

Kinetik von Dickkopf-3 bei Peritonealdialyse-Patienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Hagen Oliver Ehleiter

aus Tübingen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Sibylle v. Vietinghoff
2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Fleischmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.03.2025

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Allgemeine Innere Medizin / Sektion
Nephrologie

Meiner Familie

„Die Familie ist das Größte und Wichtigste. Die dabei erreichte Zufriedenheit ist durch nichts zu übertreffen!“

Helmut Ehleiter

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1	Deutsche Zusammenfassung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Material und Methoden	14
1.3	Ergebnisse	17
1.4	Diskussion	21
1.5	Zusammenfassung	26
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	27
2	Veröffentlichung	34
3	Danksagung	35

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AKI	Akute Nierenschädigung
ANOVA	Varianzanalyse (<i>ANalysis Of VAriance</i>)
APD	Automatisierte Peritonealdialyse
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
AT-1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CCPD	Kontinuierlich zyklische Peritonealdialyse
CKD	Chronische Nierenkrankheit
DKK-3	Dickkopf-3
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	Immunbasiertes Nachweisverfahren (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
ESA	Erythropoese-Stimulierende-Agenzien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
ISPD	Internationale Gesellschaft für Peritonealdialyse
IPD	Intermittierende Peritonealdialyse
kDa	Kilodalton
MRA	Mineralkortikoidrezeptorantagonisten
NCDS	Nationale kooperative Dialysestudie (<i>National Cooperative Dialysis Study</i>)
NECOSAD	Nationale, niederländische Dialysestudie (<i>NEtherlands COoperative Study on the Adequacy of Dialysis</i>)
NIPD	Nächtliche intermittierende Peritonealdialyse
NYHA	Herzinsuffizienz-Klassifikation (<i>New York Heart Association</i>)

PD	Peritonealdialyse
RAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SGLT2	Sodium-Glukose-Transporter 2
SGLT2i	Sodium-Glukose-Transporter 2-Hemmung
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1. Einleitung

1.1.1. Chronische Nierenkrankheit und Nierenersatzverfahren

Die chronische Nierenkrankheit (CKD) stellt eine häufige Komplikation renaler Erkrankungen dar und ist mit einer globalen Prävalenz von 13,4 % (Hill et al., 2016) eine internationale Herausforderung für die Gesundheitssysteme. Global ließ sich von 1990 bis 2017 eine Zunahme der CKD-Prävalenz um 33 % objektivieren (Bikbov et al., 2020). Demografische Veränderungen und zunehmende Komorbiditäten legen einen weiteren Anstieg für die Zukunft nahe (Francis et al., 2024). Dabei sind die internationalen Diagnosekriterien einer CKD bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von $< 60 \text{ ml/Minute} \times 1,73 \text{ m}^2$ oder einer bestehenden strukturellen Schädigung der Niere über mehr als drei Monate erfüllt (Stevens et al., 2024). Als Ausdruck des strukturellen Schadens können hier sowohl auffällige Urinsedimente, bildmorphologische Aspekte oder eine Albuminurie ($\geq 30 \text{ mg/gr}$) dienen. Bereits eine abnehmende eGFR $< 60 \text{ ml/Min.}$ und Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) $\geq 10 \text{ mg/gr}$ sind dabei mit einer Zunahme der Gesamtmortalität assoziiert (Matsushita et al., 2010). Ein Versagen der Eigennierenfunktion liegt ab einer eGFR von $< 15 \text{ ml/Minute} / 1,73 \text{ m}^2$ vor (Eckardt et al., 2022), wengleich dies nicht zwingend eine Nierenersatztherapie erfordert.

Nierenersatztherapien kommen in der Versorgung nierenkranker Patienten eine entscheidende Rolle zu. Als Nierenersatztherapien stehen derzeit Verfahren wie die Hämodialyse (HD), Peritonealdialyse (PD) und Nierentransplantation zur Verfügung. Die Nierentransplantation als Nierenersatztherapie zeigt dabei für die meisten Patienten einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten auf der Warteliste (McDonald et al., 2009) und zeigt sich auch hinsichtlich der Lebensqualität im Vergleich zu HD-, PD- und Wartelistenpatienten überlegen (Noordzij und Jager, 2012). Somit stellt die Transplantation für geeignete, terminal nierenerkrankte Patienten die Therapie der ersten Wahl dar. Diese ist aber aufgrund eines Mangels an Spendeorganen oder bei fehlender

Möglichkeit einer Lebendnierenspende oft erst nach vielen Jahren der Dialysebehandlung eine realistische Option.

Die verschiedenen Nierenersatztherapien unterscheiden sich sowohl in ihren zu Grunde liegenden biophysikalischen Prinzipien, als auch in deren individueller Eignung und teilweise beschränkten Zugänglichkeit für verschiedene Patientenpopulationen im globalen Vergleich (Bello et al., 2022).

Weltweit werden bei 843,6 Millionen CKD-Patienten ca. 3,9 Millionen Patienten (0,46 %) mit Dialyse behandelt (Jager et al., 2019), wobei der Anteil an der Hämodialyse bei 89 % und der Peritonealdialyse bei 11 % liegt (Pecoits-Filho et al., 2020). In Deutschland war 2017 von insg. 100.202 dialysepflichtigen Patienten auszugehen, hier ist mit einem weiteren Anstieg der Fallzahlen bis 2040 um bis zu 23 % zu rechnen (Häckl et al., 2021).

Der Einsatz neuerer Therapeutika wie SGLT2-Inhibitoren oder nicht-steroidaler Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten könnte diesen Prozess verlangsamen. So hatte sich der Einsatz einer RASi bereits in früheren randomisierten, kontrollierten Studien als vorteilhaft bezüglich des Erhalts der Restnierenfunktion gezeigt (Suzuki et al., 2004).

Entscheidend für das Überleben und die Lebensqualität zeigt sich hierbei die Restnierenfunktion (Paniagua et al., 2002; Termorshuizen et al., 2003; Wang und Lai, 2006). Dies ist unter anderem maßgeblich auf eine Reduktion der Hyperhydratation und der damit verbundenen Folgekomplikationen zurückzuführen. Bezüglich des Erhalts der Restnierenfunktion konnten für Patienten unter Peritonealdialyse ein geringerer GFR-Verlust im Vergleich zu HD-Patienten nachweisen (1,4 ml/Min. vs. 2,2 ml/Min.) (Jansen et al., 2002). Medikamentös kann der Erhalt der Restnierenfunktion vor allem durch eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RASi) unterstützt werden (Suzuki et al., 2004). Dennoch ist die Durchführbarkeit der PD in der Regel durch Umbauprozesse, die die Funktionalität des Peritoneums schädigen zeitlich begrenzt und in der Regel nur bei einer zumindest teilweise erhaltenen Restnierenfunktion durchführbar. Dabei tritt ein CAPD-Versagen bei 37 % der Patientin in einem 5-Jahresintervall auf und ist mit einer Zunahme der Mortalität assoziiert (Woodrow et al., 1997). Der Erhalt der Restnierenfunktion stellt folglich ein wichtiges Ziel in der Behandlung von PD-Patienten dar.

1.1.2. Peritonealdialyse als Nierenersatztherapie

Der PD liegt das Prinzip der Diffusion über semipermeable Membranen zu Grunde. Hierbei sind die beiden Kompartimente des Intrakapillarraums und Intraperitoneums durch das viszerale Peritoneum als Diffusionsmembran getrennt, sodass dieses als Dialysemembran verstanden werden kann und so den semiselektiven Stofftransport ermöglicht. Im Vergleich zur HD wird die PD vorrangig durch den Patienten selbst im häuslichen Umfeld durchgeführt und bietet somit Vorteile für dessen Autonomie. Zudem kann sie auf Grund der besseren hämodynamischen Verträglichkeit auch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eingesetzt werden und hier Hospitalisierungshäufigkeit und Reduktion der NYHA-Klassifikation erreichen (Grossekettler et al., 2019). Voraussetzung hierfür ist ein sicherer Umgang mit dem peritonealen Zugang, sodass es sich bei dem Patientenkollektiv in der Regel um selbstständige Patienten in gutem klinischem Zustand handelt.

Das intraperitoneale Kompartiment kann hierbei durch den Einlauf kolloidosmotisch wirksamer Lösungen modifiziert und so die peritonealen Dialysemodalitäten beeinflusst werden. Dabei kann die PD sowohl als Verfahren mit manuellen Beutelwechseln tagsüber im Sinne einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) als auch maschinengestützt (APD) erfolgen. Hier kann weiter in lediglich nächtlich erfolgende Cycler-Behandlungen (NIPD) und eine durch einen Tagbeutel ergänzte Behandlung (CCPD) unterschieden werden. Die Analyse einer Kohorte der NECOSAD-Studie ergab gleichwertige 5-Jahres-Ergebnisse für CCPD und CAPD hinsichtlich Mortalität und Verfahrensversagen (Michels et al., 2009). Auch hinsichtlich der Lebensqualität ergaben sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsmodalitäten (Balasubramanian et al., 2011). Welches Verfahren im Bezug auf den Erhalt der Restnierenfunktion zu bevorzugen ist, ist nicht abschließend geklärt. Ältere Daten favorisieren hier immer wieder die CAPD (Rodríguez-Carmona et al., 2004). Die peritonealen Clearances sowohl kleinerer wasserlöslicher, als auch protein-gebundener Stoffe liegen für CCPD und CAPD jedoch in ähnlichen Bereichen ohne signifikanten Unterschied, wobei die Stoffentfernung durch individuelle Anpassung der Dialysmodalität positiv beeinflusst werden kann (Elloot et al., 2015; Moor et al., 2017).

Die funktionellen und anatomischen peritonealen Gegebenheiten unterscheiden sich hierbei interindividuell. Anhand der peritonealen Transporteigenschaften lassen sich so verschiedene Transportertypen (low, low-average, high-average, high) unterteilen. Klinisch kommt dem high-transporter eine besondere Bedeutung zu, da hier kürzere Verweildauern und ggf. eine Umstellung von CAPD auf APD nötig werden (Johnson et al., 2010).

1.1.3 Dickkopf-3 (DKK-3) und seine Funktion als Markerprotein

Die Bestimmung der Restnierenfunktion erfolgt derzeit vorwiegend glomerulozentrisch durch Bestimmung glomerulär filtrierter Proteine wie Kreatinin oder Cystatin-C, anhand derer unter Einbeziehung empirischer Bevölkerungsdaten die glomeruläre Filtrationsrate rechnerisch abgeschätzt werden kann.

Wie oben erwähnt stellt die quantitative und qualitative Analyse der Proteinurie bei CKD neben der Bestimmung der eGFR einen weiteren elementaren Bestandteil der nephrologischen Diagnostik dar. Gängige Praxis ist die Bestimmung des Albumins im Urin, auch als Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR). Hierbei ist die Zunahme der Albuminurie an ein erhöhtes Risiko für einen zu erwartenden eGFR-Verlust und Nierenversagen gekoppelt (Gburek et al., 2021), wobei sich der renale Progress interindividuell teilweise stark unterscheidet und somit schlecht vorhersagbar ist. Auf der anderen Seite kann sich die Nierenfunktion in fortgeschrittenen CKD-Stadien auch jahrelang stabil zeigen (Roy et al., 2017).

Dabei ist die Bedeutung von Markerproteinen in der Beurteilung der CKD und deren Progression teilweise bereits gut etabliert. So kann beispielsweise das Langzeitrisiko eines Nierenversagens bei diabetischer Nephropathie durch Bestimmung der Kreatinin-basierten eGFR und Quantifizierung der Albuminurie bestimmt werden und ist bei einem eGFR < 30 ml/Min. und einer UACR von >300 mg/g um den Faktor 1500 erhöht (Amin et al., 2013). Nichtsdestotrotz stellt Albumin hierbei ein relativ unselektives Markerprotein dar, sodass ein großes Interesse an neuen nicht-invasiven Markern mit validerer und spezifischerer Wertigkeit für den individuellen Verlauf der CKD besteht.

Neuere Daten legen eine bessere prädiktive Wertigkeit für die Abnahme der gemessenen glomerulären Filtrationsrate durch Bestimmung neuer Urin-Biomarker ggf. auch in Kombination nahe (Bienaimé et al., 2023). Hierbei spielt das Tubulussystem eine entscheidende Rolle, wobei der größte Anteil gefilterter Proteine im proximalen Tubulus endozytotisch reabsorbiert wird (Christensen et al., 2009). Wird diese Endozytosekapazität überschritten, können Proteine wie Immunglobuline oder freie Leichtketten in distalere Abschnitten zylinderartige Präzipitate mit Uromodulin (Tamm Horsfall protein) bilden, welche sekundär zur Tubulusschädigung beitragen (Horton et al., 1990). Desweiteren können auch bislang klinisch unterrepräsentierte Marker wie KIM-1, NGAL oder MCP-1 einen Tubulusschaden anzeigen (Bolognani et al., 2008; Tesch, 2008).

Dickkopf-3 ist ein stressinduziertes Glykoprotein der DKK-Familie unter anderem tubuloepitheliale Ursprungs. Die molekulare Masse beträgt 38 kDa (Niehrs, 2006). Sekretierte DKK-Proteine hemmen über Bindung an Kremen-Rezeptoren den canonischen, β -Catenin-abhängigen Wnt-Signalweg, indem sie ternäre Komplexe mit membranärem Kremen2 und LRP6 bilden (Mao et al., 2002). Die Dysregulation von β -Catenin-abhängiger Signaltransduktion ist dabei mit karzinogenen Prozessen assoziiert (He und Tang, 2020; Valkenburg et al., 2011). Die Modulation des Wnt-Signalweges durch DKK-3 ist komplex und bei fehlender Bindungsaffinität nicht direkt über Kremen-Rezeptoren vermittelt (Nakamura et al., 2008). Computerbasierte Simulationen zeigen unter anderem eine Interaktion mit dem Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (Mohammadpour et al., 2016). DKK-3 spielt damit eine vielschichtige Rolle im Rahmen der Tumorgenese und wird sowohl als Tumorsuppressor (Caffo et al., 2024; Sakaguchi et al. 2009), als auch als Onkogen (Fujii et al., 2011) beschrieben (Mourtada et al., 2023). Darüberhinaus besteht eine immunmodulatorische Funktion durch DKK-3 (Ludwig et al., 2015; Xu et al. 2020) welche die T-Zell-vermittelte antitumoröse Immunantwort beeinträchtigen kann (Han et al., 2022). Somit stellt DKK-3 und seine Signalmodulation unter Umständen einen Ansatzpunkt für zielgerichtete Tumorthapien dar (Zhang und Wang 2020). DKK-3 unterhält über Modulation des canonischen Wnt/ β -catenin Signalweg aber auch fibrotische Umbauprozesse der Niere (Federico et al., 2016; Song et al. 2024).

Im Urin von CKD-Patienten ist DKK-3 als DKK-3-Kreatinin-Ratio in höherer Konzentration als im Urin von „nierengesunden“ Patienten nachzuweisen (Zewinger et al., 2018). In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von DKK-3 im Urin bei Patienten vor herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu klinischen und anderen laborchemischen Messungen eine bessere Risikoeinschätzung für eine akute Nierenschädigung (AKI) erlaubt (Schunk et al., 2019). Neue Daten aus einer Kohorte der EARLY-PRO-TEXT Studie ergeben frühzeitig erhöhte DKK-3-Spiegel im Urin bei Kindern mit Alport-Syndrom. Diese waren im zwei-Jahres-follow-up auch mit einer höheren Albuminurie und damit einem Progressionsrisiko assoziiert (American Society of Nephrologie: Boeckhaus und Gross, 2024).

Im Bezug auf den CKD-Verlauf kann die Bestimmung von DKK-3 mit Werten > 4000 pg/mg (gemessen als DKK-3-Kreatinin-Quotient) im Urin über einen Zeitraum von 12 Monaten zwischen eGFR-stabilen und Verläufen mit eGFR-Verlust unabhängig von der renalen Grunderkrankung unterscheiden und war der alleinigen Bestimmung der Albuminurie überlegen (Zewinger et al., 2018). Die Datenlage für DKK-3 bei Patienten unter PD ist noch nicht hinreichend erforscht.

Die Effizienz von Dialysebehandlungen lässt sich über die Formel Kt/V abbilden, welche im Falle der Peritonealdialyse als wöchentliche Kt/V angegeben wird. Hierbei finden die Harnstoffclearance (K), die effektive Dialysezeit (t) und das Verteilungsvolumen des Harnstoffs (V) Anwendung. In einer PD-Kohorte von 36 Patienten konnte eine Korrelation zwischen Kt/V -Abnahme und DKK-3 Ausscheidung im Urin nachgewiesen werden, sodass DKK-3 als Urinmarker für PD-Patienten möglicherweise eine bessere Aussage über die Entwicklung der Restnierenfunktion erlaubt (Torigoe et al., 2021).

Die peritoneale DKK-3-Clearance ist bisher unbekannt. Mit unserer Arbeit konnten wir erstmals Daten zur Elimination von DKK-3 in einer Kohorte von PD-Patienten präsentieren. Dabei konnten wir auch zeigen, dass DKK-3 als Markerprotein bei PD-Patienten unter RASi valide verwendet werden kann.

1.2. Material und Methoden

1.2.1 Studienkollektiv

Nach Vorlage des positiven Ethikvotums der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Uniklinik Bonn (Ethikzulassung 376/21) erfolgte der Einschluss des Patientenkollektivs für die hier angeführte Arbeit in Kooperation mit dem Kuratorium für Heimdialyse (KfH) Bonn. Im dortigen Zentrum unterzogen sich zum Zeitpunkt der Akquise insgesamt 72 Patienten einer ambulanten Nierenersatztherapie, davon 34 Patienten einer PD. Im Rahmen der regelmäßigen Vorstellungen im Zentrum erfolgte nach Aufklärung und Zustimmung durch die Patienten der Einschluss von insgesamt 32 Studienpatienten. Hiervon konnte von 29 Patienten in dem Beobachtungszeitraum vom 02/2023 bis einschließlich 06/2023 Proben gewonnen werden. Von allen Patienten wurden klinische und laborchemische Basischarakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses erhoben. Hierzu dienten uns die jeweils vorliegenden Patientenakten, welche wir um weitere Dokumente aus externen Aufenthalten und Behandlungen ergänzten. Bei einer Subgruppe von insg. 14 Patienten konnten sequentiell mehrere Proben im zeitlichen Abstand von 3 Monaten gewonnen werden, welche wir zur longitudinalen Analyse nutzten. Die Bestimmung der Dialysequalität erfolgte über die Berechnung des Kt/V analog der National Cooperativ Dialysis Study (NCDS) (Gotch und Sargent, 1985).

1.2.2 Probengewinnung und –prozessierung

Wir gewannen Dialysat, Blut und Urin der Patienten jeweils zum Routine-Vorstellungstermin, wobei jeweils die Probe der Erstvorstellung im genannten Zeitraum zur Analyse verwendet wurde. Die Abnahme der Dialysat-Probe erfolgte für APD-Patienten aus dem Cyclo-Ablaufbeutel, für CAPD-Patienten aus dem Nachtbeutel.

Die gewonnenen Proben wurden unmittelbar prozessiert. Hierbei erfolgte die Zentrifugation mit 2000 RPM für insg. 10 Minuten mittels Eppendorf-Zentrifuge und

anschließender Überführung des Überstandes in 1,5 ml fassende Reaktionsgefäße. Die Lagerung erfolgte bei -80° Celsius bis zur weiteren Analyse. Wir benutzten einen Human Dkk-3-DuoSet Sandwich-ELISA (Cat #DY1118, R&D Systems) zur Bestimmung der absoluten DKK-3-Konzentrationen gemäß des vom Hersteller vorgegebenen Analyseverfahrens. Die DKK-3-Kreatinin-Ratio wurde aus den jeweiligen Kompartimenten Dialysat, Urin und Serum nach Kreatinin-Bestimmung normalisiert.

Die Messungen wurden nach dem Prinzip eines Sandwich-ELISAs durchgeführt: Nach Vorbereitung der Mikrotiterplatte gemäß des vom R&D Systems empfohlenen ELISA-Protokolls wurden zunächst 100 μ l des jeweiligen Probemediums in die Reagenz-Verdünnung der Mikrotiterplatte überführt. Nach abschließender Befüllung aller Vertiefung wurde die Platte nach Abdeckung über insg. 120 Min. inkubiert. Anschließend Waschung der Platte und Hinzugabe des verdünnten Detektions-Antikörpers mit erneuter 2-stündiger Inkubation und anschließender Spülung. Im Folgenden beimpften wir die Vertiefungen mit der Effekt-Lösung aus dem Proteinkonjugat Streptavidin-Meerrettichperoxidase mit konsekutiver lichtgeschützter Verwahrung für weitere 20 Minuten bis zur nächsten Waschung. In einem weiteren Schritt fügten wir jeweils 100 μ l des Substrats hinzu und inkubierten die Platte erneut lichtfern über 20 Minuten. Den Abschluss bildete die Stopp-Lösung, welche die lichtmetrierende Reaktion der Meerrettichperoxidase terminierte. Wir analysierten umgehend die optische Dichte. Durch eine parallele Messung der Assay-Standard-Konzentrationen ließ sich so für die verschiedenen Medien ein optisches Dichte/DKK-3-Konzentration-Verhältnis bestimmen, was letztlich in absolute Messwerte übersetzt werden konnte.

1.2.1 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde GraphPad Prism (Graphpad Software, Inc.) verwendet. Zur Aufarbeitung des Datensatzes wendeten wir folgende statistische Verfahren an, welche sich jeweils in den Abbildungslegenden der veröffentlichten Arbeit wiederfinden: Zum Vergleich zweier homoskedastischer Mittelwerte kam student's two-tailed t-Test zur Anwendung. Unausgeglichene Varianzen analysierten wir mittels Welch's t-Test und bei

ordinalskalierten, bzw. nicht-parametrischen Daten wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Als Erweiterung der t-Tests wurde zum Vergleich mehrerer Gruppen die Analyse der Varianz (ANOVA), ggf. mit konsekutivem Dunnett-Test im post-hoc-Verfahren durchgeführt.

Dabei stellen wir die Daten als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts ($\text{mean} \pm \text{SEM}$) dar. Signifikanzniveaus wurden definiert als ein P-Wert von <0.05 . Die Abbildungen sind entsprechend: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

1.3. Ergebnisse

1.3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika der Kohorte

29 Patienten konnten nach unterschriebener Einwilligungserklärung eingeschlossen werden. Die Teilnehmenden zeigten ein Durchschnittsalter von $55,8 \pm 3,3$ Jahren bei ausgeglichener Geschlechtsverteilung und unterzogen sich bis zum Einschluss im Median $3,7 \pm 0,7$ Jahre einer Peritonealdialyse. Mit einem Body-Mass-Index von $24,4 \pm 0,7$ kg/m² waren die meisten Teilnehmer nach WHO im oberen Bereich der Normalgewichtigkeit. Der Anteil von CAPD und CCPD-Patienten war vergleichbar (48 % vs. 45 %). Eine assistierte IPD wurde bei 2 Patienten durchgeführt. Eine Restdiurese, war bei 23/29 Patienten zu objektivieren, wobei das mittlere Miktionsvolumen bei 1268 ml/Tag lag. Das mittlere, wöchentliche Kt/V (bestimmt nach Watson) wurde mit 2,21 bestimmt. Der tägliche Dialysatumsatz konnte mit $10,5 \pm 0,5$ l/Tag bestimmt werden und war bei maschinengestützten Dialysemaßnahmen (CCPD/APD) erwartungsgemäß höher.

Die zugrundeliegenden renalen Erkrankungen waren heterogen, wobei Glomerulonephritiden mit insg. 27 % den Hauptanteil darstellten. Allerdings war bei 5/29 Patienten (17 %) keine Grunderkrankung zu eruieren. Keiner der Patienten wies dabei eine gesicherte diabetische Nephropathie auf. Bezüglich der Komorbiditäten zeigte sich die arterielle Hypertonie und arterielle Verschlusskrankheiten mit jeweils 44 %, bzw. 21 % am häufigsten vertreten, wohingegen sich ein Diabetes mellitus nur bei 7 % der Patienten gezeigt hatte. Maligne Erkrankungen lagen bei 2/29 Patienten vor. Eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RASi) mittels ACE-Inhibitor, AT-1-Blockade oder Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist fand bei insg. 22/29 Patienten Anwendung und war damit die am häufigsten verwendete Medikation. Mehr als die Hälfte der Patienten erhielten eine Stimulation der Erythropoese durch ESAs und 65,5 % wurden mit Diuretika behandelt.

Laborchemisch zeigte sich im Median ein Hb-Wert von $10,3 \pm 0,2$ g/dl. Das C-reaktive Protein als Marker der Inflammation lag bei $5,1 \pm 1,3$ mg/dl (Referenzbereich des Labors 0 - 3 mg/dl). Die Harnsäure wurde durchschnittlich mit $5,97 \pm 0,2$ mg/dl bestimmt. Der

renale Proteinverlust, gemessen als Protein-Kreatinine-Ration in Gramm/Gramm lag bei $0,9 \pm 0,2$ g/g. Zudem erfolgte die Bestimmung der jeweils renalen und peritonealen Kreatininclearances mit $3,9 \pm 0,6$ ml/Min., bzw. $34,4 \pm 17,9$ l/Woche/m².

1.3.2 DKK-3-Bestimmung in verschiedenen Medien

Von den insg. 29 eingeschlossenen Patienten wurden die absoluten DKK-3 Konzentrationen sowohl im Serum, als auch im Dialysat und bei erhaltener Restdiurese auch im Urin bestimmt. Ebenso erfassten wir DKK-3 in Relation zur Kreatininkonzentration in Nanogramm/Milligramm. Die absolute DKK-3-Konzentration zeigt sich im Serum am höchsten und im Urin größer als im Peritonealdialysat. Im Bezug auf Kreatinin zeigte sich die mit Abstand höchste DKK-3-Kreatinin-Ratio im Serum, wohingegen diese im Urin und Dialysat gering ausgeprägt war.

Die Darstellung der Korrelation aus absoluter DKK-3-Konzentration mit der DKK3-Konzentration im Dialysat mittels linearer Regressionsanalyse zeigt einen signifikanten positive-linearen Zusammenhang für die Messung der absoluten Werte von Serum ($p=0.0002$) und Urin ($p=0.029$). Hinsichtlich der DKK3-Kreatinin-Ratio und der absoluten DKK3-Konzentration im Dialysat lässt sich ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation aus DKK3-Kreatinin-Ratio im Serum und DKK-3-Konzentration im Dialysat nachweisen ($p \leq 0.0001$). Dies gilt allerdings nicht für die DKK3-Kreatinin-Ratio im Urin ($p=0,77$).

Die Kohorte bestand hinsichtlich der PD-Modalitäten aus insg. 29 Patienten, welche sich wie folgt auf die verschiedenen PD-Arten aufteilten: CAPD 14/29 Pat. (48 %), CCPD 13/29 Pat. (45 %) und IPD 2/29 Pat. (7 %), wobei wir bezüglich der peritonealen Transporteigenschaften zwischen low-average-, high-average- und high-Transportern unterschieden. Die absoluten DKK3-Konzentrationen zeigten sich in den unterschiedlichen Kompartimenten vergleichbar – unabhängig vom PD-Verfahren, wobei wir lediglich 2 Patienten unter IPD einschließen konnten. Bezogen auf das Dialysat konnten wir die höchsten DKK3-Konzentrationen bei Patienten mit CAPD messen. Für die relative DKK3-Kreatinin-Ratio ergaben sich kaum Unterschiede zwischen der CAPD-

und CCPD-Gruppe. Die DKK3-Konzentrationen im Dialysat zeigten sich unter den genannten verschiedenen Transportertypen ausgeglichen.

Darüberhinaus untersuchten wir die DKK-3-Clearance in Urin und Dialysat vor dem Hintergrund der unterschiedlichen PD-Modalitäten. Insgesamt war die DKK3-Elimination gering, im Vergleich zum Urin aber im Dialysat vermehrt. Ein signifikanter Unterschied zwischen CAPD und CCPD ergab sich nicht. Ergänzend haben wir die DKK3-Kreatinin-Ratio mit dem Dialysatvolumen/24h bei CAPD und CCPD verglichen. Das tägliche Behandlungsvolumen lag hierbei für die CAPD bei $9 \pm 0,3$ l/d, für die CCPD signifikant höher bei $12 \pm 0,9$ l/d ($p=0,0045$). In der linearen Regressionsanalyse konnten wir eine positive Korrelation der DKK3-Kreatinin-Ratio mit dem täglichen Dialysatvolumen bei CAPD mit Erreichen des Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ ($r^2=0,31$; $p=0,0467$) nachweisen, für die CCPD-Patienten ergab sich dieser Zusammenhang nicht ($r^2=0,005$; $p=0,83$).

1.3.3. Longitudinale Analyse der DKK-3-Konzentrationen

Bei 14 Patienten konnte im Abstand von 3 Monaten mehrere Proben entnommen werden, welche wir longitudinal analysierten. Auch hier erfassten wir die absoluten und relativen Werte im Bezug auf die Kreatininkonzentration von DKK3 in Serum, Urin und Dialysat.

Über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten ergab sich in der sequentiellen Messung eine hochsignifikante positive Korrelation für die Messung der DKK3-Konzentrationen im Serum ($p \leq 0,0001$) und im Dialysat ($p \leq 0,0001$). Die Korrelation von DKK3 im Urin verpasste das Signifikanzniveau nur knapp ($p=0,05$).

Hinsichtlich der DKK3-Konzentrationen in Relation zu Kreatinin zeigte sich ein ähnliches Bild der Korrelationen. Auch hier ergaben sich Signifikanzen für den linearen Zusammenhang zwischen der DKK-3-Kreatinin-Ratio im Serum und um Dialysat ($p < 0,0001$). Ein Zusammenhang zwischen der relative DKK3-Kreatinin-Konzentration und der Konzentration im Urin ergab sich nach 3 Monaten ebenfalls nicht ($p=0,1624$).

Ein weiterer Punkt war die Bestimmung der DKK-3-Konzentrationen in Abhängigkeit der PD-Dialysedauer. Diese lag im Kollektiv bei 1354 ± 265 Tagen bis zur Probengewinnung.

Hier zeigte sich ein Pearson´s-Korrelationskoeffizient von 0,25 ($p=0,22$) und somit keine Korrelation für die absolute DKK3-Konzentration. Ähnliche Ergebnisse erhielt wir für die relative DKK3-Kreatinin-Ratio mit einer Pearson´s-Korrelationskoeffizienten von -0,046 ($p=0,82$). Insgesamt zeigte sich ein stabiles Verhältnis von DKK3 zu Kreatinin im zeitlichen Verlauf und in den verschiedenen evaluierten Kompartimenten.

In der longitudinalen Analyse konnte eine positive Korrelation zwischen Änderung der absoluten DKK3-Konzentration im Dialysat und einem frühen PD-Beginn nachgewiesen werden ($r=0,68$), welche das Signifikanzniveau erreichte ($p=0,007$).

1.3.4. Einfluss der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibition auf die DKK3-Clearance

Erwartungsgemäß waren die meisten Patienten mit mindestens einem Medikament zur RASi (ACE, ARB, MRA) behandelt (22/29 Pat; 76,9 %). Wir untersuchten an dieser Subgruppe ($n=22$) im Vergleich zu Patienten ohne RASi ($n=7$) den Einfluss auf die DKK3-Konzentration und die DKK3-Kreatinin-Ratio für die verschiedenen Kompartimente Urin, Serum und Dialysat. Generell zeigten sich niedrigere Messwerte für Patienten unter RAS-Blockade unabhängig vom Medium. Im Vergleich zeigte sich zwar eine geringere DKK3-Konzentration im Serum bei Patienten mit RASi als ohne RAS-Blockade, allerdings ohne Signifikanz. Der gleiche Sachverhalt konnte für die relative DKK3-Kreatinin-Ratio nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Serum zeigten sich geringere DKK3-Konzentrationen und eine DKK3-Kreatinin-Ratio im Urin und Dialysat unter RASi. Das Verhältniss zwischen Patienten mit und ohne RASi war jedoch auch hier kongruent, aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied.

1.4. Diskussion

DKK-3 ist ein mit tubulärer Dysfunktion assoziierter Marker, der bisher vor allem bei nicht-dialysepflichtigen Patienten evaluiert wurde. In den 2019 publizierten Daten der "RenalRIP trial" zeigte sich die präoperative Bestimmung von DKK3 im Urin als ein verlässlicher Marker zur prognostischen Einschätzung des postoperativen AKI-Risikos bei einer Kohorte von 733 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen. Höhere DKK3-Konzentrationen waren hier unabhängig von der Nierenfunktion mit einem signifikant erhöhtem AKI-Risiko vergesellschaftet (OR 1,65, 95 % CI 1,10-2,47, $p=0,015$) (Schunk et al., 2019). Es existieren wenig Daten zur diagnostischen Wertigkeit von DKK3 im Bezug auf den CKD-Verlauf. Ein Beispiel zeigt, dass DKK-3 als Urinmarker einen prädiktiven Wert bezüglich des Kurzzeitriskos eines CKD-Progresses bei Kindern hat (Speer et al., 2023).

Bei Patienten unter Peritonealdialyse ist die diagnostische Wertigkeit sowie die Elimination und Clearance von DKK-3 in deren unterschiedlichen Kompartimenten unbekannt. Mit der vorliegenden Arbeit haben wir diese Lücke geschlossen und präsentieren erstmalig Ergebnisse bezüglich der Kinetik von DKK-3 in Urin und Peritonealdialysat in einer Kohorte von Peritonealdialysepatienten.

DKK-3 ließ sich in den Kompartimenten Serum, Urin und Peritonealdialysat mittels ELISA verlässlich bestimmen und zeigte in einer kurzfristigen longitudinalen Analyse intraindividuell reproduzierbare, konstante Werte (Ehleiter et al., 2024). Für den Beobachtungszeitraum von drei Monaten kann von einem individuellen steady-state für DKK-3 durch chronische Fibrosierungsprozesse, bzw. tubulären Stress ausgegangen werden. Eine hiervon abweichende Messung könnte daher auf zusätzlich bestehende Pathologien, z.B. Infektionen, dynamische Aktivität der Grunderkrankung oder Rekurrenz hinweisen. So zeigen die Ergebnisse einer Studie an intensivmedizinisch behandelten Kindern, dass die Bestimmung einer elevierten DKK-3-Kreatinin-Ratio mit einem erhöhten Risiko für Sepsis-bedingte AKIs assoziiert ist (Hu et al., 2023). Darüberhinaus könnte ein Rückgang der DKK-3-Kreatinin-Ratio im Urin mit besser kontrollierten Komorbiditäten und evtl. einer günstigeren renalen Prognose bezüglich der Restnierenfunktion im Sinne eines Surrogatorparameters assoziiert sein.

Betrachtet man die absoluten Werte, so zeigte sich die Urin-Ausscheidung von DKK-3 in einem ähnlichen Bereich, wie in der oben genannten pädiatrischen Kohorte ohne Nierenersatztherapie (Schunk et al., 2019). Wir fanden in unserer Kohorte nur eine moderate Ausscheidung von DKK-3 über das peritoneale Dialysat, sodass in Zusammenschau der Anteil der peritonealen Clearance an der Gesamtclearance als gering eingeschätzt werden kann. In unseren Daten zeigte sich die Urinclearance als wesentlicher Eliminations-Mechanismus für DKK-3. In Zusammenschau kann damit die DKK-3-Bestimmung im Urin für die Einschätzung des tubulären Schadens auch bei Patienten unter Peritonealdialyse ein möglicher Marker sein. Eine Expression von DKK-3 in peritonealen Zellen, bzw. die fortschreitende peritoneale Fibrose scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen. Ggf. könnten bei entsprechend objektivierbaren Serumkonzentrationen aber auch fehlende Transportmechanismen, elektrische Ladung, das Molekulargewicht oder eine hohe Protein- bzw. Albuminbindung für eine geringere peritoneale Permeabilität und damit die geringe peritoneale Konzentration verantwortlich sein. Allerdings zeigen unsere Daten auch einen positiven linearen Zusammenhang von absoluter und relativer DKK-3-Konzentration im Dialysat mit den Konzentrationen in Urin und Serum, sodass zumindest von einem geringen transperitonealem Shift ausgegangen werden kann. Die hier zugrundeliegenden molekularen Transportmechanismen sind nicht bekannt. Die Bestimmung von DKK-3 im Dialysat eignet sich damit nicht als alternativer Biomarker zur Messung im Urin.

Im Vergleich der PD-Modalitäten unterschieden sich die DKK-3-Konzentrationen in Serum und Urin kaum zwischen CAPD und CCPD. Es ergab sich zudem kein Unterschied in der täglichen Entfernung von peritonealen DKK-3. Wir fanden jedoch signifikant höhere absolute Konzentrationen von DKK-3 im Dialysat bei PD-Patienten unter CAPD als bei CCPD bei vergleichbarer DKK-3-Kreatinin-Ratio. Bei der Analyse der DKK-3-Kreatinin-Ratio ergab sich für CAPD-Patienten ein positiver linearer Zusammenhang mit dem Dialysatvolumen, welchen wir bei CCPD-Patienten nicht fanden. Hieraus lässt sich eine gewisse Akkumulation von DKK-3 bei höheren Dialysatvolumina von mit CAPD behandelten Patienten ableiten. In Summe könnten sich die Unterschiede über unterschiedliche Standzeiten und Behandlungsvolumina ergeben, welche so als peritoneal irritierendes Agens verstanden werden können. In der Regel liegen die Behandlungsvolumina von CCPD über denen bei CAPD (in unserer Arbeit signifikant

höher für CCPD mit $12 \pm 0,9l$ gegenüber CAPD $9 \pm 0,3l$, $p=0,0045$), was vorangegangenen Arbeiten entspricht (Eloot et al., 2015). Ob es auch durch veränderte peritoneale Eigenschaften, alterierte molekulare Transportmechanismen oder Adhäsionsverhalten zu unterschiedlichen DKK-3-Konzentrationen kommt ist noch unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Vorausgegangene Arbeiten zeigen, dass auch das Molekulargewicht zu unterschiedlichem Clearing-Verhalten zwischen CCPD und CAPD beitragen kann (Steubl et al., 2016). Dabei ist anzunehmen, dass die peritoneale Clearance mit zunehmendem Molekulargewicht abnimmt (Montini et al., 2002).

Ein Zusammenhang zwischen der DKK-3-Ausscheidung im Urin und dem jährlichen Rückgang der PD-Dialysequalität gemessen am Kt/V konnte nachgewiesen werden (Torigoe et al., 2021). Gleiches gilt auch für den Rückgang der eGFR bei nicht-dialysepflichtigen Patienten mit CKD. Hier ergibt sich eine positive Korrelation aus der DKK-3-Kreatinin-Ratio im Urin und dem eGFR-Verlust über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (Zewinger et al. 2018). Zwar zeigten sich in unserer longitudinalen Analyse reproduzierbare Werte und Clearances für DKK-3 in allen untersuchten Kompartimenten, eine Aussage bezüglich des Progressionsrisikos beziehungsweise der Restnierenfunktion hieraus zu treffen ist aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes allerdings nicht möglich und bedarf weiterer Untersuchungen.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt unter anderem über Elektrolyt-, Volumen- und konsekutive Blutdruckregulation in der Pathogenese und Progression der CKD eine zentrale, multikausale Rolle und trägt durch Vasokonstriktion in postglomerulären Arteriolen mit folgend erhöhten hydrostatischen Druck auch auf glomerulärer Ebene zur Nierenschädigung bei (Remuzzi et al., 2005). Gleichzeitig stellen Angiotensin-II und Aldosteron als Effektorhormone proinflammatorische Zytokine dar, welche unter anderem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und transforming-growth-factor- β vermittelt mit glomerulärer und interstitieller Fibrose assoziiert sind (Nessim et al., 2010; Suzuki, 2003). Die RASi ist daher etablierter Bestandteil der Nephroprotektion und konnte bei PD-Patienten zeigen, dass hierdurch die Restnierenfunktion, gemessen an der restlichen GFR besser erhalten werden kann (Phatthanasobhon et al., 2019). In unserer Arbeit zeigten sich signifikant geringere Urinkonzentrationen von DKK3 im mit RASi behandeltem Kollektiv. Dies kann einerseits über postglomeruläre Vasodilatation und

damit modulierte glomeruläre Hämodynamik erklärt werden, andererseits sind im Langzeitverlauf der CKD auch die Verlangsamung oder gar Reduktion renaler fibrotischer Prozesse durch geringere Angiotensin-II-Wirkung, bzw. die ACE-Hemmung denkbar (Gross et al., 2004; Srivastava et al., 2020). In unserer Arbeit konnten wir zudem eine niedrigere DKK-3-Kreatinin-Ratio im Urin nachweisen. Die Ergebnisse zeigen vergleichbare Tendenzen unabhängig von der Art der RASi. In Zusammenschau zeigen in unseren Ergebnissen auch PD-Patienten ein Ansprechen auf den Einsatz einer RASi im Hinblick auf eine reduzierte DKK-3-Konzentration im Urin.

DKK-3 wird in Fibroblasten verschiedener Organe synthetisiert und findet sich sowohl in epithelialen Tubuluszellen, in der (Herz-) Muskulatur und auch in spezialisierten zentralvenösen Zellen (Science for Life Laboratory: Human protein atlas, 2024). Diesbezüglich könnten Unterschiede in der renalen Ausscheidung auch in unterschiedlicher Proteinbiosynthese begründet sein. Eine koronare Herzerkrankung fand sich bei lediglich 4/29 unserer Patienten, zentralnervöse Erkrankungen wurden nicht gesondert erfasst. In der Serumkonzentration von DKK-3 fanden wir keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen mit und ohne RASi, was gegen die Annahme einer RASi-modulierten DKK-3-Expression in verschiedenen Organen spricht. Allerdings könnte vor allem bei Patienten mit kardiorenalem Syndrom die besser konservierte Herzleistung, oder durch RASi positiv beeinflusste Remodelling-Prozesse ebenfalls zu einer renalen Entlastung und reduziertem tubulären Stress mit konsekutiv geringeren DKK-3-Konzentrationen im Urin beitragen.

RAS-vermittelte Veränderungen peritonealer Transporteigenschaften und deren Modulation durch RASi sind auf molekularer Ebene noch nicht verstanden und bedürfen weiterer experimenteller Studien. Aus pathomechanistischen Überlegungen könnte der Einsatz von RASi die im Zusammenhang mit niedrigem pH, hyperosmolaren Glucose- oder Laktatkonzentrationen und Dialysat-Abbauprodukten stehende peritoneale Neoangiogenese, Fibrose und damit verbundenem Filtrations-, bzw. Verfahrensversagen positiv beeinflussen (Nessim et al., 2010). Die peritoneale Elimination von DKK-3 war insgesamt gering und ergab allenfalls einen nicht signifikanten Trend zu Gunsten einer geringeren Konzentration von DKK-3 in Peritonealdialysat und Serum unter mit RASi behandelten Patienten. Ggf. ist der Einfluss der peritonealen auf die Gesamtclearance

von DKK-3 zu gering, als dass hier ein signifikanter Unterschied unter RASi zu detektieren wäre.

Ob DKK-3 auch ein Prognosemarker für den Erhalt der Restnierenfunktion bei PD ist muss sich in weiteren prospektiven Studien herausstellen.

Die Limitationen unserer Arbeit sehen wir in den geringen Fallzahlen und der damit bedingt reduzierten Verallgemeinbarkeit, dem kurzen Beobachtungszeitraum sowie der monozentrisch eingeschränkten externen Validität. Die serielle Probengewinnung im Abstand von einigen Wochen kann zur Detektion chronischer Prozesse zu kurz sein, sodass hier umfassendere longitudinale Analysen nötig sind. Darüberhinaus zeigten sich die zugrundeliegenden renalen Erkrankungen sehr heterogen, bzw. teilweise unzureichend diagnostiziert, hierunter fallen über die Hälfte der eingeschlossenen Probanden. Subgruppenanalysen können daher nicht erfolgen. Gerade die Basischarakteristika des Probandenkollektivs wurden größtenteils retrospektiv erhoben. Auch lassen sich präanalytische Fehler bei der Probengewinnung durch fehlerhafte Anwendung der APD-Geräte, bzw. unzureichende CAPD-Modalitäten durch die Patienten selbst nicht ausschließen. Eine Befragung der Patienten bezüglich Ergebnis-modifizierender Ereignisse wie latenter Harnwegsinfekte oder rezenter Änderungen der Medikation erfolgte nicht.

1.5. Zusammenfassung

In der Allgemeinbevölkerung findet sich eine hohe und unter anderem demografisch bedingt steigende Prävalenz für chronische Nierenerkrankungen, welche bei Terminalisierung die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie nach sich ziehen können. Etablierte Verfahren sind hier neben der Nierentransplantation auch die Dialysebehandlungen mittels HD und PD. Bezüglich des individuellen Progressionsrisikos bei CKD sind verschiedene Markerproteine bereits etabliert und deren serielle Messungen aktuell gängige Praxis. Allerdings besteht eine große interindividuelle Variabilität der Verläufe und daher ein anhaltendes Interesse an präziseren Parametern, um das individuelle Progressionsrisiko besser abschätzen zu können. In unserer Studie konnten wir erstmalig Daten zur Markerkinetik für DKK-3 in den Kompartimenten Serum, Urin und Dialysat in einem Kollektiv von 29 ambulanten Peritonealdialysepatienten erheben. DKK-3 ist dabei ein stressinduziertes Glykoprotein der DKK-Familie, welches über die Modulation des canonischen Wnt/ β -catenin Signalweg mit renalen Fibrosierungsprozessen assoziiert ist und bisher vor allem über die Messung der DKK-3-Kreatinin-Ratio im Urin diagnostische Bedeutung im Rahmen der akuten Nierenschädigung zeigte. Unserer Studie zeigt erstmals, dass die peritoneale Ausscheidung von DKK-3 bei PD-Patienten eine untergeordnete Rolle spielt. Dennoch gelangen uns auch in diesem Kollektiv von PD-Patienten reproduzierbare Messungen von DKK-3 in den genannten Kompartimenten, welche sich in longitudinalen Analysen stabil zeigten. Dabei ergab sich eine positive lineare Korrelation zwischen den Konzentrationen in Urin, Dialysat und Serum. Insg. fanden sich höhere DKK-3 Werte bei Patienten unter CAPD, unabhängig vom Transportertyp. Die DKK-3-Kreatinin-Ratio korrelierte hierbei signifikant mit dem Dialysatvolumen der CAPD, aber nicht der CCPD. Hier sind auch PD-Dialysemodalitäten wie die Verweildauer kausal in Betracht zu ziehen. Ergänzend fanden wir eine niedrigere DKK-3-Konzentration bei Patienten unter RASi in allen Kompartimenten mit Signifikanz für die Bestimmung im Urin, sodass auch bei dialysepflichtigen Patienten unter PD von einem Benefit der RAS-Blockade ausgegangen werden kann. Um die Wertigkeit von DKK-3 als Prognosemarker zu beurteilen sind weitere, prospektive Studien nötig.

1.6. Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

American Society of Nephrology, 2024: Abstract SA-PO666 Boeckhaus J, Gross O. Urinary DKK-3 as a Novel Biomarker for Kidney function decline in Children with Alport Syndrome. Pfad: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2024/program-abstract.aspx?controlId=4124956> (Zugriffsdatum: 11.11.2024)

Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN. The Synergistic Relationship Between Estimated GFR and Microalbuminuria in Predicting Long-term Progression to ESRD or Death in Patients With Diabetes: Results From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2013; 61(4): S12–S23

Balasubramanian G, McKitty K, Fan SLS. Comparing automated peritoneal dialysis with continuous ambulatory peritoneal dialysis: survival and quality of life differences?. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1702–1708

Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, Wainstein M, Johnson DW. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18(6): 378–395.

Bienaimé F, Muorah M, Metzger M, ..., Haymann JP. Combining robust urine biomarkers to assess chronic kidney disease progression. *EBioMedicine* 2023; 93: 104635

Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, ..., Vos T. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Glob Health* 2020; 395(10225): 709–733.

Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 595–605.

Caffo M, Casili G, Caruso G, Barresi V, Campolo M, Paterniti I, Minutoli L, Ius T, Esposito E. DKK3 Expression in Glioblastoma: Correlations with Biomolecular Markers, *Int J Mol Sci* 2024; 25(7): 4091

Christensen EI, Verroust PJ, Nielsen R. Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *PFLUG ARCH EUR J PHY* 2009; 458(6): 1039–1048

Eckardt KU, Binet I, De Groot K, ..., Winkelmayr WC. Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenkrankheiten – Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose. *Dtsch Med Wschr* 2022; 147(21): 1398–1406

Ehleiter H, Miranda J, Boes D, Scheidt U, von Vietinghoff S, Schwab S. Peritoneal and renal DKK3 clearance in peritoneal dialysis. *BMC Nephrol* 2024; 25(1):268

Eloot S, Vanholder R, Dequidt C, Van Biesen W. Removal of Different Classes of Uremic Toxins in APD vs CAPD: A Randomized Cross-Over Study. *Perit Dial Int* 2015; 35(4): 436–442

Federico G, Meister M, Mathow D., ..., Gröne HJ. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight* 2016; 1(1): e84916

Francis A, Harhay MN, Ong ACM, ..., Jha V. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024; 20(7): 473–485

Fujii M, Katase N, Lefeuvre M, Gunduz M, Buery RR, Tamamura R, Tsujigiwa H, Nagatsuka H. Dickkopf (Dkk)-3 and β -catenin expressions increased in the transition from normal oral mucosal to oral squamous cell carcinoma. *J Mol Histol* 2011; 42(6): 499–504.

Gburek J, Konopska B., Gołab K. Renal Handling of Albumin—From Early Findings to Current Concepts. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5809

Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28(3): 526–534

Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, Smyth N, Weber M. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(7): 1716–1723

Grossekettler L, Schmack B, Meyer K, ..., Schwenger V. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019; 6(2): 271–279

Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Das Gesundheitswesen* 2021; 83(10): 818–828

Han MH, Min KW, Noh YK, ..., Kwon MJ. High DKK3 expression related to immunosuppression was associated with poor prognosis in glioblastoma: machine learning approach. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71(12): 3013–3027

He S, Tang S. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers. *Biomed Pharmacother* 2020; 132: 110851

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765

Horton JK, Davies M, Topley N, Thomas D, Williams JD. Activation of the inflammatory response of neutrophils by Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int* 1990; 37(2): 717–726

Hu J, Zhou Y, Huang H, Kuai Y, Chen J, Bai Z, Li X, Li Y. Prediction of urinary dickkopf-3 for AKI, sepsis-associated AKI, and PICU mortality in children. *Pediatr Res* 2023; 93(6): 1651–1658

Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019; 96(5): 1048–1050

Jansen MAM, Hart AAM, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62(3): 1046–1053

Johnson DW, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Bannister KM, Badve SV. Superior survival of high transporters treated with automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6): 1973–1979

Ludwig J, Federico G, Prokosch S, Küblbeck G, Schmitt S, Klevenz A, Gröne HJ, Nitschke L, Arnold B. Dickkopf-3 Acts as a Modulator of B Cell Fate and Function. *J Immunol* 2015; 194(6): 2624–2634

Mao B, Wu W, Davidson G, ..., Niehrs C. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/b-catenin signalling. *Nature* 2002; 417(6889): 664-667

McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR. Relationship between Dialysis Modality and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 155–163

Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT, NECOSAD Study Group. Similar Survival on Automated Peritoneal Dialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis in a Large Prospective Cohort', *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5): 943–949.

Mohammadpour H, Pourfathollah AA, Nikougoftar Zarif M, Khalili S. Key role of Dkk3 protein in inhibition of cancer cell proliferation: An in silico identification. *J Theor Biol* 2016; 393: 98–104

Montini G, Amici G, Milan S, ..., Zacchello G. Middle molecule and small protein removal in children on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002; 61(3): 1153–1159

Moor V, Wagner R, Sayer M, Petsch M, Rueb S, Häring HU., Heyne N, Artunc F. Routine Monitoring of Sodium and Phosphorus Removal in Peritoneal Dialysis (PD) Patients Treated with Continuous Ambulatory PD (CAPD), Automated PD (APD) or Combined CAPD+APD. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(2): 257–266

Mourtada J, Thibaudeau C, Wasylyk B, Jung AC. The Multifaceted Role of Human Dickkopf-3 (DKK-3) in Development, Immune Modulation and Cancer. *Cells* 2023; 13(1): 75

Nakamura T, Nakamura T, Matsumoto K. The functions and possible significance of Kremen as the gatekeeper of Wnt signalling in development and pathology. *J Cell Mol Med* 2008; 12(2): 391–408

Nessim SJ, Perl J, Bargman JM. The renin–angiotensin–aldosterone system in peritoneal dialysis: is what is good for the kidney also good for the peritoneum?. *Kidney Int* 2010; 78(1): 23–28

Niehrs, C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 2016; 25(57): 7469–7481

Noordzij M, Jager KJ. Survival comparisons between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(9): 3385–3387

Paniagua RN, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. 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

Pecoits-Filho R, Okpechi IG, Donner JA, ..., Johnson DW. Capturing and monitoring global differences in untreated and treated end-stage kidney disease, kidney replacement therapy modality, and outcomes. *Kidney Int Suppl* 2020; 10(1): e3–e9

Phatthanasobhon S, Nochaiwong S, Thavorn K, Noppakun K, Panyathong S, Suteeka Y, Hutton B, Sood MM, Knoll GA, Ruengorn C. Effectiveness of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Residual Kidney Function and Peritoneal Membrane Function in Peritoneal Dialysis Patients: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 19582.

Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: S57–S65

Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontán M, Garcíea-Naveiro R, Villaverde P, Peteiro J. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal, and renal function in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 132–145

Roy J, Shou H, Xie D, ..., Feldman HI, on behalf of the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Statistical Methods for Cohort Studies of CKD: Prediction Modeling. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(6): 1010–1017

Science for Life Laboratory, 2024: DKK3 – Protein summary. Primärpublikation: Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, ..., Pontén F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347(6220): 1260419. Pfad: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000050165-DKK3> (Zugriffsdatum: 11.11.2024)

Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, ..., Zewinger S. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet Glob Health* 2019; 394(10197): 488–496

Song J, Chen Y, Chen Y, Qiu M, Xiang W, Ke B, Fang X. DKK3 promotes renal fibrosis by increasing MFF-mediated mitochondrial dysfunction in Wnt/ β -catenin pathway-dependent manner. *Ren Fail* 2024; 46(1): 2343817

Speer T, Schunk SJ, Sarakpi T, ..., Schaefer, F. Urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children with chronic kidney disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7(6): 405–414

Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs. *Genes* 2020; 11(2): 211

Steubl D, Roos M, Hettwer S, Angermann S, Wen M, Schmaderer C, Lupp P, Heemann U, Renders L. Comparison of Peritoneal Low-Molecular-Weight-Protein-Removal in CCPD and CAPD Patients Based on C-Terminal Agrin Fragment Clearance. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41(2): 175–185

Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, ..., Levin A. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105(4): S117–S314

Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6): 1056–1064

Suzuki Y. Angiotensin II, the immune system and renal diseases: another road for RAS?', *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1423–1426

Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (Necosad)-2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1293–1302

Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(4): F697–F701

Torigoe K, Muta K, Tsuji K, Yamashita A, Torigoe M, Abe S, Ota Y, Mukae H, Nishino T. Association of Urinary Dickkopf-3 with Residual Renal Function Decline in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Medicina* 2021; 57(6): 631

Valkenburg KC, Graveel CR, Zylstra-Diegel CR, Zhong Z, Williams BO. Wnt/ β -catenin Signaling in Normal and Cancer Stem Cells. *Cancers* 2011; 3(2): 2050–2079

Wang AYM, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1726–1732

Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM. Technique Failure in Peritoneal Dialysis and Its Impact on Patient Survival. *Perit Dial Int* 1997; 17(4): 360–364

Xu Y, Nowrangi D, Liang H, Wang T, Yu L, Lu T, Lu Z, Zhang JH, Luo B, Tang J. DKK3 attenuates JNK and AP-1 induced inflammation via Kremen-1 and DVL-1 in mice following intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation* 2020; 17(1): 130

Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, ..., Speer T. Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(11): 2722–2733

Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 165

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Ehleiter H, Miranda J, Boes D, Scheidt U, von Vietinghoff S, Schwab S. Peritoneal and renal DKK3 clearance in peritoneal dialysis. BMC Nephrol 2024; 5(1):268.

<https://doi.org/10.1186/s12882-024-03715-7>

3 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meiner Betreuerin, Fr. Prof. Dr. v. Vietinghoff. Ihre fachliche Expertise ist bewundernswert und der wissenschaftliche Input war ein Hauptgrund für das Gelingen der Arbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Schwab bedanken, der von Konzeption, über die Umsetzung, bis hin zur Abgabe ebenfalls wertvollen Einfluss auf diese Veröffentlichung hatte und mich durchgehend freundschaftlich unterstützte. Auch wäre die Durchführung dieser Studie ohne das Vertrauen der Studienteilnehmer, die Mühen der Arbeitsgruppe von Fr. Miranda und den Mitarbeitenden des KfH Venusberg nicht möglich gewesen. Ihnen gegenüber möchte ich meine große Wertschätzung ausdrücken.

Die tiefste Dankbarkeit gehört meiner Familie. Meine Schwestern und meine Mutter haben mir in allen Phasen Zuversicht und Mut gegeben. Sie waren eine beständige Quelle der Motivation und gleichzeitig ein liebevoller Ort der Sicherheit und Ruhe. In besonderer Weise möchte ich meinem Vater danken, der für mich nicht nur stets stille Inspiration, sondern mit seiner Empathie und bedingungslosen Liebe die treibende Kraft für diese Schrift war. In dankbarer Erinnerung ist ihm diese Arbeit gewidmet.

Abschließend möchte ich mich für das unerschöpfliche Verständnis und den grenzenlosen Rückhalt meiner kleinen Familie bedanken. Eure Unterstützung hat mich von Anfang an begleitet und über schwierige Zeiten getragen. Hierfür bin ich unendlich dankbar.