2.4 Laborwerte

Während der Studie wurden folgende Parameter erhoben und mit historischen Kontrollen der konventionellen HD (Tabelle 10), der PD (Tabelle 11) und der NTx (Tabelle 12 und 13) verglichen (Tabelle 14).

Zeitpunkt der Erhebung	Parameter
Jede NHD:	Gewicht vor und nach Dialyse, Blutdruck, Elektrolyte, Calcium, BGA
Wöchentlich:	Magnesium, Parathormon, Lipase, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, Retikulozyten, Thrombozyten, Alkalische Phosphatase, Transaminasen, GGT, CRP, Eisen, Ferritin, Transferrin, Harnsäure, Impedanz
Monatlich:	Cholesterin (gesamt, HDL, LDL), Triglyceride, Diätplan
3-Monatlich:	Körperlänge, ECHO/EKG, HbA1c, Ambulante (24h) Blutdruckmessung
Jährlich:	Röntgen der linken Hand, Psychologische Evaluierung, Augenfundus

Tabelle 14: Untersuchte Parameter und ihre zeitliche Erhebung (NHD = Nächtliche Hämodialyse, BGA = Blutgasanalyse, MCV = Mittleres Korpuskuläres Volumen, MCH = Mittleres Korpuskuläres Volumen, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, CRP = C-reaktives Protein, HDL = High Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, ECHO = Echokardiographie, EKG = Elektrokardiogramm, HbA1c = Glykolisiertes Hämoglobin).

Dieser Ablauf entspricht dem Standard des konventionellen HD Programms (Dialysestandard 2006 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., [73]).

2.2.5 Medikamente

Der Verbrauch an Antihypertensiva, Erythropoetin, Wachstumshormon, Kalium- sowie Phosphatbinder, Calcium und Vitamin D-(Analoge), Bikarbonat und Lipidsenker wurde registriert (kontinuierlich, kumulativ und bezogen auf das Körpergewicht und Körperoberfläche).

Beobachtet wurden desweiteren Verordnungen von Schmerz- und Schlafmitteln, um deren Verbrauch während der konventionellen Dialyse zu vergleichen.

Eine Umstellung von Erythropoetin auf Darbopoetin alpha erhielten alle Patienten ab März 2006. Darbopoetin alpha hat im Vergleich zu Erythropoetin eine verlängerte Halbwertszeit, so dass es in größeren Zeitintervallen appliziert werden kann. Die Dosisumrechnung von Erythropoetin von Mikrogramm in IE im Verhältnis 1:200 entsprechend der Herstellerangaben erfolgte zur vergleichenden Auswertung. Im Nov

2. Patienten und Methoden

2009 wurde die Eisen-(III)-Medikation von Ferrlecit auf Venofer umgestellt. Da die Dosierung im Vergleich höher ist, kann kein relevanter Vergleich mit der konventionellen Hämodialyse aufgestellt werden.

2.2.6 Auxiologische Daten

Das Wachstum der Patienten wurde monatlich dokumentiert. Zusätzlich zu der Beurteilung des Ernährungszustands der Patienten diente der BMI der Patienten, als Quotient aus Körpergewicht (entsprechend dem Optimalgewicht der Patienten) und Körperlänge zum Quadrat.

Laborchemische Parameter der Ernährung wie Serumalbumin, Gesamteiweiß, Komplementfaktor C3 und die Wachstumshormone IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) und IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor – Binding Protein 3) wurden ebenfalls laborchemisch erfasst.

3. Ergebnisse

Die bisherigen pädiatrischen Erfahrungen und Ergebnisse der Berlin-NHD bis Oktober 2009 wurden beschrieben [15]. Vorliegende Arbeit untersucht fortführend die Ergebnisse und Erfahrungen bis November 2011. Die Ergebnisse dieser Studie wurden unter folgenden Gesichtspunkten ausgewertet: Durchführbarkeit der Dialyse während der Nacht, Verbrauch an Medikamenten, Änderung biochemischer, klinischer, psychosozialer und diätischer Parameter.

Es wurde nun erstmalig untersucht, ob und welche Vorteile die intermittierende nächtliche Dialyse bei Kindern und Jugendlichen gegenüber der konventionellen HD und der Peritonealdialyse hat. Des Weiteren wurden auch historische Daten von nierentransplantierten Patienten als Kontrollgruppe für den Vergleich der Therapiewirksamkeit der Nachtdialyse eingesetzt. Erfasst und verglichen wurden dazu die laborchemischen und klinischen Parameter, Ernährungsprotokolle, Medikamentenverbrauch und intradialytische Komplikationen mit anderen Werten von historischen Kontrollen.

Es wurden von Oktober 2005 bis November 2011 insgesamt 17 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren in das NHD-Programm aufgenommen (Tabelle 9 im Abschnitt 2.1). Sechs Mädchen und 11 Jungen waren zu Beginn der Nachtdialyse 11,9 bis 18,7 (Median 15,05) Jahre alt. Insgesamt wurden 3550 Nachtdialysen durchgeführt. Im Median erfolgten pro Patient 80 Behandlungen (Spannweite 9 – 755 Nachtdialysen) für 6,5 Monate (Spannweite 0,6 – 64 Monate).

Aus Kapazitätsgründen hatten Patient 7, 8 und 16 eine kurze 6/2/2-monatige Unterbrechung der Nächtlichen Hämodialyse und erhielten konventionelle HD. Patient 7 unterbrach die NHD nach sechs Monaten für ein halbes Jahr. Für 2,5 Monate machte Patient 8 nach vier Monaten eine kurze Therapiepause. Patient 16 setzte nach 2,5 Monaten für ebenfalls 2,5 Monate mit der Nachtdialyse aus.

Neun Patienten der NHD konnten auf Grund einer Nierentransplantation die NHD beenden (Tabelle 9 im Abschnitt 2.1). Die mittlere Wartezeit von sechs Monaten lag unter dem Erwartungswert. Im Jahr 2012 warteten 36,8% aller Patienten durchschnittlich länger als 60 Monate auf eine Spenderniere [24]. Weitere zwei Patienten wechselten zu einer Erwachseneneneinrichtung für Nachtdialyse, da sie das 18.

3. Ergebnisse

Lebensjahr erreichten. Nur ein Patient kehrte zur konventionellen intermittierenden täglichen HD zurück.

Während des NHD-Programms verstarben drei Patienten. Ein Patient beging Suizid. Zwei weiter verstarben nicht unmittelbar bei der Dialyse, jedoch an den Komplikationen der Therapie: Ein Patient verstarb an einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation (post transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) und der andere durch Komplikationen bei ZVK-Anlage (Tabelle 9 im Abschnitt 2.1). Es wurden keine intradialytischen oder infektiösen bzw. thrombotischen Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang verbunden waren, beobachtet [15].

Die Qualität des Schlafes wurden von allen Kindern gleichwertig zu ihrem eigenen Schlaf zu Hause beschrieben [15].

Mit der intermittierenden Nachtdialyse konnten wiederum Verbesserungen der medizinischen Parameter und des subjektiven Wohlbefindens, verbunden mit einer besseren Schulbeteiligung und der allgemeinen, sozialen Rehabilitation erreicht werden. Für nahezu alle Patienten der Berlin-NHD konnten diätische und Flüssigkeitsrestriktionen aufgehoben werden. Weiterhin konnte ein großer Teil der Medikamente (Erythropoetin, Antihypertensiva, Phosphatbinder, Kaliumbinder, Bikarbonat, etc.) verringert oder abgesetzt werden.

Die dokumentierten Daten für die Aspekte der Dialyseeffektivität, der Blutdruckkontrollen, der Anämiekontrolle, des Wachstums, des Ernährungsstatus und der intradialytischen Komplikationen lassen eine Interpretation zu. Allerdings ist diese Studie aufgrund der zu geringen Anzahl der Patienten limitiert.

3.1 Biochemische Parameter und Kt/V

3.1.1 Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff

Die Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff sind wichtige Parameter für die Dialyseeffektivität.

Kreatinin im Serum blieb bei den NHD-Patienten über dem gesamten Zeitraum vor und während der NHD nahezu gleich (Abbildung 9, Tabelle 15).

3. Ergebnisse

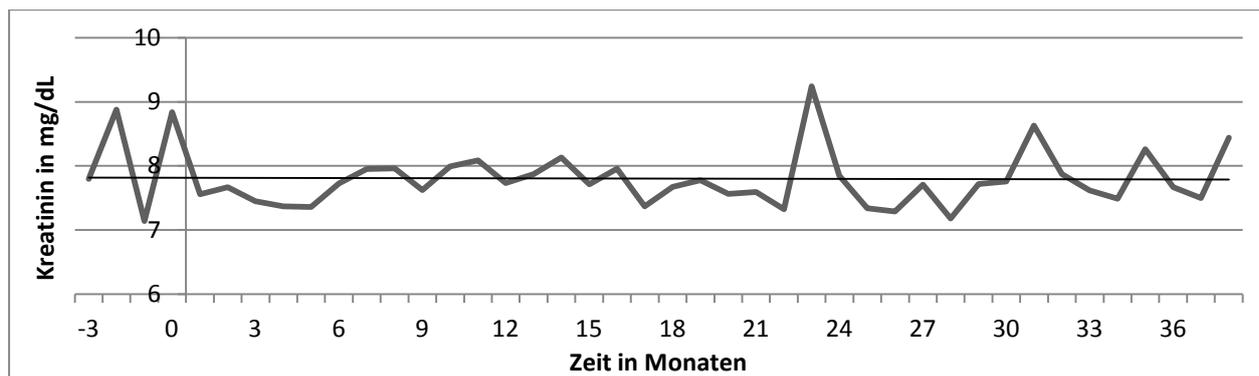


Abbildung 9: Kreatinin während und vor der NHD mit Median und Trendlinie (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Nach drei Monaten war das Kreatinin im Serum signifikant geringer als bei den HD-Patienten ($7,10 \text{ mg/dl} \pm 1,12 \text{ mg/dl}$ vs. $8,83 \text{ mg/dl} \pm 1,58 \text{ mg/dl}$; $p < 0,05$). Bei der Peritonealdialyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zu den historischen NTx-Patienten war das Kreatinin im Serum signifikant geringer als bei allen Dialysepatienten zu jedem Zeitpunkt (Tabelle 16).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Kreatinin	mg/dl	8,13	3,53 - 12,98	7,45	2,56 - 18,57	7,6	3,24 - 13,36
Harnstoff	mg/dl	126	58 - 253	120	48 - 256	100	12,5 - 232

Tabelle 15: Retentionsparameter von Patienten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Kreatinin	mg/dl	7,6	2,85 - 15,5	1,11	0,55 - 10,1	1,13	0,42 - 2,76
Harnstoff	mg/dl	107	53,6 - 270	56	17 - 260	43,8	13,9 - 143

Tabelle 16: Retentionsparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

Der Harnstoff nahm während der nächtlichen Hämodialyse ab und deutet auf eine erhöhte Clearance hin (Tabelle 15, Abbildung 10). Bei den NHD-Patienten war der Harnstoff im Serum drei Monaten nach Behandlungsbeginn signifikant geringer als drei Monate vor der NHD ($91,50 \text{ mg/dl} \pm 13,47 \text{ mg/dl}$ vs. $134,92 \text{ mg/dl} \pm 44,79 \text{ mg/dl}$, $p < 0,05$). Ebenfalls zeigte sich auch im Vergleich zur konventionellen Hämodialyse die gleiche Entwicklung. Harnstoff im Serum war während der NHD nach drei Monaten

3. Ergebnisse

signifikant geringer als bei den HD-Patienten ($91,50 \text{ mg/dl} \pm 13,47 \text{ mg/dl}$ vs. $133,60 \text{ mg/dl} \pm 36,20 \text{ mg/dl}$, $p < 0,05$). Im Vergleich zur Peritonealdialyse wurde eine Abnahme festgestellt. Der niedrigste Wert wurde wiederum bei den nierentransplantierten Patienten gemessen (Tabelle 16).

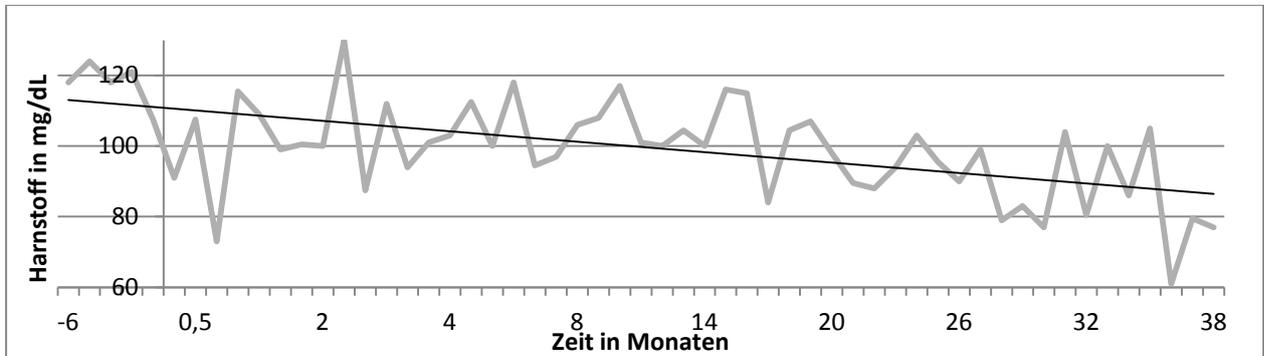


Abbildung 10: Harnstoff während und vor der NHD mit Median und Trendlinie (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

3.1.2 Kt/V

Kt/V ist ein wichtiger Parameter für die Harnstoffelimination. Während der NHD-Behandlung nahm das Kt/V im Median in den ersten Monaten von 1,74 auf 2,15 zu (Tabelle 17) und verblieb dann auf einem höheren Wert und damit bei einer höheren Effizienz (Abbildung 11).

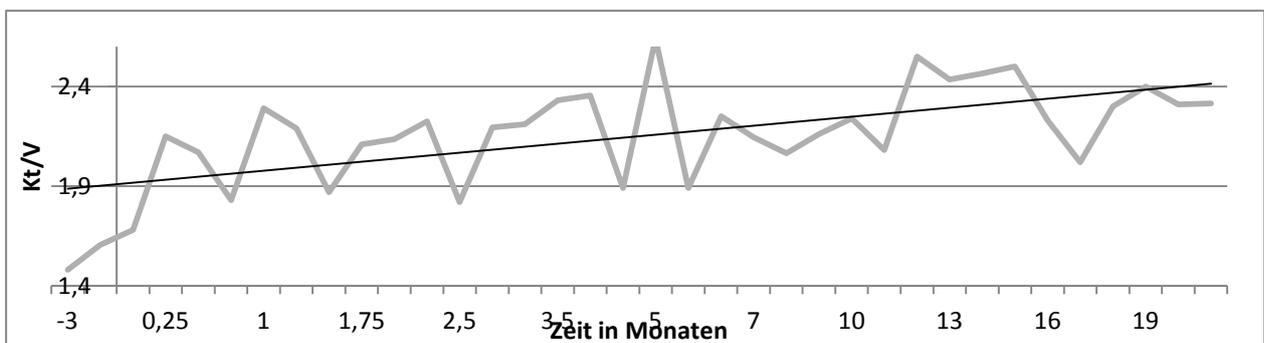


Abbildung 11: Kt/V während und vor NHD mit Median und Trendlinie (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Auch hier war der Kt/V nach drei Monaten ($2,28 \pm 0,33$ vs. $1,44 \pm 0,04$; $p < 0,05$) und nach sechs Monaten ($2,16 \pm 0,28$ vs. $1,47 \pm 0,22$; $p < 0,05$) signifikant höher als bei den HD-Patienten (Tabelle 17). Im Vergleich war der Kt/V bei den historischen Kontrollen der Peritonealdialyse im Median bei 0,26 (Tabelle 17).

3. Ergebnisse

Parameter	HD-Kontrollen	Konventionelle HD	NHD	PD
Kt/V				
Median	1,41	1,74	2,15	0,26
Spannweite	1,00 - 1,87	1,68 - 1,79	1,05 - 3,16	0,03 - 0,34

Tabelle 17: Kt/V vor und während der NHD und im Vergleich zu HD- und PD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse).

Bei den nierentransplantierten Patienten wird als Kontrolle regelmäßig die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet, die bei den historischen Patienten mit Fehlbildungen im Median bei 49 ml/min/1,73m² (Spannweite 38 - 97 ml/min/1,73m²) lag und bei den Patienten mit immunologischen Grunderkrankungen bei 60 ml/min/1,73m² (Spannweite 45 – 70 ml/min/1,73m²).

3.1.3 Metabolische Azidose

Bicarbonat ist ein Parameter für die metabolische Azidose, die häufig als Komplikation von Dialysepatienten auftritt. Bei den NHD-Patienten hat das Bicarbonat im Vergleich zur konventionellen Dialyse vor der NHD derselben Patienten von 23,1 mmol/l auf 23,4 mmol/l zugenommen. Gleichzeitig nahm die Bicarbonatsubstitution ab (Na Bic: von einem Median von 3,78 g/d vor der NHD auf 2,52 g/d unter NHD) (Tabelle 18). Im Vergleich war die Bicarbonatsubstitution bei den HD-Kontrollen deutlich höher und Bicarbonat im Serum geringer (Tabelle 18). Bicarbonat und die Bicarbonatmedikation waren sowohl bei den historischen PD-Patienten, als auch während der NHD-Behandlung annähernd gleich hoch. Es zeigt sich, dass im Vergleich dazu bei einigen Nierentransplantierten die Substitution von Bicarbonat weiterhin notwendig ist (Tabelle 19).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Bicarbonat	mmol/l	21,9	14,3 - 36,2	23,1	16,7 - 26,4	23,4	15,6 - 30,9
Na ⁺ -Bicarbonat	g/d	6,00	1,50 - 9,00	3,78	1,5 - 5,04	2,52	1,50 - 5,04

Tabelle 18: Parameter der metabolischen Azidose von Patienten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, Na⁺ = Natrium).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Bicarbonat	mmol/l	23,9	17,6 - 31,5	22,6	18,1 - 31	24,5	18,4 - 31
Na ⁺ -Bicarbonat	g/d	2,52	1,68 - 9,00	2,52	1,68 - 4,20	4,20	-

Tabelle 19: Parameter der metabolischen Azidose von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, Na⁺ = Natrium).

3.2 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

3.2.1 Calcium und Phosphat im Serum

Die Abnahme des Calcium-Phosphatprodukts während der NHD-Behandlung von 4,98 mmol²/l² im Median auf 2,93 mmol²/l² (Abbildung 12) beruht vor allem auf einer Abnahme von Serum-Phosphat (siehe Abbildung 13).

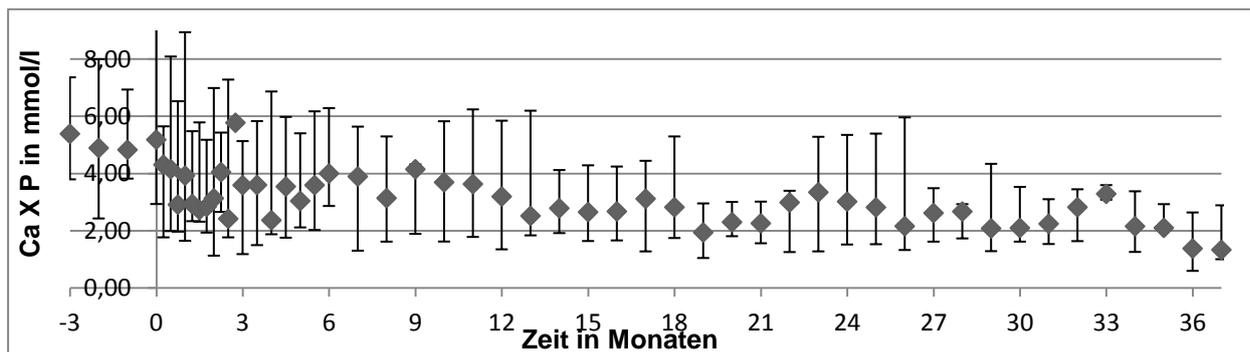


Abbildung 12: Calcium-Phosphatprodukt während und vor der NHD im Median und Standardabweichung (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

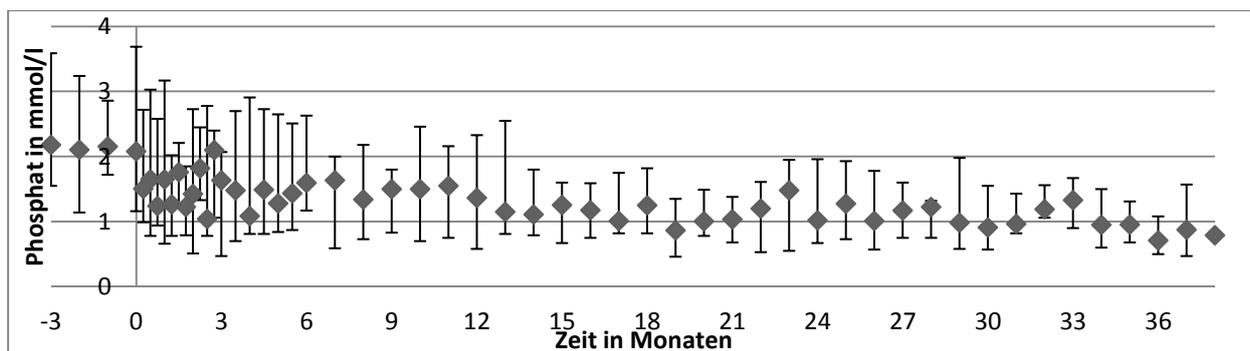


Abbildung 13: Phosphat vor und während der NHD mit Median und Standardabweichung (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Phosphat war nach einem Monat ($1,78 \pm 0,73$ mmol²/l² vs. $2,16 \pm 0,38$ mmol²/l²; $p < 0,05$) und nach drei Monaten ($1,48 \pm 0,51$ mmol²/l² vs. $2,30 \pm 0,53$ mmol²/l²; $p < 0,05$) während

3. Ergebnisse

der NHD jeweils signifikant geringer als vor der NHD (Tabelle 20). Im Vergleich zu den Kontrollen der HD war Phosphat während der NHD nach sechs Monaten ($1,65 \pm 0,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ vs. $2,02 \pm 0,53 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$; $p < 0,05$) signifikant geringer (Tabelle 21). Bezogen auf die nierentransplantierten Patienten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied, aber gegenüber den historischen PD-Patienten eine Verringerung des Phosphats während der NHD (Tabelle 21).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Calcium	mmol/l	2,49	1,93 - 2,92	2,54	1,24 - 2,77	2,33	1,24 - 3,35
Phosphat	mmol/l	1,84	1,02 - 3,69	2,15	1,0 - 3,62	1,3	0,26 - 3,69
Calcium-Phosphat-Produkt	mmol^2/l^2	4,60	2,98 - 9,96	4,98	2,43 - 8,0	2,93	0,6 - 10,04

Tabelle 20: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Calcium	mmol/l	2,4	1,88-5,1	2,44	1,34 – 2,9	2,38	1,24 – 2,66
Phosphat	mmol/l	1,86	0,9 – 3,13	1,35	0,56 – 5,3	1,19	0,38 – 1,79
Calcium-Phosphat-Produkt	mmol^2/l^2	4,55	2,25 – 15,9	3,25	1,36 – 13,5	2,72	0,89 – 4,05

Tabelle 21: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

Calcium im Serum nahm unter der langen intermittierenden Nachtdialyse gering ab von $2,54 \text{ mmol/l}$ auf $2,33 \text{ mmol/l}$ (Tabelle 20) und war nach drei Monaten signifikant geringer als vor der NHD-Behandlung ($2,45 \pm 0,16 \text{ mmol/l}$ vs. $2,48 \pm 0,25 \text{ mmol/l}$, $P < 0,05$). Im Vergleich zu den (historischen) Kontrollen der HD, der PD und auch der NTx war Calcium während NHD nicht signifikant geringer (Tabelle 20 und 21).

3.2.2 Knochenstoffwechsel

Bei zwei Patienten (Patient 1 und 6) persistierte während der Nachtdialyse ein tertiärer Hyperparathyreoidismus und es erfolgte eine subtotale Parathyreoidektomie. Diese

3. Ergebnisse

Patienten wurden bei der statistischen Wertung nicht berücksichtigt, da die PTH-Werte nicht regulierbar waren.

Während der NHD-Behandlung wurde jeweils eine deutliche nicht signifikante Abnahme der alkalischen Phosphatase (aP) und des Parathormons (iPTH) erfasst (Tabelle 22).

Die aP im Serum war nach einem Monat im Vergleich zu den HD-Daten ($108,0 \pm 85,59$ ng/l vs. $270,25 \pm 215,65$ ng/l; $p < 0,05$) signifikant niedriger (Tabelle 22). Auch gegenüber den beiden NTX-Kontrollen zeigte sich nach 12 Monaten eine signifikante Verringerung ($108,0 \pm 85,59$ ng/l vs. $199,5 \pm 220,43$ ng/l und $237,6 \pm 125,03$ ng/l; $p < 0,05$) (Tabelle 23). Im Vergleich zur Peritonealdialyse war die aP im Vergleich nach 6 Monaten ($169,4 \pm 100,71$ ng/l vs. $343,55 \pm 225,56$ ng/l; $p < 0,05$) und nach 12 Monaten ($108,0 \pm 85,59$ ng/l vs. $242,48 \pm 106,64$ ng/l; $p < 0,05$) signifikant geringer (Tabelle 23).

Während der Nächtlichen Hämodialyse war Parathormon im Vergleich zu den historischen Daten der NTx-Patienten signifikant größer nach 3 Monaten ($268,5 \pm 310,9$ ng/l vs. $98,5 \pm 180,1$ ng/l und $99,5 \pm 108,8$ ng/l; $p < 0,05$) und nach 12 Monaten ($176,0 \pm 585,1$ ng/l vs. $79,8 \pm 33,1$ ng/l und $62,0 \pm 38,5$ ng/l; $p < 0,05$) (Tabelle 23). Bei den HD-Kontrollen zeigte sich kein Unterschied (Tabelle 22). Während der PD wurde eine Verringerung der Parathormon-Sekretion im Vergleich zur Nachtdialyse festgestellt (Tabelle 23).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
iPTH	ng/l	202	22 - 1072	409	76 - 1771	179	9 - 1084
Alkalische Phosphatase	U/l	156	50 - 1008	162,5	77 - 401	104	53 - 543

Tabelle 22: Parameter des Knochenstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, iPTH = Parathormon).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
iPTH	ng/l	71	3 - 748	100	13 - 693	79,5	12,1 - 408
Alkalische Phosphatase	U/l	270	22,9 - 984	169	47 - 1111	241	84 - 612

Tabelle 23: Parameter des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, iPTH = Parathormon).

3. Ergebnisse

Eine Normalisierung der Röntgenbefunde von zwei Patienten mit renaler Osteopathie wurde während der NHD-Behandlung beobachtet (Patient 1 und 6).

In den Vergleichsgruppen zeigten jeweils 4 Patienten während der HD und während der PD eine Retardierung des Knochenalters und ein PD- Patient bereits eine renale Osteopathie.

Nach der Nierentransplantation persistierte bei 11 der 18 Patienten mit Fehlbildungen weiterhin eine Retardierung des Knochenwachstums. Ein Patient holte nach der NTx eine Retardierung des Knochenalters auf und erreichte im weiteren Verlauf ein altersgerechtes Knochenwachstum. Bei zwei Patienten persistierte nach der NTx weiterhin eine renale Osteopathie. Des Weiteren erfolgte bei zwei Patienten eine subtotale Parathyreoidektomie.

In der Kontrollgruppe der Nierentransplantierten mit immunologischer Grunderkrankung zeigten nur zwei der 12 Patienten eine Retardierung des Knochenalters.

3.2.2 Medikamente

Die Phosphatbinder konnten bei allen Kindern und Jugendlichen während der Nachtdialyse um die Hälfte reduziert und teilweise auch ganz abgesetzt werden (Abbildung 14, Tabelle 24).

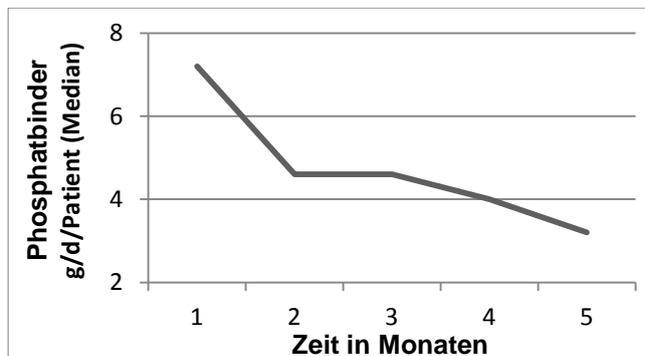


Abbildung 14: Phosphatbinder pro Patient während der NHD (NHD = Nächtlche Hämodialyse, n = 15).

Im Vergleich zur NHD benötigten die HD-Patienten mehr Phosphatbinder. Die historischen PD-Kontrollen brauchten weniger Phosphatbinder und die Kontrollen der NTX keine (Tabelle 25).

3. Ergebnisse

	HD-Kontrolle	Vor NHD	12 Monate unter NHD
Phosphatbinder g/d/Patient (Median)	3,9	7,2	3,2

Tabelle 24: Phosphatbinder pro Patient vor und während der NHD und von HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

	PD-Kontrolle	NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen	NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung
Phosphatbinder g/d/Patient (Median)	2,4	0	0

Tabelle 25: Phosphatbinder pro Patient historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

Die Calciumcarbonat-Dosierung konnte während der täglichen intermittierenden Nachtdialyse teilweise reduziert werden. Die Dosierung von Calcitriol (Vitamin-D) veränderte sich nicht (Tabelle 26). Die Calciumcarbonat-Dosierung war während der NHD im Vergleich bei den HD-Kontrollen höher und bei der PD geringer (Tabelle 26 und 27). Bei der Dosierung von Calcitriol (Vitamin-D) zeigte sich gegenüber den historischen Kontrollen der HD und PD kein Unterschied. Beide Kontrollgruppen der NTX benötigten kein Calciumcarbonat. Jedoch musste weiterhin entgegen der Spenderniere Calcitriol (Vitamin-D) substituiert werden, wenn auch weniger als während der NHD (Tabelle 27).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Calcitriol	µg/d	0,5	0,25 - 4	0,5	0,25 - 2	0,5	0,25 - 3
Calcium- carbonat	g/d	3	1 - 9	4,5	1 - 6	2,5	1,0 - 9

Tabelle 26: Calcitriol und Calciumcarbonat von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Calcitriol	µg/d	0,5	0,25 - 2	0,25	0,25 – 0,5	0,25	0,25 – 0,5
Calcium-carbonat	g/d	1,5	0,75 - 6	0	-	0	-

Tabelle 27: Calcitriol und Calciumcarbonat von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

3.3 Eisenstoffwechsel

3.3.1 Parameter der Anämie

Viele der Anämie-Parameter wie Hämoglobin, Hämatokrit, Retikulozyten und Ferritin besserten sich während der NHD nicht signifikant (Tabelle 38).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Hämoglobin	g/dl	10,9	6,4 - 14,8	10,0	7,1 – 16,8	11	6,9 – 15,3
Transferrin	mg/dl	207	114 – 491	217	203 - 280	212	124 - 352
Transferrin-sättigung	%	24,0	15,0 - 58,0	26,0	7,0 – 41,0	22,0	4,0 - 86,0
Hämatokrit	l/l	0,33	0,19 - 0,6	0,33	0,18 - 0,49	0,34	0,2 - 0,47
Ferritin	µg/l	188	26,4 - 647	128,5	8 - 1842	169,5	6 - 1083
Eisen	µmol/l	15,0	3,6 - 43,9	12,7	4,9 - 22,7	11,8	1,7 – 59,5
Retikulozyten	%	1,2	0,04 - 3,31	1,3	0,44 - 3,40	1,1	0,2 - 5,23

Tabelle 28: Parameter des Eisenstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Bei den historischen Kontrollen der NTx zeigte sich im Vergleich keine signifikante Verbesserung der Anämie-assoziierten Parameter (Tabelle 29).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Hämoglobin	g/dl	10,6	6,12 - 15,3	10,3	5,5 - 13,4	10,6	6,28 - 17,7
Transferrin	mg/dl	231	159 - 340	258	135 - 798	287	197 - 413
Transferrin-sättigung	%	6,6	1,86 - 16,6	26	16 - 31	-	-
Hämatokrit	l/l	0,34	0,23 - 0,42	0,32	0,17 - 0,43	0,32	0,18 - 0,53
Ferritin	µg/l	182,5	26,4 - 647	66,1	5,6 - 909	26	8,1 - 551
Eisen	µmol/l	11,3	5,3 - 27,7	10,6	5 - 214	10,5	2,7 - 28,1
Retikulozyten	%	1,5	0,001 - 23	1,2	0,01 - 3	0,71	0,01 - 11,8

Tabelle 29: Parameter des Eisenstoffwechsels von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

Transferrin, sowohl ein Anämie- als auch ein Ernährungsparameter, veränderte sich während der NHD nicht signifikant (Tabelle 28). Der Transferrinspiegel war während der NHD höher als bei den HD-Patienten. Es zeigte sich während der NHD ein geringerer Transferrinspiegel als unter der Peritonealdialyse (Tabelle 29). Während der NHD war Transferrin im Serum nach 12 Monaten ($194,75 \pm 37,81$ mg/dl vs. $308,58 \pm 164,36$ mg/dl; $p < 0,05$) signifikant geringer als bei den historischen NTx-Patienten mit Fehlbildungen. Nach drei Monaten ($202,67 \pm 24,80$ mg/dl vs. $330,5 \pm 55,76$ mg/dl; $p < 0,05$) und nach 12 Monaten ($194,75 \pm 37,81$ mg/dl vs. $282,56 \pm 53,94$ mg/dl; $p < 0,05$) war Transferrin bei den historischen NTx-Patienten mit immunologischer Erkrankung ebenfalls signifikant geringer (Tabelle 29).

3.3.2 Medikamente

Sieben Patienten konnten während der NHD teilweise die Erythropoetin-Dosierung reduzieren und fünf Patienten sogar teils absetzen (Tabelle 30 und 31, Abbildung 15).

	HD-Kontrollen	Vor NHD	12 Monate unter NHD
Erythropoetin U/kg/Dialysesitzung (Median)	35,52	38,76	35,53

Tabelle 30: Verbrauch von Erythropoetin pro 6 Monaten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

3. Ergebnisse

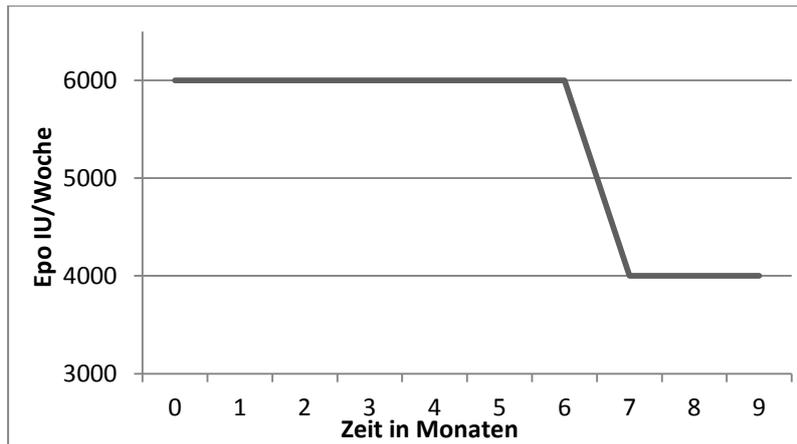


Abbildung 15: Verbrauch von Epo während der NHD (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Sieben der 30 NTx-Patienten mussten wieder mit der Erythropoetinmedikation beginnen (Tabelle 32).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Erythropoetin	IU/ Woche	4000	1000 - 5000	6000	1500 - 22500	4000	2000 - 24000
Eisen(III)	mg/ Woche	45	20 - 62,5	50,0	20 - 125	50	20 - 200
Eisen(II)	mg/d	200	100 - 600	200	100 - 200	50	50 - 200

Tabelle 31: Anämie-Medikamente von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Erythropoetin	IU/ Woche	3000	1000 - 10000	5000	1000 - 10000	5000	4000 - 6000
Eisen(III)	mg/ Woche	0	-	0	-	0	-
Eisen(II)	mg/d	200	100 - 900	100	100 - 150	200	100 - 200

Tabelle 32: Anämie-Medikamente von historischen PD- und NTx-Kontroll-Patienten (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

3. Ergebnisse

3.4 Kardiovaskuläre Parameter und kardiale Medikamente

3.4.1 Blutdruck

Zu beobachten war eine nicht signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks und des mittleren arteriellen Drucks (MAD) während der nächtlichen intermittierenden Dialyse (Abbildung 16 und 17, Tabelle 33).

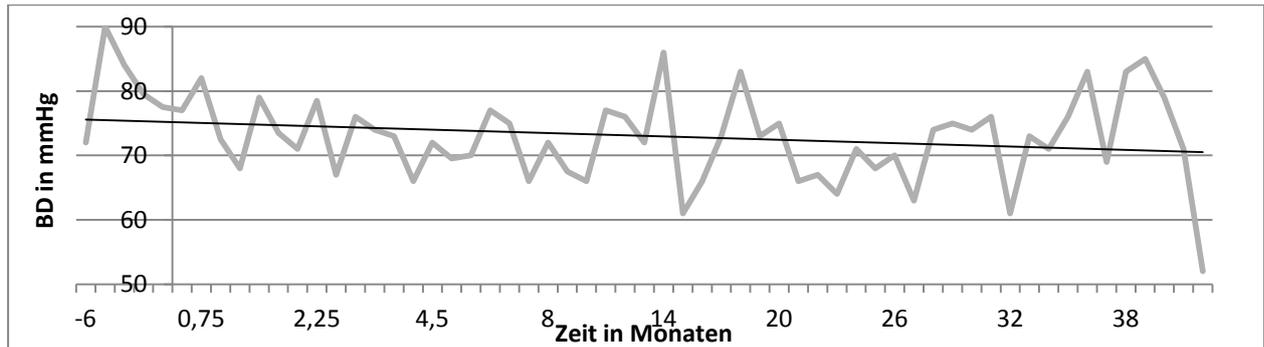


Abbildung 16: Diastolischer Blutdruck vor und während der NHD mit Median (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

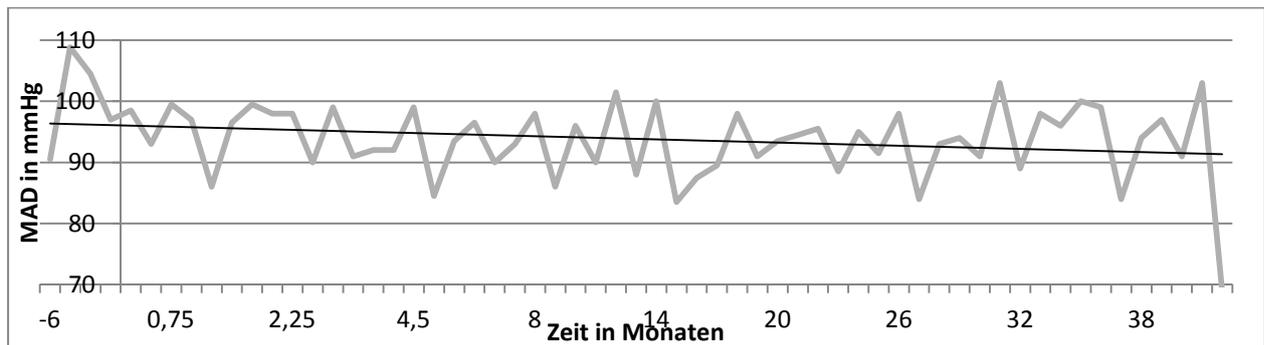


Abbildung 17: Mittlerer arterieller Druck (MAD) vor und während der NHD mit Median (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Der systolische Blutdruck blieb bei den NHD-Patienten über dem gesamten Zeitraum vor und während der NHD annähernd gleich (Abbildung 18, Tabelle 33).

3. Ergebnisse

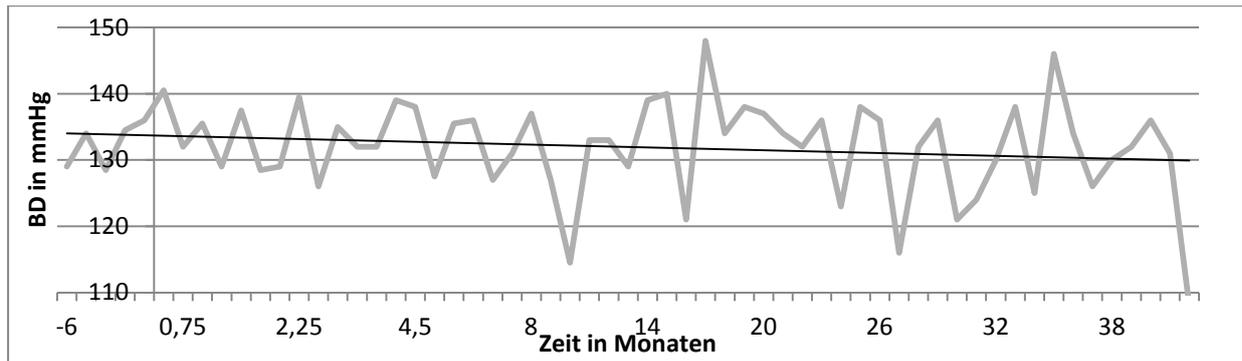


Abbildung 18: Systolischer Blutdruck vor und während der NHD mit Median (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

In den Vergleichsgruppen der HD und der PD zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 33 und 34). Bei den historischen Kontrollen der NTX zeigte sich, trotz der Funktion der Spenderniere, keine signifikante Verbesserung der Blutdruckeinstellung (Tabelle 34).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Prädialytischer Blutdruck							
systolisch	mmHg	135	100 - 191	130	98 - 179	134	91 - 172
diastolisch	mmHg	75	37 - 143	84	50 - 111	73	38 - 138
Prädialytischer MAD	mmHg	104	77 - 153	102,35	68 - 133	94	55 - 142

Tabelle 33: Kreislaufparameter von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, MAD = Mittlerer arterieller Druck).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Prädialytischer Blutdruck							
systolisch	mmHg	127	73 - 230	125	107 - 160	122	96 - 159
diastolisch	mmHg	71	43 - 170	69	46 - 105	72	48 - 103
Prädialytischer MAD	mmHg	88	53 - 190	87	66 - 115	89,8	69 - 118

Tabelle 34: Kreislaufparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, MAD = Mittlerer arterieller Druck).

Während der NHD zeigten drei Patienten, bei denen vorher kein Tag-Nacht-Rhythmus beim ambulanten Langzeit-RR nachweisbar war, eine nächtliche Absenkung (gemessen an den freien NHD Tagen) nach sechs Monaten und eine weitere Verringerung nach 24 Monaten. Im Vergleich zu den (historischen) Kontrollen verfügten während der HD drei Patienten und während der PD acht Patienten keinen nächtlichen Dip. Bei den Nierentransplantierten zeigte sich nach 12 Monaten keine Normalisierung des Tag-Nacht-Rhythmus.

3.4.2 Antihypertensiva

Die Anzahl der Antihypertensiva reduzierte sich während der NHD (Abbildung 19, Tabelle 37).

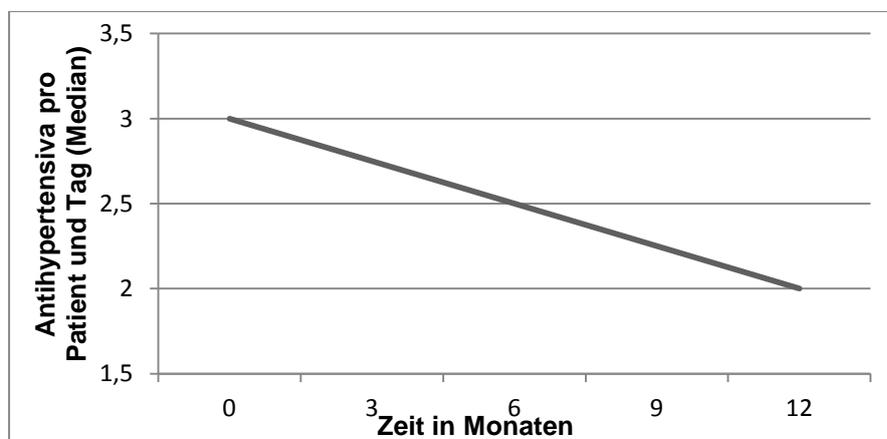


Abbildung 19: Antihypertensiva während der NHD (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

3. Ergebnisse

Im Vergleich zur HD war die Anzahl geringer und zur PD gleich (Tabelle 35 und 36). Bei den historischen Kontrollen der Nierentransplantierten zeigte sich entgegen der Spenderniere keine Verringerung der antihypertensiven Medikamente (Tabelle 36).

	HD-Kontrollen	Vor NHD	12 Monate unter NHD
Antihypertensive Medikation pro Patient und Tag (Median)	3	3	2

Tabelle 35: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

	PD-Kontrollen	NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen	NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung
Antihypertensive Medikation pro Patient und Tag (Median)	2	2	3

Tabelle 36: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

3.4.3 Linksventrikuläre Hypertrophie

Bei zwei Patienten (Patient 1 und 14) war nach sechs Monaten unter der nächtlich intermittierenden Hämodialyse die Linksventrikuläre Hypertrophie nicht mehr nachweisbar und bei vier weiteren Patienten zeigte sich eine Reduzierung der LVH (Patient 5, 9, 10 und 14). Es wurde während der Nachtdialyse eine Reduzierung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVED) von 48,35 mm auf 45,0 mm im Median gemessen (Tabelle 37). In den Kontrollgruppen wiesen unter der HD drei Patienten, bei der PD vier Patienten und bei den NTX fünf Patienten eine LVH auf. Eine Reduzierung der LVH wurde während der HD (zwei Patienten), während der PD (ein Patient) und nach der NTx (zwei Patienten) gemessen (Tabelle 37 und 38).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
LVED	mm	43,1	34,0 – 54,9	48,35	38 - 74	45,0	32 - 55

Tabelle 37: Kreislaufparameter von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, LVED = Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
LVED	mm	45,85	34,4 – 54,9	42,1	32,8 – 55,0	41,6	36,2 – 52,5

Tabelle 38: Kreislaufparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, LVED = Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter).

3.4.4 Weitere Endorganschäden

Ein Patient (Patient 6) des NHD-Programms zeigte schon vor Beginn der Nachtdialyse einen Fundus hypertonicus Grad II. Bei den historischen Kontrollen wiesen zwei HD-Patienten einen Fundus hypertonicus II bzw. III auf. Bei einem, der drei PD-Patienten mit einem Fundus hypertonicus I, stellte sich zusätzlich eine Verschlechterung auf Grad II ein.

3.5 Ernährung

Für fast jeden Patienten konnten während der nächtlich intermittierenden Dialyse die diätischen und Flüssigkeitsbeschränkungen aufgehoben werden (Tabelle 39). Nur bei einem Patient (Patient 16) musste die Flüssigkeitsbeschränkung aufgrund laufender Überwässerung aufrechterhalten werden. Die Medikation der Kaliumbinder konnte reduziert werden (Tabelle 39). Bei den historischen Vergleichsgruppen der HD und der PD bestand weiterhin eine Einschränkung der Trinkmenge auf 1200-1500ml und sie mussten auf eine Kaliumeinschränkung bei der Ernährung achten (Tabelle 39 und 40). Die Nierentransplantierten unterlagen keiner diätischen Einschränkung (Tabelle 40).

	HD-Kontrolle	Vor NHD	12 Monate unter NHD
Flüssigkeitsbeschränkung (pro Patient)	10	16	1
Kaliumbeschränkung (pro Patient)	10	16	0
Kaliumbinder g/d/Patient (Median)	5	17,5	10

Tabelle 39: Diätische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern vor und während NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

3. Ergebnisse

	PD-Kontrollen	NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen	NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung
Flüssigkeitsbeschränkung (pro Patient)	10	0	0
Kaliumbeschränkung (pro Patient)	2	0	0
Kaliumbinder g/d/Patient (Median)	15	0	0

Tabelle 40: Diätische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

Albumin und Gesamt-Eiweiß im Serum nahmen während der NHD zu (Tabelle 41, Abbildung 20). Protein im Serum während der Nachtdialyse erwies sich höher als bei den historischen Patienten der PD und der NTx (Tabelle 42, Abbildung 21).

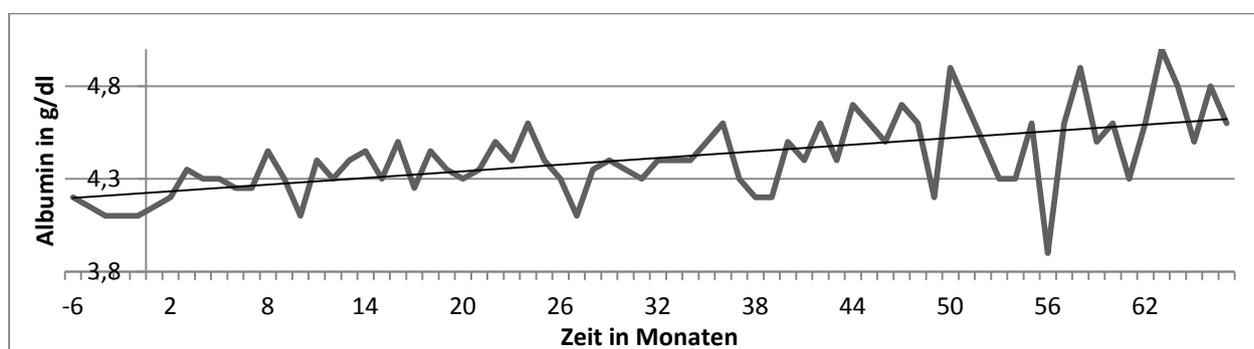


Abbildung 20: Albumin vor und während der NHD mit Median (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

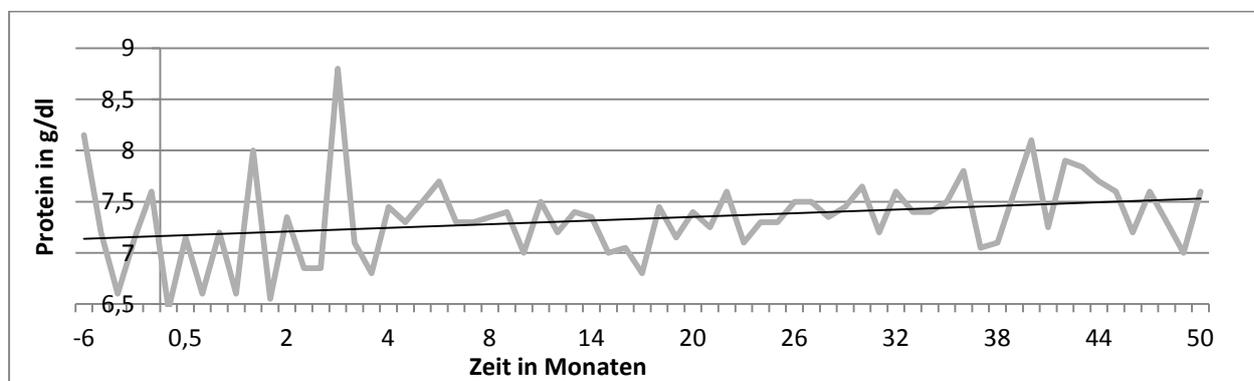


Abbildung 21: Protein vor und während der NHD mit Median (NHD = Nächtliche Hämodialyse, n = 15).

Es zeigt sich eine Abnahme von Cholesterin während der Nachtdialyse (Tabelle 41). Ein geringeres Cholesterin im Serum während der NHD erwies sich auch im Vergleich zu den anderen Therapieverfahren (Tabelle 41 und 42). Während der täglich intermittierenden Nachtdialyse war Cholesterin nach drei Monaten ($170,6 \pm 40,03$ mmol/l vs. $256,18 \pm 96,25$ mmol/l; $p < 0,05$) und nach sechs Monaten ($129,0 \pm 7,07$ mmol/l vs. $262,17 \pm 75,91$ mmol/l; $p < 0,05$) signifikant geringer als bei den historischen Patienten der PD (Tabelle 42). Nach sechs Monaten ($129,0 \pm 7,07$ mmol/l vs. $230,87 \pm$

3. Ergebnisse

51,09 mmol/l; $p < 0,05$) und nach 12 Monaten ($137,0 \pm 16,97$ mmol/l vs. $212,66 \pm 41,0$ mmol/l; $p < 0,05$) war Cholesterin während der NHD ebenfalls signifikant geringer als bei den historischen immunologischen NTx-Patienten (Tabelle 42).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Albumin	g/dl	4,0	2,46 – 4,9	4,1	3,5 – 4,7	4,3	3,1 – 5,0
Protein	g/dl	7,08	4,6 - 8,4	7,15	5,8 – 8,9	7,3	5,4 – 9,0
Cholesterol	mmol/l	174	70 – 292	168	133 - 219	152	59- 293
C3	mg/dl	78	48 – 107	116	76 - 134	80	74 - 136

Tabelle 41: Ernährung vor und unter NHD und HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, C3 = Komplementfaktor C3).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Albumin	g/dl	4,12	2,4 – 5,1	4,3	2,59 – 5,91	4,5	2,8 – 5,9
Protein	g/dl	6,55	3,91 – 7,87	7	3,76 – 8,3	6,9	4,5 – 7,98
Cholesterol	mmol/l	208	126 - 480	218	47 - 656	217	132 - 340
C3	mg/dl	82	65 - 670	117	74 - 165	87	49 - 134

Tabelle 42: Ernährung historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, C3 = Komplementfaktor C3).

3.6 Wachstum

Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung des Wachstums während der NHD (Tabelle 43). Im Vergleich zu den Kontrollen der HD und der PD zeigte sich eine leichte Verbesserung des BMI. Bei den historischen Kontrollen der NTx zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 43 und 44).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
BMI	kg/m ²	16,3	12,4 - 22,9	18,1	12,3 - 56,8	18,4	12,4 - 56,8
BMI Perzentile		10	1,0 - 82	27	1,0 - 99	21	1,0 - 99
Körpergröße	cm	161	128 - 186	156	126 - 173	159	126 - 173

Tabelle 43: Parameter des Wachstums vor und während der NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, BMI = Body Mass Index).

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
BMI	kg/m ²	16,3	8,2 - 25,4	20,3	14,2 - 29	18,7	14,6 - 26,0
BMI Perzentile		42	1,4 - 90	66	1,0 - 99	50	1,0 - 93
Körpergröße	cm	152	107 - 185	152	127 - 182	157	129 - 187

Tabelle 44: Parameter des Wachstums im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, BMI = Body Mass Index).

Eine kleine Verbesserung zeigt sich bei IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) während der Nachtdialyse und auch im Vergleich zu den HD-Kontrollen und PD-Kontrollen (Tabelle 45 und 46). Auch nach der NTx war IGF-1 während der NHD ebenfalls nicht signifikant erhöht (Tabelle 46).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
IGF-1	ng/ml	119	44 - 524	573	365 - 1070	581	273 - 811
IGF-BP3	µg/ml	6,6	5,56 - 7,8	6,13	4,62 - 7,55	5,83	2,91 - 9,52

Tabelle 45: Parameter des Wachstums vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor 1, IGF-BP3 = Insulin-like Growth Factor – Binding Protein 3).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
IGF-1	ng/ml	180	10 - 467	367	171 - 638	478	172 - 564
IGF-BP3	µg/ml	4,89	2,1 - 6,74	4,15	2,82 - 5,53	3,78	3,66 - 5,64

Tabelle 46: Parameter des Wachstums im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor 1, IGF-BP3 = Insulin-like Growth Factor – Binding Protein 3).

Sieben Patienten aus dem NHD-Programm erhielten bereits während der konventionellen HD eine rhGH-Therapie (recombinant Human Growth Hormone). In den historischen Kontrollgruppen bekamen unter der HD vier Patienten, während der PD sieben Patienten und bei den NTx insgesamt 11 Patienten eine Wachstumstherapie.

3.7 Intradialytische Probleme

Während der Nachtdialyse traten keine lebensbedrohlichen Komplikationen auf. Es wurden keine intradialytischen oder infektiösen bzw. Komplikationen, die mit dem Gefäßzugang verbunden waren, beobachtet. Die Häufigkeit der Abbrüche pro Patient im ersten Monat war gleichbleibend (Tabelle 47).

Klinische Parameter	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Abbrüche im 1. Monat Anzahl/Patient	0	0 - 2	0	0 - 2	0	0 - 2

Tabelle 47: Intradialytische Abbrüche vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

3.7.1 Schlaf

Zu Beginn der intermittierenden Nachtdialyse benötigten die Patienten im Median je ein Schlafmittel: Dauer insgesamt unter einem Monat (Tabelle 48). Im Gegensatz dazu brauchte kein Patient während der konventionellen Hämodialyse und während der Peritonealdialyse ein Schlafmedikament (Tabelle 48 und 49).

3. Ergebnisse

Klinische Parameter	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Schlafmittel Anzahl/Patient	0	-	0	-	1	0 - 11

Tabelle 48: Schlaf vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen (NHD = Nächtlche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Klinische Parameter	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Schlafmittel Anzahl/Patient	0	-	0	-	0	-

Tabelle 49: Schlaf im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

3.7.2 Schmerzen

Während der NHD war die Einnahme der Schmerzmittel pro Patient gleichbleibend mit den historischen Kontrollen unter der konventionellen HD (Tabelle 50).

Klinische Parameter	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Schmerzmittel Anzahl pro Patient	2,5	0 - 13	0	0 - 3	2,5	0 - 11

Tabelle 50: Schlaf, intradialytische Probleme und Immunschwäche vor und während der NHD und im Vergleich HD- Kontrollen (NHD = Nächtlche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

3.7.3 Hospitalisierung

Die Hospitalisierungen pro Patient waren um sieben bzw. 17 Tage geringer, als während der konventioneller Dialyse (Tabelle 51). Die Hospitalisierungen der historischen Patienten während der PD und der NTx waren deutlich höher.

Während der NHD zeigte sich ein höheres Immunglobulin G (IgG) als während der konventionellen HD. Gleiches gilt auch für die historischen Kontrollen (Tabelle 51 und 52).

3. Ergebnisse

Klinische Parameter	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Hospitalisierung Tage/Patient	18,0	3 – 45	8	0 - 38	1	0 - 24
IgG mg/dl	1030	444 - 2100	641	303 - 1034	1092	530 - 2165

Tabelle 51: Hospitalisierungsrate und Immunschwäche vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse).

Klinische Parameter	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Hospitalisierung Tage/Patient	32	0 - 108	46,5	32 - 95	44	18 - 75
IgG mg/dl	715	100 - 1260	738	395 - 1580	690	320 - 1530

Tabelle 52: Hospitalisierung und Immunschwäche historischer PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation).

3.8 Therapiekomplicationen

Im NHD-Programm verstarben drei Patienten (Tabelle 9 in Abschnitt 2.1.1). Ein Patient durch Suizid aufgrund einer depressiven Erkrankung (Patient 1). Die anderen beiden Patienten verstarben nicht unmittelbar an der Dialyse, jedoch an den Komplikationen der Therapie: Ein Patient verstarb an einer lymphoproliferativen Erkrankung nach Transplantation (post transplant lymphoproliferative disorder, PTLD) (Patient 9) und der andere durch Komplikationen bei ZVK-Neuanlage (Patient 17).

Bei der Kontrollgruppe während der PD traten in dem ersten Behandlungsjahr bereits vier Peritoniden im Median (Spannweite 1 – 9) pro Patient als häufigste Komplikation auf, ein Patient hatte auch eine Pilzperitonitis und ein anderer Patient entwickelte eine sklerosierende Peritonitis. Bei vier Patienten musste der Katheter einmal gewechselt werden. Es trat als Komplikation einmal eine Gefäßschädigung in Form von Petechien auf. Sechs der 15 Patienten wechselten von der PD zur konventionellen HD. Die anderen neun Patienten wurden nierentransplantiert (Tabelle 11).

In der ersten Vergleichsgruppe der Nierentransplantierten mit Fehlbildungen traten bei 11 Patienten Abstoßungsreaktionen (Rejektionen) auf (Spannweite 1 – 3). Als Komplikationen wurden verzögerte NTx-Funktion (drei Patienten) und eingeschränkte Transplantatfunktion aufgrund von Tubulusnekrose (zwei Patienten) beobachtet.

3. Ergebnisse

Aufgrund der Immunsuppression nach der Nierentransplantation trat bei zwei Patienten eine Pneumonie auf und ein anderer Patient entwickelte zweimal eine Sepsis. Desweiteren wurde eine CMV-Infektion, eine Knochenmark-Depression, ein Riesenzellgranulom, ein EBV-B-Zell-Lymphom und eine PTLD erfasst. Ein Patient musste wieder zur Re-Dialyse. Die anderen Patienten wechselten mit dem 18. Lebensjahr in die Erwachsenen-Nephrologie, bis auf fünf Patienten, die weiterhin in der Kinderneurologie ambulant betreut werden (Tabelle 12).

In der zweiten Kontrollgruppe unter den Nierentransplantierten mit immunologischen Grunderkrankungen wurde bei vier von 12 Patienten eine Rejektion beobachtet. Eine chronische Transplantat-Nephropathie bei einem Patienten und ein Thrombus in den Nierenarterien. Unter der Immunsuppression entwickelte nur ein Patient eine Pneumonie. Außerdem wurden ein N-Hodgkin-Lymphom und eine erhöhte EBV-Viruslast erfasst als Komplikation. Hier mussten zwei Patienten wieder an die Dialyse. Zwei Patienten werden noch ambulant betreut, die anderen sind zur Erwachsenenephrologie gewechselt (Tabelle 13).

3.9 Andere Laborparameter

Die Alanin-Amino-Transferase (ALAT), ein Leberenzym, war während der NHD um 7 U/l höher als bei den historischen Kontrollen der HD (Tabelle 53). Verglichen mit den Werten während der konventionellen HD zeigte sich aber kein Unterschied (Tabelle 53). Im Vergleich zu den Kontrollen der PD und NTx ist kein signifikanter Unterschied zu sehen (Tabelle 54).

Weiterhin wurde Thyreotropin (TSH), ein Schilddrüsenhormon, in dieser Studie kontrolliert. Es zeigte sich ebenso eine nicht signifikante Abnahme von 2,24 U/l auf 1,43 U/l im Median während (Tabelle 53). Im Vergleich zu den historischen Kontrollen zeigte sich eine Abnahme (Tabelle 53 und 54).

Parameter	Einheit	HD-Kontrollen		Konventionelle HD		NHD	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
ALAT	U/l	7,0	2,0 - 21,0	14,5	4,0 - 38	14	4,0 - 56
TSH	U/l	3,3	0,77 - 3,41	2,24	0,43 - 5,51	1,43	0,58 - 3,58

Tabelle 53: Leber- und Schilddrüsenparameter vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen (NHD = Nächtliche Hämodialyse, HD = Hämodialyse, ALAT = Alanin-Amino-Transferase, TSH = Thyreotropin).

3. Ergebnisse

Parameter	Einheit	PD-Kontrollen		NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen		NTx-Kontrollen mit immunologischer Erkrankung	
		Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
ALAT	U/l	12,0	5,0 - 114,0	15	4 - 113	10,9	5 - 132
TSH	U/l	3,16	0,54 - 9,5	1,82	0,06 - 4,01	1,95	0,26 - 3,83

Tabelle 54: Leber- und Schilddrüsenparameter im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen (PD = Peritonealdialyse, NTx = Nierentransplantation, ALAT = Alanin-Amino-Transferase, TSH = Thyreotropin).

4. Diskussion

4.1 Effektivität der Nächtlichen Hämodialyse

Die Nierentransplantation ist bei Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz die Therapie der Wahl [22]. Dennoch beträgt die durchschnittliche Wartezeit auf eine Spenderniere fünf Jahre, die sich bei vorhandenen Allo-Antikörpern oder niedrigem Empfängergewicht noch verlängern kann [74]. Im Jahr 2012 mussten 36,8% aller Patienten länger als 60 Monate auf eine Spenderniere warten [24]. Bei allen Dialyse-Patienten sind im Vergleich zur gesunden Altersgruppe die Morbidität und die Mortalität deutlich erhöht [74]. Der Unterschied ist umso grösser, je jünger die Patienten sind. Somit muss in fast allen Fällen die Dialyse nicht nur die Zeit bis zur Transplantation überbrücken, sondern zusätzlich auch möglichst effektiv sein, um das kardiovaskuläre Risiko gering zu halten und in dieser wichtigen Lebensphase der jungen Patienten eine hinreichende Lebensqualität gewährleisten zu können.

Da die konventionellen Dialyseverfahren (HD/PD) die Nebenwirkungen und Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz nur unzureichend kontrollieren können, sind intensivierete Dialyseverfahren in den Fokus gerückt. Die Intensivierung der Dialysebehandlung zunehmend kann entweder täglich kurz (6x2-3h/Woche), lang intermittierend (3x 8-10h/Woche) oder bei täglicher lang (Nachtdialyse, 6x 7-8h/Woche) erfolgen (siehe Abbildung 6 in Abschnitt 1.5) [56]. Diese Verfahren bieten eine Vielzahl von Vorteilen gegenüber der konventionellen Hämodialyse, wie verbesserte Kontrolle von Phosphat, Blutdruck, Anämie und Flüssigkeitsstatus (siehe Tabelle 7 in Abschnitt 1.5) [39-55].

Die pädiatrischen Studien aus Frankreich (*Fischbach et al.*) [57 - 61], Kanada (*Geary et al.*, *Hothi et al.*) [62, 63], Berlin (*Hoppe et al.*) [15] (siehe Tabelle 8 in Abschnitt 1.5) und die vorliegende Studie zeigten nicht nur, dass diese intensivierten Verfahren auch bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden können, sondern dass sie auch in dieser Patientengruppe erhebliche Vorteile gegenüber den konventionellen Hämodialyseverfahren haben [57 - 63, 15].

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die positiven Ergebnisse aus den früheren Studien. Die Intensivierung der Dialyse zeigt bei Kindern und Jugendlichen deutliche Verbesserung der Urämie-assoziierten Parameter. Bei den NHD-Patienten konnte der

4. Diskussion

diastolische Blutdruck, der Phosphatspiegel und die linksventrikuläre Hypertrophie gesenkt werden. Demzufolge kann man ableiten, dass auch die Mortalität gesenkt wird, da diese drei Risikofaktoren die gefährlichsten kardiovaskulären Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung, wie Herzinfarkt, Apoplex oder Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), sind [12,13].

Außerdem konnte die Menge an Medikamenten (Antihypertensiva, Phosphatbinder und Erythropoetin) reduziert bzw. teilweise auch abgesetzt werden. Alle diätischen Restriktionen konnten während der NHD aufgehoben werden, was die Toleranz gegenüber der Behandlung der Kinder und Jugendlichen deutlich verbesserte. Aufgrund der Zunahme von Serum-Protein und Albumin kann abgeleitet werden, dass die Ernährung sich verbesserte und möglicherweise darüber hinaus auch das Wachstum und der BMI der Jugendlichen. Die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund intradialytischer Probleme verringerte sich unter der Nachtdialyse erheblich und damit wurden auch die Fehltage in der Schule und Ausbildung seltener. *Hoppe et al* zeigten, dass die Akzeptanz des NHD-Programms unter den Patienten sehr gut war, da scheinbar der Schlaf nicht durch die Nachtdialyse beeinträchtigt wurde und weniger intradialytische Komplikationen auftraten [15]. Zusammenfassend kann die Intensivierung der Dialyseverfahren bei den Kindern und Jugendlichen die Nachteile und Komplikationen der konventionellen Dialyseverfahren reduzieren. Besonders attraktiv ist die intermittierende Nachtdialyse für Jugendliche, da sie nach der nächtlichen Dialyse zur Schule oder zur Ausbildung gehen oder andere Aktivitäten unternehmen können. Nur durch eine verbesserte soziale und gesundheitliche Rehabilitation können diese Patienten künftig das soziale System mittragen, statt eventuell lebenslang zu dessen Empfängern zu werden.

4.2 Limitationen der Studie

Die dokumentierten Daten für die Aspekte der Dialyseeffektivität, der Blutdruckkontrollen, der Anämiekontrolle, des Wachstums, des Ernährungsstatus und der intradialytischen Komplikationen lassen eine Interpretation zu. Aufgrund der Fallzahl von 17 Patienten sind die Ergebnisse der Studie und deren Aussagekraft jedoch begrenzt.

4. Diskussion

Generell können für pädiatrische Studien im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten meistens nur weniger Patienten rekrutiert werden. Die derzeit existierenden pädiatrischen Studien mit ähnlicher Fragestellung weisen daher ebenfalls geringe Fallzahlen auf. Die kleinste Studie von *Geary et al.*, die sich mit der täglichen nächtlichen Heimdialyse beschäftigte, untersuchte vier Jugendliche im medianen Alter von 14,3 Jahren [62]. In der umfangreichsten Studie beobachtete *Fischbach et al.* 15 pädiatrische Patienten im medianen Alter von 8,3 Jahren [61].

Eine weitere Limitierung dieser Arbeit liegt in der retrospektiven Analyse der historischen Daten. Einige Krankenakten als auch manche Dialyseprotokolle aus den 80er und 90er Jahren waren unvollständig dokumentiert. Die medizinischen Kontrollen der Kontrollgruppen, vor allem im ambulanten Bereich, erfolgten weniger engmaschig.

4.3 Biochemische Parameter und Kt/V

Die DOPPS-Daten zeigen, dass bei den Erwachsenen jede Verlängerung der Hämodialyse-Behandlung von 30 Minuten die Mortalität um 4% senkt und jede Erhöhung des Kt/V um 0,1 die Mortalität um 2% senkt [75]. Bei einem Kt/V von unter 0,8 besteht eine deutlich erhöhte Mortalität bei den Erwachsenen [10].

In vorliegender Studie, unter Anwendung der intermittierenden nächtlichen Hämodialyse, konnte eine hohe Harnstoffelimination, gemessen nach Kt/V, erzielt werden (Median 2,15), oberhalb der von den KDOQI-Guidelines empfohlenen Mindestwert von 1,2 [3]. Folglich könnte man ableiten, dass die Mortalität während der NHD aufgrund der Verlängerung der Dialyse und der Erhöhung des Kt/V gesenkt wird. Jedoch ist diese Hypothese nicht eindeutig zu beweisen, da die Patientenzahl zu gering ist und ferner die Kinder und Jugendlichen meist schneller nierentransplantiert werden als Erwachsenen. Somit ist der Beobachtungszeitraum für die Fragestellung zu kurz. Bei den Patienten der Berlin-NHD konnte auch gezeigt werden, dass durch die höhere Effektivität und die Verlängerung der Dialysezeit deutlich mehr Harnstoff, mehr Phosphat und geringfügig auch mehr Kreatinin entfernt wurde. Auch im Vergleich zur Peritonealdialyse zeigte sich eine höhere Elimination an Harnstoff. Die niedrigsten Retentionsparameter wurden, wie erwartet, bei den nierentransplantierten Kontrollpatienten gemessen. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lag bei 49 ml/min/1,73m² (NTx-Kontrollen mit Fehlbildungen) und bei 60 ml/min/1,73m² (NTx-

4. Diskussion

Kontrollen mit immunologischer Erkrankung). Jedoch ist bei den nierentransplantierten Patienten die Filtrationsrate aufgrund nur einer Spenderniere eingeschränkt.

Alle pädiatrischen intensivierten Dialyseverfahren zeigten einheitlich, dass die Verlängerung der Dialyse eine verbesserte Harnstoffelimination ausweist [15, 57 - 63]. Bei *Fischbach et al.* lag die Effektivität der täglichen kurzen Hämodiafiltration (6 x 3h/Woche) gering über dem zu erfüllenden Mindestwert des Kt/V von 1,2. Erreicht wurde in den Studien von *Fischbach et al.* ein minimaler wöchentlicher Kt/V von 7,4 (\pm 0,5) [58] und maximal wöchentlich von 9,5 (9,1 – 10,5) [59].

Troidle et al. belegten während der nächtlichen intermittierenden Hämodialyse bei erwachsenen Patienten sogar ein Anstieg des Kt/V pro Dialyse von 1,2 (\pm 0,16) auf 2,6 (\pm 0,65) [76]. Daraus kann man schlussfolgern, dass nicht nur die Frequenz der Dialysebehandlung sondern auch die Verlängerung der Dialysezeit, die Effektivität und die Elimination erhöht [76]. *Leyboldt et al* zeigten, dass für die Verbesserung im Hinblick auf die Langzeitergebnisse möglicherweise neben den langen Dialysezeiten auch die geringeren intradialytischen Schwankungen des Volumens und der Urämie-assoziierten Parameter, eine leichtere Kontrolle des Trockengewichts und insgesamt niedrige Retentionswerte durch die Steigerung der Clearance von kleinmolekularen als auch von mittelmolekularen Substanzen wie β_2 -MG von Bedeutung sind [77]. Allein die Clearance der mittelmolekularen Substanzen reduziert die Mortalität unabhängig von der Harnstoffelimination [77]. Somit wäre zu überlegen, ob die NHD nicht durch den Einsatz der Hämodiafiltration zu optimieren wäre.

4.4 Calcium- und Phosphatstoffwechsel

In vorliegender Studie konnte, unter der Anwendung der Nachtdialyse, eine Verbesserung des Phosphat-Stoffwechsels mit verminderter Einnahme von Phosphatbindern erreicht werden.

Eine adäquate Kontrolle des Serumphosphat-Spiegels unter der konventionellen Dialyse gelingt nur bei ca. 50% der Patienten [78]. Mit steigender Konzentration des Serumphosphates und erhöhtem Calciumphosphat-Produkt steigt die Mortalität aufgrund des erhöhten Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung deutlich an, gerade auch bei jungen Hämodialyse-Patienten [78 - 86]. Es kommt vor allem zu einem vermehrten Auftreten von Mitralklappen- und Aortenklappenverkalkungen bei

4. Diskussion

Hämodialysepatienten durch Ablagerungen des Calciums im kardiovaskulären System im Vergleich zur erwachsenen Normalbevölkerung [87]. Die Verlängerung der Dialyse ist ein wesentlicher Faktor für die Phosphatelimination. Die tägliche Nachtdialyse eliminiert im Vergleich zur konventionellen Hämodialyse etwa die doppelte Menge an Phosphat pro Woche [88 - 90]. Aufgrund der gesteigerten diätischen Phosphataufnahme sind die Effekte auf Serumphosphat begrenzt [91, 92].

Bei vorliegender Studie stellte sich ein positiver Effekt auf den Calcium-Phosphatstoffwechsel bei den NHD-Patienten dar. Die Phosphatelimination stieg an. Und zwar trotz gleichzeitiger Reduktion der Phosphatbinder und erhöhter Phosphataufnahme (durch Aufhebung der Diätbeschränkungen), ab. Das Calcium-Phosphatprodukt sank dadurch. Das Calcium im Serum zeigte eine Verringerung und daher war eine Angleichung der Calcium-Lösungen über das Dialysat durch höhere Dialysat-Calciumkonzentrationen (von 1,25 mmol/l auf 1,75 mmol/l) erforderlich, um eine negative Calciumbilanz abzuwenden [15, 78, 79]. Der Serumspiegel von Parathormon reduzierte sich um mehr als die Hälfte. Unter der Nachtdialyse persistierte jedoch bei zwei Patienten weiterhin ein tertiärer Hyperparathyreoidismus, bei diesen war eine subtotale Parathyroidektomie notwendig. Eine Normalisierung der Röntgenbefunde von zwei Patienten mit renaler Osteopathie wurde beobachtet.

Im Vergleich zu den historischen Kontrollen der HD und der PD zeigte sich in vorliegender Studie während der NHD ebenfalls eine Verringerung von Phosphat. Das Phosphat und das Calcium im Serum waren im Vergleich zu den nierentransplantierten Patienten während der Nachtdialyse annähernd gleich. Im Vergleich zur NHD benötigten die HD-Patienten mehr Phosphatbinder. Die historischen PD-Kontrollen benötigten weniger Phosphatbinder und die Kontrollen der NTX keine. Der Parathormon-Spiegel war während PD am niedrigsten. Jeweils 4 Patienten wiesen während der HD und während der PD eine Retardierung des Knochenalters und ein PD-Patient bereits eine renale Osteopathie auf. Nach der Nierentransplantation persistierte bei 13 der 30 Patienten weiterhin eine Retardierung des Knochenwachstums. Nur ein Patient holte nach der NTx eine Retardierung des Knochenalters auf und erreichte im weiteren Verlauf ein altersgerechtes Knochenwachstum. Bei zwei Patienten persistierte nach der NTx weiterhin eine renale Osteopathie, bei den beiden war eine subtotale Parathyroidektomie notwendig.

4. Diskussion

In einer Studie vom *Troidle et al.* wiesen die Patienten, die zur täglichen nächtlichen Hämodialyse wechselten, erhöhte Serum-Vitamin-D-Werte [76]. *Toussaint et al.* belegte während der täglichen Nachtdialyse eine Reduktion der extraossären Verkalkungen [93]. Ob diese positiven Effekte der Intensivierung auch einen Einfluss auf die vaskulären Kalzifikationen haben, die mit ausgeprägten Mediaveränderungen einhergehen, ist aufgrund der zu kurzfristigen, nicht kontrollierten Studien bisher noch nicht geklärt [94]. Höhere Dialysat-Calciumkonzentrationen sind bei Patienten unter der täglichen Nachtdialyse erforderlich, aufgrund höherer Dialysat-Calcium-Verluste und dem Absetzen calciumhaltiger Phosphatbinder, um intradialytische Hypokalzämien mit nachfolgender erhöhter PTH-Sekretion zu vermeiden [78, 79, 95].

Ferner war unter der täglichen Nachtdialyse eine höhere Phosphatkonzentration im Dialysat notwendig, um eine Hypophosphatämie zu vermeiden [96]. Anders als bei unserer Studie führte in der Studie von *Daugirdas et al.* die Normalisierung des Serumphosphats zur Normalisierung des Calciumphosphat-Produkts und zu höherem Serumcalcium und niedrigeren Parathormonspiegeln [95]. *Fischbach et al.* berichteten über eine signifikante Abnahme des Serumphosphats während täglicher kurzer Hämodialyse [57 - 61] und eine Reduzierung der Phosphatbinder um 50% [58]. In einer weiteren Studie konnten bei 11 von 12 Kindern die Phosphatbinder sogar ganz abgesetzt werden [59]. *Hothi et al.* berichteten auch bei der täglichen Heimdialyse über Nacht über normalisierte Phosphat- und Calciumkonzentrationen. Gemessen wurde ein signifikanter Rückgang der PTH-Konzentration, aber nur bei zwei von vier Kindern bewegte er sich im normalen Bereich. Die Vitamin-D-Therapie konnte abgesetzt werden [63].

4.5 Eisenstoffwechsel

Die Anämie ist ein erheblicher Risikofaktor für die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie und korreliert direkt mit der Hospitalisierungsrate und der Mortalitätsrate [82]. Ein Anstieg des Hämoglobinwerts auf 11-12,5 g/dl erhöht die Lebensqualität [97, 98], reduziert die Hospitalisierungsrate [99] sowie Morbidität [100] und Mortalität [101]. Derzeit liegt der Ziel-Hb-Wert bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz über 11g/dl (Hämatokrit über 33%) [3].

Bei stabileren Hämoglobin-Werten konnte in der vorliegenden Studie während der Nächtlichen Hämodialyse, die intravenöse Eisensubstitution als auch die orale

4. Diskussion

Erythropoetin-Dosis gesenkt werden. Trotzdem zeigte sich ein geringer Anstieg von Hämatokrit. Im Vergleich zu den Kontrollen der HD und PD zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Anämie-assoziierten Parameter. Auch bei den historischen Kontrollen zeigte sich ebenfalls keine signifikante Verbesserung mit dem Einsetzen der Spenderniere und sieben der 30 NTx-Patienten mussten mit der Erythropoetinmedikation wieder beginnen.

Bei den Effekten der intensivierten Hämodialyse auf die Anämieparameter finden sich in der Literatur unterschiedliche Beobachtungen. In kleineren Studien von *Hanly et al.* mit täglicher Hämodialyse zeigte sich bei den erwachsenen Patienten ein Anstieg der Hämoglobinwerte unter gleichzeitig verringertem EPO-Verbrauch [54]. *Ting et al.* berichtete ebenfalls bei Erwachsenen über einen Anstieg des Hämoglobins und eine Reduktion der Erythropoetin-Dosis von 45%: [102]. *David et al.* beobachtete einen signifikanten Anstieg des Hb unter dem Einfluss der intermittierenden nächtlichen HD von 11,4 auf 12,6 g/dl bei Erwachsenen [103]. Die zum Erhalt des Hämatokrits (30 - 35%) notwendige Dosis an Erythropoetin konnte in anderen Studien mit erwachsenen Patienten unter der täglichen Hämodialyse deutlich gesenkt werden [104 - 107]. Die wöchentliche Dosis konnte von 7500 auf 3600 IE/Woche/Patient halbiert werden [104 - 107]. *Pierratos et al.* und *Rao et al.* belegten in einer Erwachsenen-Studie bei höheren Hämatokrit-Werten einen bis zu 30% geringeren Erythropoetin-Verbrauch [45, 108]. Jedoch ließen sich diese Verringerungen des Epo-Verbrauchs unter der täglichen kurzen Hämodialyse nicht regelmäßig nachweisen. Dies ist möglicherweise auf höhere Eisenverluste und mangelnden Eisenersatz durch die verlängerten und häufigeren Behandlungen zurückzuführen [106, 108]. *Nesrallah et al.* belegte während der nächtlichen Hämodialyse bei erwachsene Patienten einen signifikanten Anstieg des Hämoglobin und eine Reduktion der Epo-Medikation. 24% der Patienten konnten diese sogar ganz absetzen [109]. *Tang et al.* berichtete, dass 29% der erwachsenen Patienten EPO bei einem signifikanten Hb-Anstieg ganz absetzen konnten [110]. *Fischbach et al.* beobachtete während der täglichen Hämodialyse (6 x 3h/Woche) bei fünf Kindern ein Anstieg des Hämoglobinspiegels und die Epo-Dosierung konnte reduziert werden [58]. Jedoch beobachtete *Fischbach et al.* in der Studie von 2009 bei 15 Kindern mit täglicher HD keine signifikante Veränderung des Hämoglobins [61].

Die Annahme, dass die Patienten der Berlin-NHD unter Intensivierung der Hämodialyse durch die Verlängerung der Dialysebehandlung einen erhöhten Eisenverlust aufweisen,

4. Diskussion

konnte widerlegt werden. Stattdessen konnte in vorliegender Studie konnte der Erythropoetin-Verbrauch bei höheren Hämatokrit-Werten reduziert werden.

4.6 Kardiovaskuläre Parameter und kardiale Medikamente

Wesentliche Mortalitätsfaktoren bei der chronischen Niereninsuffizienz sind Hypertonus und linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen um ein Vielfaches erhöht [79]. Entscheidend sind daher eine optimale Blutdrucksenkung, obwohl der genaue angestrebte Zielblutdruckwert weder bei Kindern noch bei Erwachsenen geklärt ist [111, 112]. Die optimale Einstellung des Blutdrucks korreliert direkt mit der Dialysezeit [113].

Einheitlich wird von einer Verbesserung der Blutdruckkontrolle bei Intensivierung der Hämodialyse, unabhängig der Anzahl der Antihypertensiva, berichtet [101]. Die positiven Ergebnisse der verbesserten Kontrolle des Blutdrucks wird durch verbesserte Kontrolle des extrazellulären Volumens, der Optimierung des Trockengewichts und durch die Abnahme des peripheren Widerstands erreicht [114 - 116].

In der vorliegenden Studie konnte eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVED) von 48,35 mm auf 45,0 mm festgestellt werden und bei zwei Patienten war die linksventrikuläre Hypertrophie unter der NHD nicht mehr nachweisbar. Es zeigte sich auch eine Abnahme des prädialytischen mittleren arteriellen Drucks (MAD) von 102,35 mmHg auf 94 mmHg, trotz der Aufhebung der Flüssigkeitsrestriktion (siehe Tabelle 41 in Abschnitt 3.5). Ferner kam es zur besseren Einstellung des Blutdrucks mit Abnahme der Antihypertensiva von drei auf zwei Medikamente pro Patient und pro Tag. Im Vergleich zu den Kontrollen der HD und PD zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Blutdrucks und die Anzahl der Antihypertensiva war während der HD höher bzw. während der PD gleich. Bei den nierentransplantierten Patienten zeigte sich entgegen der Funktion der Spenderniere ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Blutdruckeinstellung und auch keine Verringerung der Antihypertensiva.

Katzarski et al., Pierratos et al. und Woods et al. belegten unter der kurzen täglichen Hämodialyse bei deutlich verbesserten Blutdruck eine Reduzierung der Antihypertensiva um ca. 50% bei erwachsenen Patienten, 50-90% konnten diese ganz absetzen [117 - 119]. Diese führte auch zu einer Regression der LVH. Pro

4. Diskussion

Dialysetherapie ist der Volumenentzug sehr gering und in den dialysefreien Tagen sind Flüssigkeitsschwankungen minimal [120, 121].

Misra et al., *Heidenheim et al.* und *Pierratos et al.* belegten während der kurzen täglichen, als auch während der nächtlichen täglichen Hämodialyse einen Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie [107, 46, 47]. Im Gegensatz dazu finden sich bei der intermittierenden Nachtdialyse abweichende Beobachtungen [121]. Viele Nachtdialyse-Studien berichten über eine Wiederherstellung der beeinträchtigten linksventrikulären systolischen Ejektionsfraktion [121], die Besserung der Schlafapnoe und die Wiederherstellung der kardialen autonomen Balance während des Schlafs. Zudem stellten sich eine Verbesserung der Baroreflex-Sensitivität, der Fluss-vermittelten Dilatation und der Endothel-abhängigen Vasodilatation, die Wiederherstellung des beeinträchtigten peripheren vaskulären Flusses und ein Anstieg des Serum-High Density Lipoproteins (HDL) ein [106, 122 - 126]. Ferner wurde in einer anderen Studie unter der NHD eine Verbesserung des Augmentationsindex, der Auswurfraction und der subendokardialen Viabilitätsratio (SEVR) (Parameter für die funktionelle Myokardstruktur oder myokardiale Bewegungsstörung) berichtet [127].

Chan et al. belegte bei einer Studie mit 42 Patienten unter der NHD eine verminderte Expression der Gene, welche die Apoptose und Fibrose im Herzen regulieren (*Cdkn1a* [cyclin-dependent kinase inhibitor 1A], *Cdkn1c* [cyclin-dependent kinase inhibitor 1C], *Fas*, *Bax* [Bcl2-associated X protein]). Im Gegensatz dazu zeigte sich unter der konventionellen HD eine vermehrte Expression dieser Gene. Ebenso zeigte sich eine vermehrte Expression des Gens *S100a1* (S 100 calcium binding protein A1), welches mit der Herzkontraktilität assoziiert ist, nach der Intensivierung der Dialyse [128]. In einer anderen Studie von *Jeffries et al.* zeigte sich unter der Intensivierung als Marker für die Herzleistung eine Abnahme des NT-proBNP (N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid) und cTnT (cardiales Troponin T) und somit eine verbesserte Herzfunktion [129].

Fischbach et al. beschrieben bei fünf Jugendlichen während der täglichen Hämodialyse eine Verbesserung der zuvor eingeschränkten kardiovaskulären Parameter (mittlerer arterieller Druck, mittlerer systolischer arterieller Druck, mittlerer diastolischer arterieller Druck und Ejektionsfraktion) ein. Die Linksventrikuläre Hypertrophie nahm ab und die systolische Funktion stieg an. Nur bei einem Kind wurde eine diastolische Dysfunktion vermerkt [58]. Bei einer späteren Studie von *Fischbach et al.* mit 15 Kindern wurde bei

4. Diskussion

keinem Kind eine diastolische Dysfunktion beobachtet [59]. Am Ende mussten nur noch zwei von 15 Kindern ein blutdrucksenkendes Medikament einnehmen [61]. Geary et al. dokumentiert während der täglichen nächtlichen Heimdialyse ebenfalls eine verbesserte Blutdruckkontrolle unter Reduktion der Antihypertensiva. Am Ende der Studie mussten nur noch zwei der vier Jugendlichen Antihypertensiva einnehmen. Zwei Jugendliche entwickelten einen persistierenden relativ niedrigen Blutdruck [62].

Die Studie von Yuen et al. beschrieb ein Jahr nach dem Wechsel zur Nachtdialyse keine Veränderung der koronaren Kalzifizierung, die durch ein Spiral-CT quantifiziert wurde. Dies könnte auf die verbesserte Kontrolle der Urämie-assoziierten Parameter und die Normalisierung des Serumphosphats während der Nachtdialyse hinweisen [130].

Das Mortalitätsrisiko konnte bei einer nicht selektierten Erwachsenen-Dialysekohorte mit Online-Hämodiafiltration um 35% gesenkt werden [131, 132]. Diese Patienten wiesen eine 9 - 15 Jahre höhere Lebenserwartung als die Kontrollgruppe auf. Dies ist vergleichbar mit der Überlebensrate nierentransplantierte Patienten. Lediglich die Patienten mit einer Lebendspende hatten eine signifikant höhere Lebenserwartung. In einer großen retrospektiven Kohorten-Studie war die Mortalitätsrate der Erwachsenen unter der täglichen Heimdialyse um 45% geringer als im Vergleich zur konventionellen HD und somit konnte ein deutlich besseres Überleben belegt werden [133]. Verglichen mit der HD konnte während der nächtlich intermittierenden Dialyse nach einem Jahr ein 33% und nach zwei Jahren ein 31% besseres Überleben bei erwachsenen Patienten belegt werden [134]. Während der intermittierenden nächtlichen Hämodialyse konnte sogar eine Reduktion der Mortalität von 78% beobachtet werden [135].

In der vorliegenden Studie konnte während der Nächtlichen intermittierenden Hämodialyse eine deutliche Verbesserung des Blutdrucks bei gleichzeitiger Reduktion der antihypertensiven Medikamente belegt werden. Durch diese Verbesserung der Blutdruckkontrolle zeigte sich eine Reduzierung der linksventrikulären Hypertrophie.

4.7 Ernährung

Die diätischen und Flüssigkeitsbeschränkungen konnten bei allen Jugendlichen aufgehoben werden. Demzufolge ist anzunehmen, dass die Proteinaufnahme und somit auch die Phosphat- und Kaliumaufnahme sich erhöhte. Trotzdem konnten die Phosphat- und Kaliumbinder deutlich reduziert werden. Weiterhin stiegen Albumin und

4. Diskussion

Protein im Serum aufgrund der erhöhten Proteinaufnahme an. Die meisten Patienten zeigten einen verbesserten Appetit und eine subjektiv deutlich verbesserte Leistungsfähigkeit.

Die historischen HD- und PD-Kontrollen Jugendlichen mussten weiterhin die Trinkmenge und die Kaliumaufnahme einschränken. Die nierentransplantierten Patienten unterlagen keiner diätischen Einschränkung. Die höchsten Proteinwerte im Serum und die niedrigsten Cholesterinwerte wurden während der Nachtdialyse gemessen.

Bei nahezu allen erwachsenen und pädiatrischen Studien konnten bei Verlängerung der Hämodialyse die Ernährungs- und Flüssigkeitseinschränkungen aufgehoben werden und der Appetit verbesserte sich. Besonders bei den Kindern und Jugendlichen verbesserte sich dadurch die Compliance und Akzeptanz erheblich, was wir in der vorliegenden Studie auch beobachteten.

Bei *Fischbach et al.* konnten alle Kinder während der täglichen Hämodiafiltration auf „freie“ Diät gesetzt werden. Der Appetit bei den Kindern nahm zu und somit verbesserte sich auch die Ernährung erheblich [58-61]. Der Durst veränderte sich nicht [58]. Bei zehn von 12 Kindern wurden die Kaliumbinder abgesetzt. Zwei Kinder mussten ein Kaliumbinder nur noch am Sonntag, ihrem dialysefreien Tag, einnehmen [60]. Die Malnutrition als Folge der chronischen Dialysetherapie ist besonders bei Kindern und Jugendlichen ein großes Problem. Die Ursache wird hauptsächlich den Entzündungen zugeschrieben [136, 137]. Mit der Hämodiafiltration könnte bei den Kindern, unter Anwendung von steriler Hämodiafiltrations-Lösungen, das Infektionsrisikos reduziert und damit die Malnutrition und Kachexie verhindert werden, [57].

Bei den erwachsenen Patienten mit täglicher HD zeigte sich auch eine Verbesserung des Appetits [42 - 44]. Die Ergebnisse über die Effekte auf Serumalbumin und Gewicht sind uneinheitlich. Einige Studien zeigten eine Verbesserung, andere dagegen keine Veränderung [138, 139]. Die Unterschiede des Serumalbumins zwischen den Patienten mit kurzer und nächtlicher täglicher Hämodialyse lassen sich vermutlich aufgrund der hohen Basis-Komorbidityäten unter den Patienten mit täglicher HD erklären [140]. Während der kurzen täglichen HD wurde eine gesteigerte Eiweißzufuhr um 24% sowie eine gesteigerte Kalorienzufuhr um 7% dokumentiert [118, 120, 139]. Albumin, Präalbumin, Transferrin und Cholesterin stiegen an. Das Trockengewicht nahm nach 12

4. Diskussion

Monaten ebenfalls um bis zu 7kg zu. Aufgrund der verbesserten Kreislaufstabilität, fehlende Überwässerung, geringere diätische Einschränkungen und durch die Reduzierung der Urämietoxin-Spitzenwerte, nahm der Appetit zu. Die calciumhaltigen Phosphatbinder konnten reduziert werden, jedoch nicht ganz abgesetzt.

Pierratos et al. belegten bei erwachsenen Patienten während der täglich kurzen wie auch während der täglich nächtlichen HD einen verbesserten Ernährungszustand [141]. Die essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren im Serum stiegen trotz einem intradialytischen Aminosäuren-Verlust von 10-15g/d an. Die Patienten wiesen einen anabolen Stoffwechsel mit einer Gewichtszunahme von 10-15g/d aufgrund des signifikanten Anstiegs der Eiweißzufuhr auf [141]. Die diätischen Einschränkungen konnten für alle Patienten aufgehoben werden und mussten sich bei Absetzen der Phosphatbinder sogar phosphatreich ernähren oder benötigten sogar einen Phosphatzusatz im Dialysat [141].

In der vorliegenden Studie konnte die Verbesserung des Ernährungszustandes während der Nächtlichen Hämodialyse bei allen Jugendlichen nachgewiesen werden, was die Akzeptanz der Adoleszenten deutlich verbesserte und möglicherweise einen positiven Effekt auf das Wachstum und den BMI hat.

4.8 Wachstum

Ein großes Problem bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Wachstumsretardierung und der resultierende Kleinwuchs [4]. Die Therapie mit rhGH (rekombinantes humanes Wachstumshormon) führt nicht immer zum Aufholwachstum.

In vorliegender Studie zeigte sich während der NHD kein signifikanter Effekt auf das Wachstum. Die geringe Zunahme der Werte des BMI (Body Mass Index), der Körpergröße und des IGF-1 (Insulin-like growth Factor 1) hängen vermutlich mit dem pubertären Entwicklungszustand zusammen. Die Patienten des NHD-Programms waren Adoleszenten und demzufolge das Wachstumspotenzial geringer. Im Vergleich zu den historischen Kontrollen der konventionellen Hämodialyse und der Peritonealdialyse zeigte sich ein erhöhter BMI, welches sich möglicherweise durch den verbesserten Ernährungszustand und der erhöhten Proteinaufnahme erklären lässt. Außerdem wurde eine Zunahme des IGF-1 beobachtet, was sich ebenfalls wahrscheinlich durch die Aufhebung der Diät erklären lässt, als auch durch eine erhöhte

4. Diskussion

Ausschüttung von rhGH. Im Vergleich zu den Nierentransplantierten zeigte sich nach NTx kein signifikanter Unterschied.

Fischbach et al. beobachtete unter der täglichen kurzen Hämodiafiltration im Gegensatz zu unserer Studie eine Verbesserung des BMI und des Wachstums [55-5, 133]. Der BMI nahm bei allen fünf Kindern zu [53]. Außerdem steigerte sich bei 15 Kindern der BMI von 16.5 ± 2.0 ($48 \pm 24\%$) auf 18.0 ± 2.4 ($65 \pm 26\%$) [56]. *Hothi et al.* berichtete bei der täglich nächtlichen Heimdialyse von einem Wachstum bei drei von vier Kindern ($1.6 - 4.2$ cm/Jahr) [63].

4.9 Intradialytische Probleme, Schlaf und Hospitalisierung

Die Patienten in vorliegender Studie benötigten initial eine medikamentöse Einschlafhilfe, doch nach kurzer Zeit kamen alle Personen ohne diese aus. Durch die Nachtdialyse wurde der Schlaf subjektiv nicht beeinträchtigt. Ferner traten keine gehäuften oder ernsthaften intradialytischen Schwierigkeiten auf. Die häufigsten intradialytischen Komplikationen waren Kopfschmerzen. Die Hospitalisierungsrate wegen Dialyse-assoziiierter Probleme war unter der Nachtdialyse im Vergleich zu den anderen Nierenersatztherapie-Gruppen deutlich geringer und erbrachte eine deutliche Verringerung der Fehltage in der Schule und der Ausbildung, trotz des zeitlichen Mehraufwands. Die Patienten konnten durch die gewählten Tage der NHD (Montag, Mittwoch, Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Sonntag) ein fast komplettes Wochenende innerhalb ihrer Familien zu Hause verbringen. Diese Frequenz mit 3x/Woche garantierte weiterhin eine enge bestehende Bindung an das Elternhaus. Die Kinder übernachteten überwiegend zu Hause.

Für die Beurteilung der Dialysequalität der Nachtdialyse müssen die Schlafstörungen genau betrachtet werden [142]. *Hanly et al.* belegten eine Normalisierung der Schlafapnoe im Schlafmuster bei erwachsenen Patienten unter täglicher Nachtdialyse [54]. Im Gegensatz zeigte *Hanly et al.* in einer anderen erwachsenen Studie nach dem Wechsel zur täglichen Nachtdialyse keine Veränderung der Tagesmüdigkeit und der Häufigkeiten der periodischen Extremitätenbewegung [143]. *Koch et al.* beobachtete während der Nachtdialyse bei erwachsenen Patienten einen normalen nächtlichen Melatonin-Anstieg [144].

Die Annahme, dass die Patienten der Berlin-NHD während der Intensivierung der Hämodialyse eine Verschlechterung des Immunsystems und damit mehr Infektionen

4. Diskussion

und erhöhte stationäre Aufnahmen aufweisen, konnte widerlegt werden. Stattdessen konnte in vorliegender Studie ein deutlich erhöhtes Immunglobulin G unter der intermittierenden Nachtdialyse beobachtet werden. Im Vergleich zu den historischen Kontrollen zeigte sich in vorliegender Studie unter der NHD ein ebenfalls höheres IgG als unter der PD und auch bei den nierentransplantierten Patienten. Aufgrund der Spenderniere ist bei den Patienten eine vermutlich lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig, um die Niere vor einer akuten und chronischen Abstoßung zu schützen, welche ein erniedrigtes IgG und damit auch erhöhte Infektionsanfälligkeit mit sich bringen.

Auch die Berichte der derzeit existierenden pädiatrischen Studien belegten einheitlich eine gute Compliance aufgrund einer subjektiven Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Bei *Fischbach et al.* verschwand bei den Kindern während der täglichen kurzen Hämodialyse die postdialytische Erholungszeit von 6-15min ganz und die prädialytische Gewichtszunahme klang ab. Die regelmäßige Schulanwesenheit verbesserte sich [58]. Die Hospitalisierungsrate bei erwachsenen Patienten war während der täglichen HD sehr niedrig und die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 97%, nach zwei Jahren 93%, nach drei Jahren 79% und nach zehn Jahren 56%. Die 2-Jahres Überlebensrate der AV-Fistel war 92% [119]. Die primären Ein- bis Zwei-Jahres-Offenheitsraten von av-Fisteln lagen bei 85% bis 90%, diejenigen von Prothese-Shunts lediglich bei 40% bis 60% [145]. Bei der Heimdialyse lag die technische Überlebenszeit deutlich höher als bei der Zentrumsdialyse und betrug 77% [119].

Die Auswirkungen der gestiegenen Punctionshäufigkeit der av-Fisteln, sind nicht einheitlich. Einerseits gibt es negative Berichte. *Rocco et al.* führten bei erwachsenen Patienten in der täglichen Hämodialyse im Vergleich zur konventionellen Gruppe häufiger Interventionen bei AV-Fisteln durch und beobachtete häufigere Shuntkomplikationen [146]. Hingegen beobachteten *Mudge et al.* während der nächtlichen Heimdialyse keine negativen Auswirkungen und auch keine erhöhte Verschlussrate [40]. Infektiöse und thrombotische Komplikationen der AV-Fisteln wurden mit einer ähnlichen oder fast verminderten Häufigkeit im Vergleich zur konventionellen Hämodialyse beobachtet, jedoch fehlen kontrollierte randomisierte Studien [142, 147].

4. Diskussion

Obwohl die Intensivierung der Dialyse eine Steigerung des zeitlichen Aufwands mit sich bringen, zeigen die meisten Studien eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch weniger intradialytische Komplikationen, kürzere Erholung nach der Therapie, größere diätische Freiheiten und verbesserte Leitungsfähigkeit [15, 57 - 61]

4.10 Therapiekomplikationen

Im NHD-Programm verstarben drei Patienten. Ein Patient verstarb aufgrund eines Suizids bei vorbestehender Depression, die aus der seit Jahren chronischen Erkrankung herrührte. Die zwei weiteren Patienten verstarben nicht unmittelbar durch die Folgen der Dialysebehandlung, sondern an den Komplikationen zugrundeliegender Erkrankungen (Post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) und durch Komplikationen bei ZVK-Anlage). Im Vergleich zu den Kontrollgruppen zeigte sich in vorliegender Studie, dass es zu vermehrten infektiösen Komplikationen unter der Peritonealdialyse kam. Bereits im ersten Behandlungsjahr kam es zu mehreren Peritoniden, Wechsel vom Katheter und Gefäßschädigung. Sechs der 15 Patienten wechselten zur HD.

Auch nach der Nierentransplantation kam es zu Komplikationen wie Abstoßungsreaktionen, eingeschränkte Transplantatfunktion, Pneumonie bis hin zur Sepsis. Auch wenn die Nierentransplantation die Therapie der Wahl ist und am ehesten die Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit und soziale und berufliche Integration wiederherstellt, dürfen jedoch die gesundheitlichen Probleme nach der Transplantation nicht unterschätzt werden. Um die Niere vor einer akuten und chronischen Abstoßung zu schützen ist eine vermutlich lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig, welche auch erhöhte Infektionsanfälligkeit und andere Nebenwirkungen wie Adipositas, mit sich bringen. Bei nierentransplantierten Patienten besteht noch weiterhin eine höhere Hospitalisierungsrate als bei der Durchschnittsbevölkerung und es können weiterhin gesundheitliche Probleme auftreten. Ferner können sie sich auch zu bösartigen Neubildungen und PTLD entwickeln. Die durchschnittliche Funktionszeit einer Spenderniere liegt derzeit bei etwa neun Jahren. Die Langzeitprognosen der Spendernieren haben sich deutlich verbessert. Die 5-Jahres-Transplantationsrate nach einer Transplantation liegt in Deutschland insgesamt bei 73,4%, nach zehn Jahren bei 55% und nach 20 Jahren bei 33% [23].

4. Diskussion

Ferner ist Fertilität ein Problem bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und lässt sich mit konventioneller HD nicht erhöhen. Die intermittierende Nachtdialyse erhöhte die Fertilität und reduzierte die Komplikationen sowohl maternal als auch fetal [148]. Ein reduzierter Prolaktinspiegel, regelmäßige Menstruation bei Frauen und ein erhöhter Testosteronspiegel bei Männern wurde berichtet [149].

4.11 Offene Fragen

Die Studien implizieren, dass die Intensivierung der Dialyse bei Kindern positive Effekte auf die Phosphatkonzentration, den Blutdruck, die Linksherzhypertrophie, die Ernährung und damit auf das Wachstum und auch auf die Lebensqualität und den regelmäßigen Schulbesuch hat. Laut der Studien kann der Einsatz der intensivierten Dialysetherapie anstelle der konventionellen Dialysetherapie die Langzeitkomplikationen und damit auch die Mortalität und Überlebenschancen verbessern. Die Intensivierung der Dialysetherapie sollte aufgrund der höheren Effektivität und geringeren Behandlungskomplikationen empfohlen werden.

Die Studie sollte als Grundlage dienen, um die genaue Effektivität und Verringerung der Komplikationen weiterhin zu hinterfragen und zu erforschen. Es wäre lohnenswert, weiterhin in diese Richtung zu forschen. Ebenso wäre es interessant herauszufinden, inwiefern die intensivierte Langzeitdialyse Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität hat. Um diese vorhandenen Ergebnisse zu untermauern, müsste eine umfangreiche prospektive kontrollierte, multizentrische Studie mit größeren Patientengruppen durchgeführt werden. Dafür sollte am besten mit Gruppen, die jeweils eine andere intensivierte Dialysetherapie erhalten, untersucht werden, damit diese Verfahren optimiert werden können und für die Therapie der Niereninsuffizienz nutzbar werden. Des Weiteren wäre es interessant, die verschiedenen intensivierten Dialyseverfahren auf mögliche Effekte hin, miteinander zu vergleichen und zu untersuchen. Überdies könnte auch noch genauer der Effekt auf die Anämie-Parameter und das Wachstum und der Effekt der Intensivierung der Dialysetherapie auf den Knochenstoffwechsel erforscht werden. Die Folgen auf die häufigere und längere Exposition gegenüber dem Dialysematerial und der auszulösenden immunologischen Reaktion sind noch unklar.

Eine bislang offene Frage bleibt die Finanzierung der Intensivierung der Dialyse. Diese sind höher als bei der konventionellen Dialyse (vermehrter Materialverbrauch, höhere

4. Diskussion

Personalkosten). Im Gegensatz zu den erwachsenen Dialysepatienten, sind die Dialyseprogramme bei den pädiatrischen Patienten besonders kostenintensiv, da die Qualitätsrichtlinien der Fachgesellschaft zusätzlich vorschreiben, dass die Anwesenheit eines Kindernephrologen erforderlich ist. Ein Arzt in Rufbereitschaft („limited care“), wie bei den Erwachsenenprogrammen, ist jedoch bei den Kindern nicht zulässig. Auch die pflegerische Versorgung ist aufwendiger und das Verhältnis der Dialysefachschwestern zu Patienten liegt bei 3-4: 1. Aber demgegenüber sind Einsparungen an Medikamenten, weniger Komplikationen, geringere Hospitalisierung erheblich und übertreffen den finanziellen Mehraufwand. Bislang liegen nur wenige Zahlen über die Kosten der Intensivierung vor. Die Therapiekosten der London/Ontario-Studie wurden von Lindsay et al. von Beginn an erfasst und analysiert. Es zeigte sich eine Absenkung der Gesamttherapiekosten unter der täglich kurzen und täglich langen nächtlichen Hämodialyse als Heimdialyse gegenüber der konventionellen Dialysetherapie. Die Einsparungen wurden in erster Linie durch eine signifikant niedrigere Hospitalisierungsrate, geringeren Verbrauch an Standardmedikamente und geringeren Personalaufwand erreicht. Obwohl die Kosten durch den vermehrten Materialverbrauch deutlich höher lagen und bei den Behandlungskosten der Anämie kaum ein Unterschied vorlag [150]. Im Vergleich sind die für die Heimdialyseverfahren anfallenden Kosten mit denen für die Zentrumsdialysen deutlich geringer, unter anderem entfallen die Kosten für den notwendigen Transport zum Dialysezentrum und die Investitions- und Personalkosten fallen deutlich geringer aus.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Nierentransplantation ist die Methode der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Zur Überbrückung werden konventionelle Hämodialyse oder Peritonealdialyse eingesetzt, die jedoch die Folgen der chronischen Niereninsuffizienz nur unzureichend kompensieren können. Aufgrund der langen Wartezeit hat daher das Interesse an intensivierten Hämodialyseprogrammen zugenommen.

Patienten und Methoden: Die nächtliche intermittierende Hämodialyse mit 3 mal 8 Stunden pro Woche wurde im Oktober 2005 als prospektive Anwendungsbeobachtung etabliert. Es wurden bis zu sechs Kinder pro Nacht gleichzeitig mit HD/HDF behandelt. Bis November 2011 wurden in das Programm 17 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen im Alter von 11,9 – 18,7 Jahre (Median 15,05) aufgenommen. Biochemische, psychologische und diätische Parameter wurden registriert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 3550 Nachtdialysen durchgeführt. Im Median erfolgten pro Patient 80 Behandlungen (9 – 755 Behandlungen) für 6,5 Monate (0,6 – 64 Monate). Die Intensivierung der Dialyse hatte positive Effekte auf die Urämie-assoziierten (Harnstoff, Phosphat), und kardiovaskulären Parameter (Blutdruck, linksventrikuläre Hypertrophie). Alle diätischen Restriktionen (Flüssigkeitsmenge, Kalium- und Phosphataufnahme) konnten aufgehoben werden. Außerdem konnte die Menge an Medikamenten (Antihypertensiva, Phosphatbinder und Erythropoetin) reduziert bzw. teilweise ganz abgesetzt werden. Die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich. Außerdem waren unter diesem Programm wieder kontinuierliche Schul- und Ausbildungsbesuche möglich.

Schlussfolgerung: Die intermittierende nächtliche Hämodialyse kann die Nachteile der konventionellen Dialyseverfahren reduzieren. Aufgrund der langen Wartezeiten zur Nierentransplantation bietet sich damit eine Alternative zur Überbrückung dieser Zeit.

5. Zusammenfassung

Background: Renal Transplantation is the therapy of choice for children and adolescents with end-stage renal diseases. Usually conventional HD and PD will be performed up to the transplantation. But these procedures are not able to eliminate the negative effects of chronic renal diseases. Due to the long waiting time there is a more and more growing interest to look for intensified hemodialysis programs.

Patients und Methods: The hospital-based program for intermittent NHD (3 x 8 hours weekly) was established in 2005 in Berlin, Germany, as prospective study. Up to six patients per night were treated with DH/HDF during the same time. Seventeen patients (age 11.9 to 18.7 years) with different underlying diseases were included up to November 2011. Biochemical, psychological and dietary parameters were recorded.

Results: More than 3550 NHD sessions were performed. The median residence time per patient within the program was 6.5 months (0.6 – 64 months) with 80 NHD sessions (9 – 755 NHD sessions). Extension of dialysis reduced several uremia-associated (urea, phosphate) and cardiovascular parameters (blood pressure, left ventricular hypertrophy). Furthermore any dietary restriction (amount of fluid, potassium and phosphate) could be lifted. Also the amount and dosage of medication (antihypertensive medication, phosphate and potassium binders) could be reduced. Quality of life improved and days of absence from school decreased in all patients.

Conclusion: NHD is able to reduce the negative effects of the conventional hemodialysis. Due to the long waiting time for renal transplantation is NHD a therapy of choice.

6. Literaturverzeichnis

1. Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie 4. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2007: 412-417.
2. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006-2007. QuaSi-Niere Jahresbericht 2006|2007. Berlin 2008. (<http://bundesverband-niere.de>).
3. National Kidney Foundation. (<http://www.kidney.org>).
4. Franz HE, Hörl WH. Blutreinigungsverfahren 5. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1997: 390-405.
5. Hörl, WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 Suppl 5: V2-V8.
6. Amann K, Ridinger H, Rutenberg C, Ritz E, Mall G, Maercker C. Gene expression profiling on globale cDNA arrays gives hints concerning potential signal transduction pathways involved in cardiac fibrosis of renal failure. *Comp Funct Genomics*. 2003; 4 (6): 571-583.
7. Drüeke TB. Parathyroid gland hyperplasia in uremia. *Kidney Int*. 2001; 59 (3): 1182-1183.
8. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al.. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34 (1): 125-134.
9. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 Suppl 3: iii3-iii24.
10. Keller CK. Praxis der Nephrologie. Springer Verlag. Berlin Heidelberg 2002: 427.
11. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al.. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (7): 1737-1744.
12. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996; 49 (5): 1379-1385.
13. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1992; 19 (5): 453-459.

6. Inhaltsverzeichnis

14. Amann K, Rychlík I, Mittenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1998; 68: S78-85.
15. Hoppe A, von Puttkamer C, Linke U, et al.. A hospital intermittent nocturnal hemodialysis program for children and adolescents. *J Pediatr.* 2011; 158 (1): 95-99, 99e1.
16. Sachsenweger M, Klauß V, Nasemann J. *Duale Reihe Augenheilkunde 2. Auflage.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2002: 270.
17. Wiesholzer M, Harm F, Schuster K, et al. Initial body mass indexes have contrary effects on change in body weight and mortality of patients on maintenance hemodialysis treatment. *J Ren Nutr.* 2003; 13 (3): 174-185.
18. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341 (15): 1097-1105.
19. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EWI. 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.* 2001; 16 (12): 2386-2394.
20. Santos F, Moreno ML, Neto A, et al.. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (7): 1190-1197.
21. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000; 343 (13): 923-930.
22. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. (<http://www.dgfn.eu>).
23. Bundesverband der Organtransplantierten e.V. (<http://www.bdo-ev.de>).
24. Rahmel, A. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2012. (<http://www.eurotransplant.org>).
25. Fresenius Medical Care AG & Co. (<http://www.fmc-ag.de>).
26. Roche Deutschland Holding GmbH. (<http://www.roche.de>).
27. Fine RN, De Palma JR, Lieberman E, Donnell GN, Gordon A, Maxwell MH. Extended hemodialysis in children with chronic renal failure. *J Pediatr.* 1968; 73 (5): 706-713.
28. Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft F. *Nephrologie: Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren 4. Auflage.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2003: 516–587.

6. Inhaltsverzeichnis

29. Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al.. Predictor of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (3): 556-564.
30. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int.* 2001; 59 (2): 754-763.
31. Puttinger H, Vychytil A. Hepatitis B and C in peritoneal dialysis patients. *Semin Nephrol.* 2002; 22 (4): 351-360.
32. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (1): 116-125.
33. Hörl WH, Wanner C. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis* 6. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2003: 345–417.
34. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al.. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61 (2): 621-629.
35. Laurant G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 Suppl 6: 125-131.
36. Eknoyan, G, Beck GJ, Cheung AK, et al.. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347 (25): 2010-2019.
37. Paniagua, R, Amato D, Vonesh E, et al.. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13 (5): 1307-1320.
38. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitcler T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (2): 285–296.
39. Alloatti S, Molino A, Manes M, Bonfant G, Pellu V. Long nocturnal dialysis. *Blood Purif.* 2002; 20 (6): 525-530.
40. Mudge B, Helferty M, Wallace L, Ouwendyk M. Nocturnal hemodialysis (NHD) adapted to the in-centre setting -- a pilot study. *J CANNT.* 1998; 8 (1): 30-31.
41. Blagg CR, Ing TS, Berry D, Kjellstrand CM. The history and rationale of daily and nightly hemodialysis. *Contrib Nephrol.* 2004; 145: 1-9.
42. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2005; 67 (4): 1500-1508.

6. Inhaltsverzeichnis

43. McPhatter LL, Lockridge RS Jr, Albert J, et al.. Nightly home hemodialysis: improvement in nutrition and quality of life. *Adv Ren Replace Ther.* 1999; 6 (4): 358-365.
44. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RM, Chan CT. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005; 63 (3): 202-208.
45. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, et al.. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (5): 859-868.
46. Heidenheim AP, Leitch R, Kortas C, Lindsay RM; London Dialy/Nocturnal Hemodialysis Study. Patient monitoring in the London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1 Suppl): 61-65.
47. Ouwendyk M, Pierratos A, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S. Slow nocturnal home hemodialysis (SNHHD) - one year later. *J CANNT.* 1996; 6 (2): 26-28.
48. McCormick BB, Chan CT. Improved blood pressure control with nocturnal hemodialysis: review of clinical observations and physiologic mechanisms. *Curr Hypertens Rep.* 2004; 6 (2): 140-144.
49. O'Sullivan DA, McCarthy JT, Kumar R, Williams AW. Improved biochemical variables, nutrient intake, and hormonal factors in slow nocturnal hemodialysis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1998; 73 (11): 1035-1045.
50. Chan C, Floras JS, Miller JA, Pierratos A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (8): 1518-1521.
51. Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al.. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1 (1): 33-42.
52. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Plasma amino acid profile on nocturnal hemodialysis. *Blood Purif.* 2000; 18 (2): 97-102.
53. Bugeja AL, Chan CT. Improvement in lipid profile by nocturnal hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *ASAIO J.* 2004; 50 (4): 328-331.
54. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (2): 102-107.
55. McPhatter LL, Lockridge RS Jr. Nutritional advantages of nightly home hemodialysis. *Nephrol News Issues.* 2002; 16 (3): 31, 34-36.
56. Müller D, Zimmering M, Chan CT, McFarlane PA, Pierratos A, Querfeld U. Intensified hemodialysis regimens: neglected treatment options for children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23 (10): 1729-1736.

6. Inhaltsverzeichnis

57. Fischbach M, Zaloszcyc A, Schaefer B, Schmitt CP. Optimal hemodialysis prescription: do children need more than a urea dialysis dose? *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 951391.
58. Fischbach M, Terzic J, Laugel V, et al.. Daily on-line haemodiafiltration: a pilot trial in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (9): 2360-2367.
59. Fischbach M, Dheu C, Seuge L, Menouer S, Terzic J. In-center daily on-line hemodiafiltration: a 4-year experience in children. *Clin Nephrol*. 2008; 69 (4): 279-284.
60. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al.. Intensified and daily hemodialysis in children might improve statural growth. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (11): 1746-1752.
61. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloszcyc A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25 (3): 867-873.
62. Geary DF, Piva E, Tyrell J, et al. Home nocturnal hemodialysis in children. *J Pediatr*. 2005; 147 (3): 383-387.
63. Hothi DK, Harvey E, Piva E, Keating L, Secker D, Geary DF. Calcium and phosphate balance in adolescents on home nocturnal haemodialysis, *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (6): 835-841.
64. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr*. 1955 Sep 20; 85 (38-39): 905-909.
65. Odek C, Kendirli T, Yaman A, Ileri T, Kuloğlu Z, Ince E. Cyclosporine-associated Thrombotic Microangiopathy and Thrombocytopenia-associated Multiple Organ Failure: A Case Successfully Treated With Therapeutic Plasma Exchange. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; [Epub ahead of print].
66. Baker LD Jr, Johnson JM, Goldfarb D. Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: an improved vascular access for chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1976; 22: 382-387.
67. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48 (Suppl 1): S176–247.
68. Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (<http://www.kfh-dialyse.de>).
69. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften. (<http://www.awmf.org>).
70. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. (<http://www.apn-online.de>).
71. Mellits ED, Cheek DB. The assessment of body water and fatness from infancy to adulthood. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1970; 35 (7): 12-26.

6. Inhaltsverzeichnis

72. Daugirdas JT, Hanna MG, Becker-Cohen R, Langman CB. Dose of dialysis based on body surface area is markedly less in younger children than in older adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (5): 821-827.
73. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V., Dialysestandard 2006. (<http://www.dgfn.eu/aerzte/dialysestandard.html>).
74. Deutsche Stiftung Organtransplantation. (<http://www.dso.de>).
75. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al.. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006; 69 (7): 1222-1228.
76. Troidle L, Hotchkiss M, Finkelstein F. A thrice weekly in-center nocturnal hemodialysis program. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14 (3): 244-248.
77. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al.. Effect of dialysis membranes and middle molecular removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33 (2): 349-355.
78. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31 (4): 607-617.
79. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al.. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002; 106 (1): 100-105.
80. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2131-2138.
81. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al.. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (4): 695-701.
82. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2003; 16 (2): 140-147.
83. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.. Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 1996; 16 (5): 386-393.
84. Perl J, Chan CT. Home hemodialysis, daily hemodialysis, and nocturnal hemodialysis: Core Curriculum 2009. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1171-1184.
85. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A, et al.. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (8): 2037-2040.

6. Inhaltsverzeichnis

86. Nessim SJ, Jassal SV, Fung SV, Chan CT. Conversion from conventional to nocturnal hemodialysis improves vitamin D levels. *Kidney Int.* 2007; 71 (11): 1172-1176.
87. Chan CT. Nocturnal home dialysis and salt restriction. *Semin Dial.* 2004; 17 (4): 321-322.
88. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, et al.. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis. *Kidney Int.* 2007; 71 (4): 336-342.
89. Galland R, Traeger J. Short daily hemodialysis and nutritional status in patients with chronic renal failure. *Semin Dial.* 2004; 17 (2): 104-108.
90. Kim SJ, Goldstein M, Szabo T, Pierratos A. Resolution of massive uremic tumoral calcinosis with daily nocturnal home hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (3): E12.
91. Brancaccio D, Bellasi A, Cozzolino M, Galassi A, Gallieni M. Arterial accelerated aging in dialysis patients: the clinical impact of vascular calcification. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7: 374-380.
92. Goodman WG, Goldin J, Kuzion BD, et al.. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Eng J Med.* 2000; 342 (20): 1478-1483.
93. Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG, Somerville CA, Agar JW. Comparison between different dialysate calcium concentrations in nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007; 11 (2): 217-224.
94. Pierratos A. New approaches to hemodialysis. *Annu Rev Med.* 2004; 55: 179-789.
95. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, et al.. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (9): 2322-2328.
96. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, et al.. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (4): 727-738.
97. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al.. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2000; 58 (3): 1325-1335.
98. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (2): 335-342.
99. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (6): 1309-1316.

6. Inhaltsverzeichnis

100. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (2): 267-76.
101. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 610-619.
102. Ting GO, Kjellstrand C, Freitas T, Carrie BJ, Zarghamee S. Long-term study of high comorbidity ESRD patients converted from conventional to short daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (5): 1020-1035.
103. David S, Kümpers P, Eisenbach GM, Haller H, Kielstein JT. Prospective evaluation of an in-centre conversion from conventional haemodialysis to an intensified nocturnal strategy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (7): 2232-2240.
104. Bonomini V, Miolo V, Albertazzi A, Scolari P. Daily-dialysis programme: indications and results. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (11): 2774-2778.
105. Buoncristiani U, Quintaliani A, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis: long-term clinical and metabolic results. *Kidney Int Suppl.* 1988; 24: S137-S140.
106. Kooistra M, Vos J, Koomans H, Vos PF. Daily Home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (11): 2853-2860.
107. Misra M, Twardowski ZJ. Daily home haemodialysis: issues and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12 (12): 2494-2496.
108. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (1 Suppl): 18-23.
109. Nesrallah GE, Suri RS, Zoller R, Garg AX, Moist LM, Lindsay RM. The International Quotidian Dialysis Registry: annual report 2006. *Hemodial Int.* 2006; 10 (3): 219-224.
110. Tang HL, Wong JH, Poon CK, et al.. One year experience of nocturnal home haemodialysis with an alternate night schedule in Hong Kong. *Nephrology (Carlton).* 2011; 16 (1): 57-62.
111. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients -- past lessons and future opportunities. *Kidney Int.* 2005; 67 (1): 1-13.
112. Foley RN, Agarwal R. Hypertension is harmful to dialysis patients and should be controlled. *Semin Dial.* 2007; 20 (6): 518-522.
113. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol.* 1996; 16 (1): 35-44.
114. Nesrallah G, Suri R, Moist L, Kortas C, Lindsay RM. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(1 Suppl): 13-17.

6. Inhaltsverzeichnis

115. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, et al.. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (11): 2332-2338.
116. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, Pierratos A, Miller JA, Floras JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension*. 2003; 42 (5): 925-931.
117. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, et al.. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (2): 369-375.
118. Pierratos A. Daily hemodialysis: why the renewed interest? *Am J Kidney Dis*. 1998; 32 (6 Suppl 4): S76-S82.
119. Woods JD, Port FK, Orzol S, et al.. Clinical and biochemical correlates of starting "daily" hemodialysis. *Kidney Int*. 1999; 55 (6): 2467-2476.
120. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*. 2002; 61 (6): 2235-2239.
121. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al.. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38 (2): 371-376.
122. Chan C, Floras JS, Miller JA, Pierratos A. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (8): 1518-1521.
123. Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al.. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 (1): 33-42.
124. Perl J, Chan CT. Sleep apnea in peritoneal dialysis: nocturnal versus continuous ambulatory treatment. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007; 3 (2): 72-73.
125. Pierratos A. Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int*. 2004; 65 (5): 1975-1986.
126. Chan CT, Jain V, Picton P, Pierratos A, Floras JS. Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalizes blood pressure of hypertensive patients with endstage renal disease. *Kidney Int*. 2005; 68 (1): 338-344.
127. Demirci MS, Celik G, Ozkahya M, et al.. Effects of thrice weekly nocturnal hemodialysis on arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2012; 220 (2): 447-485.
128. Chan CT, Arab S, Carasso S, et al.. Impact of frequent nocturnal hemodialysis on myocardial mechanics and cardiomyocyte gene expression. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5 (4): 474-480.

6. Inhaltsverzeichnis

129. Jeffries HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (6): 1326-1332.
130. Yuen D, Pierratos A, Richardson RM, Chan CT. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (5): 1407-1412.
131. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol*. 2007; 158: 216-224.
132. Collins AJ, Foley RN; Herzog C, Chavers B, et al.. States Renal Data System 2007 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (1 Suppl 1): S1-320.
133. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, et al.. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (4) :696-705.
134. Lacson E Jr, Xu J, Suri RS, et al.. Survival with three-times weekly in-center nocturnal versus conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (4): 687-695.
135. Ok E, Duman S, Asci G, et al.. Eight-hour nocturnal in-center hemodialysis provides survival benefit over four-hour conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 1971A.
136. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25 (4): 711-724.
137. Mak RH, Cheung WW, Zhan JY, Shen Q, Foster BJ. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27 (2): 173-181.
138. Halpern SD, Berns JS, Israni AK. Willingness of patients to switch from conventional to daily hemodialysis: looking before we leap. *Am J Med*. 2004; 116 (9): 606-612.
139. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fougue D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2001; 60 (4): 1555-1560.
140. Agar JW, Pierratos A. Changes in hemoglobin and albumin concentration during nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007; 11 (3): 303-308.
141. Pierratos A. Nocturnal hemodialysis: dialysis for the new millennium. *CMAJ*. 1999; 161 (9): 1137.
142. Perl J, Lok CE, Chan CT. Central venous catheter outcomes in nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*. 2006; 70 (7): 1348-1354.

6. Inhaltsverzeichnis

143. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (2): 403-410.
144. Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, Wee PM, Kerkhof GA. Different melatonin rhythm and sleep-wake rhythms in patients on peritoneal dialysis, daytime hemodialysis and nocturnal hemodialysis. *Sleep Med.* 2010; 11 (3): 242-246.
145. Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, Walsh DB, Bech F, Cronenwett JL. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J Vasc Surg.* 1997; 26 (6): 1009-1019.
146. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al.. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network. *Kidney Int.* 2011; 80 (10): 1080-1091.
147. Piccoli GB, Bermond F, Mezza E, et al.. Vascular access survival and morbidity on daily dialysis: a comparative analysis of home and limited care haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 (8): 2084-2094.
148. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, et al.. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 392–396.
149. Van Eps C, Hawley C, Jeffries J, et al.. Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17 (1): 42–47.
150. Lindsay RM; Daily/Nocturnal Dialysis Study Group. The London, Ontario, Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Semin Dial.* 2004; 17 (2): 85-91.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CDK-Stadien nach KDOQI.....	2
Tabelle 2: Übersicht Kinder und Jugendliche in chronische Nierenersatztherapie 2006 .	2
Tabelle 3: Extraossäre Komplikationen des Hyperparathyreoidismus.....	4
Tabelle 4: Verbesserung durch die Nierentransplantation im Vergleich zur HD und PD .	8
Tabelle 5: Vor- und Nachteile der PD im Vergleich zur HD	10
Tabelle 6: Folgen der Dialysetherapie und Begleiterkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz	11
Tabelle 7: Vorteile der NHD.....	13
Tabelle 8: Übersicht der am meisten verbreiteten intensivierten Dialyseverfahren, sowie die Vor- und Nachteile	14
Tabelle 9: Merkmale der Patienten des NHD-Programms.....	16
Tabelle 10: Merkmale der HD-Kontrollen (3 x 4h/Woche).	17
Tabelle 11: Merkmale der historischen PD-Kontrollen.....	18
Tabelle 12: Merkmale der historischen NTx- Kontrollen mit Fehlbildungen	19
Tabelle 13: Merkmale der historischen NTx-Kontrollen mit immunologischen/nephrotoxischen Grunderkrankungen	20
Tabelle 14: Untersuchte Parameter und ihre zeitliche Erhebung.....	26
Tabelle 15: Retentionsparameter von Patienten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen	30
Tabelle 16: Retentionsparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen.....	30
Tabelle 17: Kt/V vor und während der NHD und im Vergleich zu HD- und PD-Kontrollen	32
Tabelle 18: Parameter der metabolischen Azidose von Patienten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen.....	32
Tabelle 19: Parameter der metabolischen Azidose von historischen PD- und NTx-Kontrollen.	33
Tabelle 20: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen	34
Tabelle 21: Parameter des Calcium-Phosphatstoffwechsels im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen	34
Tabelle 22: Parameter des Knochenstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen.....	35

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 23: Parameter des Knochenstoffwechsels im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen.....	35
Tabelle 24: Phosphatbinder pro Patient vor und während der NHD und von HD-Kontrollen	37
Tabelle 25: Phosphatbinder pro Patient historischer PD- und NTx-Kontrollen.	37
Tabelle 26: Calcitriol und Calciumcarbonat von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen	37
Tabelle 27: Calcitriol und Calciumcarbonat von historischen PD- und NTx-Kontrollen.	38
Tabelle 28: Parameter des Eisenstoffwechsels von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen	38
Tabelle 29: Parameter des Eisenstoffwechsels von historischen PD- und NTx-Kontrollen	39
Tabelle 30: Verbrauch von Erythropoetin pro 6 Monaten vor und während der NHD und von HD-Kontrollen	39
Tabelle 31: Anämie-Medikamente von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen	40
Tabelle 32: Anämie-Medikamente von historischen PD- und NTx-Kontroll-Patienten ...	40
Tabelle 33: Kreislaufparameter von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen	42
Tabelle 34: Kreislaufparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen.....	43
Tabelle 35: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient vor und während der NHD und HD-Kontrollen	44
Tabelle 36: Verschreibung von Antihypertensiva pro Patient historischer PD- und NTx-Kontrollen	44
Tabelle 37: Kreislaufparameter von Patienten vor und während der NHD und HD-Kontrollen	44
Tabelle 38: Kreislaufparameter von historischen PD- und NTx-Kontrollen.....	45
Tabelle 39: Diätische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern vor und während NHD und HD-Kontrollen.....	45
Tabelle 40: Diätische Beschränkungen und Präskription von Kaliumbindern historischer PD- und NTx-Kontrollen	46
Tabelle 41: Ernährung vor und unter NHD und HD-Kontrollen	47
Tabelle 42: Ernährung historischer PD- und NTx-Kontrollen.....	47

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 43: Parameter des Wachstums vor und während der NHD und im Vergleich zu historischen Kontrollen	48
Tabelle 44: Parameter des Wachstums im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen	48
Tabelle 45: Parameter des Wachstums vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen	48
Tabelle 46: Parameter des Wachstums im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen.	49
Tabelle 47: Intradialytische Abbrüche vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen	49
Tabelle 48: Schlaf vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen	50
Tabelle 49: Schlaf im Vergleich historischer PD- und NTx-Kontrollen	50
Tabelle 50: Schlaf, intradialytische Probleme und Immunschwäche vor und während der NHD und im Vergleich HD- Kontrollen.....	50
Tabelle 51: Hospitalisierungsrate und Immunschwäche vor und während der NHD und im Vergleich HD-Kontrollen.	51
Tabelle 52: Hospitalisierung und Immunschwäche historischer PD- und NTx-Kontrollen	51
Tabelle 53: Leber- und Schilddrüsenparameter vor und während der NHD und im Vergleich zu HD-Kontrollen.	52
Tabelle 54: Leber- und Schilddrüsenparameter im Vergleich zu historischen PD- und NTx-Kontrollen.....	53

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnoseverteilung Kinder und Jugendliche in Nierenersatztherapie 2006 (Gruppierung nach pädiatrischen Gesichtspunkten).....	1
Abbildung 2: Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus	3
Abbildung 3: Pathophysiologie der renalen Hypertonie	6
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Hämodialyse	9
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Peritonealdialyse.....	10
Abbildung 6: Modalitäten intensivierter Verfahren	13
Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Cimino-Shunts	23
Abbildung 8: Schematische Darstellung und Lage des Demers-Katheter	24
Abbildung 9: Kreatinin während und vor der NHD mit Median und Trendlinie	30
Abbildung 10: Harnstoff während und vor der NHD mit Median und Trendlinie.....	31
Abbildung 11: Kt/V während und vor NHD mit Median und Trendlinie	31
Abbildung 12: Calcium-Phosphatprodukt während und vor der NHD im Median und Standardabweichung.....	33
Abbildung 13: Phosphat vor und während der NHD mit Median und Standardabweichung.....	33
Abbildung 14: Phosphatbinder pro Patient während der NHD.....	36
Abbildung 15: Verbrauch von Epo während der NHD	40
Abbildung 16: Diastolischer Blutdruck vor und während der NHD mit Median	41
Abbildung 17: Mittlerer arterieller Druck	41
Abbildung 18: Systolischer Blutdruck vor und während der NHD mit Median	42
Abbildung 19: Antihypertensiva während der NHD.....	43
Abbildung 20: Albumin vor und während der NHD mit Median.....	46
Abbildung 21: Protein vor und während der NHD mit Median	46

Danksagung

Mein großer Dank gilt an erster Stelle meinem Betreuer, Professor Dr. Dominik Müller, für die Überlassung des hochinteressanten Themas und der Bereitstellung dieser Arbeit. Ich verdanke ihm darüber hinaus für die Förderung zum selbstständigen Arbeiten und für jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und die Geduld, mit der er mir bei allen Problemen, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben, geholfen hat.

Herrn Professor Querfeld danke ich für die Vorraussetzungen dieser Arbeit an seiner Klinik.

Mein Dank gilt auch meiner Doktorandenvorgängerin Frau Dr. Anne Hoppe, die mich so freundlich in die Dissertation einarbeitete und mir auch ihre Daten überlassen hat.

Besonders bedanke ich mich bei den freundlichen Schwestern der Kinderdialysestation, insbesondere bei Schwester Christina, für die Erstellung der Dialyseprotokolle und für die Hilfe bei der Suche von geeigneten Kontrollen und deren fehlenden Daten.

Ich bedanke mich auch herzlich bei Herrn Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin für die statistischen Fragen und Beratung.

Meinem Mann Friedrich Hilliger und meiner ganz besonderen Freundin Sara Schneider danke ich aus ganzem Herzen für die Aufmunterungen während der Promotionszeit. Ihr habt mich stets bestärkt, wenn ich an mir gezweifelt habe und standet mir immer liebevoll zur Seite, wenn alles mal wieder nicht klappen sollte – vielen Dank.

Ich bedanke mich auch ganz besonders bei meinen Freunden Matthias Otto, Miriam Bömelburg, Anna Sanftleben und Ramona Rieck-Harder für die Ermutigung, Hilfestellung und Korrekturlesen.

Abschließend gilt mein ganz besonderer Dank an meine Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglichten und darüber hinaus für alles, was sie für mich getan haben. Ohne ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich wäre ich nicht wo ich heute bin. Vielen Dank, ich bin froh euch als Eltern zu haben.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tanja Stephanie Hilliger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intermittierende nächtliche Hämodialyse (Berlin-NHD) bei Kindern und Jugendlichen: Eine prospektive Anwendungsbeobachtung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 26.06.2013

Lebenslauf

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Dezember 2010

„Intensivierte Dialyseverfahren im Kindes- und
Jugendalter“, Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Februar 2012

Abstract „Intermittierende nächtliche
Hämodialyse bei Kindern und Jugendlichen: 6 -
Jahres Daten“, Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Berlin, den 26.06.2013