

Lehrstuhl für Translationale Kardio-Renale Medizin

Universität des Saarlandes

Homburg/Saar

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Thimoteus Speer

**Dickkopf-3 (DKK3) als Marker einer
progredienten Nierenschädigung bei Kindern mit
chronischer Nierenerkrankung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Ludger Thomas Gereon Arnold

geboren am 28.07.1999 in Troisdorf

1.	Abbildungsverzeichnis.....	6
2.	Tabellenverzeichnis.....	7
3.	Abkürzungsverzeichnis	9
4.	Zusammenfassung.....	12
5.	Abstract.....	13
6.	Einleitung.....	14
6.1	Chronische Nierenerkrankung.....	14
6.1.1	Definition der chronischen Nierenerkrankung.....	14
6.1.2	Ursachen und Zukunft der CKD im Erwachsenenalter.....	14
6.1.3	Epidemiologie der CKD im Kindesalter	15
6.1.4	Bestimmung der Nierenfunktion im Kindesalter	19
6.1.5	Ursachen der CKD im Kindesalter.....	20
6.1.6	Prognose der CKD im Kindesalter.....	21
6.2	Wnt/ β -Catenin Signaling und Dickkopf-Proteinfamilie	22
6.2.1	Kanonisches Wnt/ β -catenin-Signaling und Rolle bei der Fibroseentstehung.....	22
6.2.2	Dickkopf-Protein Familie.....	25
6.2.3	Dickkopf-3 bei Nierenerkrankungen.....	25
6.3	Fragestellung der Arbeit.....	26
7.	Methodik.....	27
7.1	Klinische Studien	27
7.1.1	ESCAPE-Studie	27
7.1.2	4C Studie.....	29
7.2	Klinisch-chemische Analysen	31
7.2.1	Kreatinin in Blut und Urin	31
7.2.2	Bestimmung der eGFR.....	31
7.2.3	Bestimmung von DKK3 im Urin	31
7.3	Statistische Analysen.....	33
8.	Ergebnisse.....	35
8.1	uDKK3 und intensivierte Blutdruckeinstellung in der ESCAPE Studie... 35	
8.1.1	Baseline Charakteristika.....	35
8.1.2	uDKK3, intensivierte Blutdruckeinstellung und kombiniert renaler Endpunkt.....	36
8.1.3	uDKK3, intensivierte Blutdruckeinstellung und Nierenersatztherapie.....	37

8.2	uDKK3, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) Inhibition und Änderung der eGFR.....	38
8.2.1	Übersicht der 4C-Studie.....	38
8.2.2	Zusammenhang zwischen RAAS-Inhibition und Änderung der eGFR.....	40
8.2.3	Zusammenhang zwischen RAAS Inhibition und uDKK3 Konzentration	42
8.3	Zusammenhang zwischen uDKK3 und der kurzfristigen Änderung der eGFR.....	43
8.3.1	Übersicht ESCAPE Studie	43
8.3.2	Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR	44
8.3.3	Zusammenhang zwischen logDKK3 und der prozentualen Änderung der eGFR	47
8.3.4	Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$	50
8.4	Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung	52
8.5	Subgruppenanalysen des Zusammenhangs zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR.....	54
8.5.1	Geschlecht.....	54
8.5.2	Hypertonie.....	55
8.5.3	Albuminurie	55
8.5.4	Alter.....	57
8.5.5	BMI SDS	58
8.5.6	Baseline eGFR	59
8.5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen-Analysen	60
9.	Diskussion	62
9.1	Rolle des Wnt/ β -catenin Signalweges bei der Nierenfibrose.....	62
9.1.1	Rolle von DKK3 bei Nierenschädigung	63
9.2	Biomarker bei Kindern mit CKD	64
9.3	DKK3 als Biomarker der CKD-Progression.....	64
9.4	Andere Biomarker der CKD Progression bei Kindern.....	66
9.4.1	Biomarker einer tubulointerstitiellen Schädigung.....	66
9.4.2	Biomarker von tubulointerstitieller Fibrose	68
9.4.3	Biomarker von Entzündungsreaktionen.....	70
9.5	Zusammenfassende Bewertung der verfügbaren Marker.....	72
9.6	Hypertonie bei Kindern mit CKD	75

9.7	Interaktion zwischen RAAS und Wnt/ β -catenin Signalweg.....	77
9.8	Limitationen der Studie.....	78
9.9	Ausblick	79
10.	Publikation.....	81
11.	Danksagung	82
12.	Literaturverzeichnis	83

Vorbemerkung:

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden in Form einer Originalarbeit publiziert (Speer et al. Lancet Child and Adolescent Health 2023). Bei der Durchführung der Arbeit und bei der Auswertung der Daten wurde ich von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Thimoteus Speer betreut. Der Text und die Abbildungen dieser Dissertationsschrift sind daher in weiten Teilen eine deutsche Reproduktion der Originalarbeiten.

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit das generische Maskulinum verwendet. Hierbei handelt es sich um keine Präferenz. Alle Geschlechter sind hiermit gemeint.

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kanonisches Wnt/ β -catenin-Signaling in Abwesenheit und in Anwesenheit des WNT Liganden und Inhibition durch die DKK Proteine.	24
Abbildung 2: Renales Event-freies Überleben der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.	37
Abbildung 3: Nierenersatztherapie (KRT)-freies Überleben der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.....	38
Abbildung 4: Übersicht 4C Studie	38
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Therapie mit ACEi und/oder ARB und der Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der uDKK3 Konzentration bei Patienten der 4C Studie.	41
Abbildung 6: uDKK3-Konzentrationen in Bezug auf eine Therapie mit ACEi und/oder ARB.....	43
Abbildung 7: Übersicht ESCAPE Studie.....	43
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) bei den Patienten der ESCAPE und 4C Studie.	47
Abbildung 9: Restricted Cubic Spline Plots des Zusammenhanges zwischen uDKK3 und der halbjährlichen Änderung der eGFR in der ESCAPE und 4C Studie.....	49
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der renalen Grunderkrankungen der Patienten der ESCAPE Studie.	53
Abbildung 11: Subgruppen-Analysen des Zusammenhanges zwischen uDKK3 und dem halbjährlichen Rückgang der eGFR.	60

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung und Prognose der CKD nach KDIGO.	14
Tabelle 2: Inzidenz der KRT bei Kindern pro Millionen der altersbezogenen Gruppe in verschiedenen Ländern weltweit.	16
Tabelle 3 Inzidenz der CKD bei Kindern pro Millionen in der altersbezogenen Gruppe in verschiedenen Regionen weltweit.	16
Tabelle 4: Inzidenz der CKD nach Geschlecht (Verhältnis männlich zu weiblich).	16
Tabelle 5: Inzidenz nach Alter (Erstvorstellung mit CKD beim Arzt)	18
Tabelle 6: 2012 CKD-EPI: Kreatinin-Cystatin C-Formel zur eGFR Berechnung.	19
Tabelle 7 Arbeitsschritte bei einem Sandwich-ELISA.	32
Tabelle 8: Baseline Charakteristika der ESCAPE Studie aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration.	35
Tabelle 9: Cox-Regression für den Zusammenhang zwischen randomisierter Therapie (konventioneller und intensivierter Bluthochdruckeinstellung) und dem kombinierten renalen Endpunkt der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.	36
Tabelle 10: Cox-Regression für den Zusammenhang zwischen Behandlung und des Risikos einer Nierenersatztherapie (KRT) der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.....	37
Tabelle 11: Baseline Charakteristika der 4C Studie am Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration.....	39
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten nach Therapie mit ACEi und/oder ARB bei den Teilnehmern der 4C Studie.	40
Tabelle 13: Least Square Means von uDKK3 in Abhängigkeit von der Behandlung mit einem ACEi und/oder einem ARB bei den Patienten der 4C Studie.....	42
Tabelle 14: Baseline Charakteristika der ESCAPE Studie am Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration (sechs Monate vor Beginn der Randomisierung).	44
Tabelle 15: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.	44
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.	45
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bestimmt bei den Patienten der 4C Studie.....	46
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.....	47

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der prozentualen Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.	48
Tabelle 20: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.	48
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen dem log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.....	48
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.....	49
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.	50
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.....	51
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen dem uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der renalen Grunderkrankung bei den Patienten der ESCAPE Studie.	52
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Geschlechtes der Patienten der 4C Studie.....	54
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Hypertonie der Patienten der 4C Studie.	55
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit der Baseline Albuminurie bei den Patienten der 4C Studie.....	55
Tabelle 29: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Alters bei den Patienten der 4C Studie.	57
Tabelle 30: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des BMI SDS der Patienten der 4C Studie ermittelt durch Benutzung von generalisierten Schätzgleichungen.	58
Tabelle 31: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit zur Baseline eGFR bei den Patienten der 4C Studie.	59

3. Abkürzungsverzeichnis

4C	The Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study
AASK	African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ACE-Inhibitoren	Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren
ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
AER	Albuminausscheidungsrate
AKI	Acute Kidney Injury
APC	Adenomatous-Polyposis Protein
ApoL1	Apolipoprotein L1
ARB	Angiotensin II Rezeptorblocker
BMI	Body Mass Index
BMP7	Bone morphogenetic protein-7
CAKUT	Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract
CCL5	CC-Chemokin Ligand 5
CI	Konfidenzintervall
CK-1	Casein Kinase-1
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study
CRF	Chronic Renal Failure
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
DASH-Diät	Dietary Approach to Stop Hypertension
D-HUS	Durchfall negatives hämolytisches-urämisches Syndrom
DKK	Dickkopf
uDKK3	Urin Dickkopf-3
DVL	Dishevelled Protein
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESCAPE	Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients
ESKD	End-Stage Kidney Disease
FDA	Amerikanische Arzneimittelbehörde
FSGS	Fokal-segmentale glomeruläre Sklerose
FZD	Frizzled Protein
GEE	General Estimating Equation
GFR	Glomerular Filtration Rate
GSK3β	Glykogen Synthase Kinase 3β

HR	Hazard Ratio
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1	Urinary Kidney Injury Molecule-1
KRM	Kremen
KRT	Kidney Replacement Therapy
LEF	Lymphoid Enhancer Factor
LRP	Lipoprotein Receptor-Related Protein
MAP	Mean Arterial Pressure
MCD	Minimal Change Disease
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMP2	Metalloproteinase 2
NNT	Number Needed to Treat
NRI	Net Reclassification Improvement
OP	Operation
OP-1	Osteogenic protein-1
OR	Odds Ratio
P	Phosphat
PIIINP	Urinary Procollagen III N-terminal Propeptide
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rpm	rounds per minute
SDS	Score für Standardabweichung
SCysC	Serum Cystatin C
SKr	Serum Kreatinin
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
suPAR	Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor
TCF	T Cell Factor
TGF- β_1	Blood Transforming Growth Faktor β_1
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	Blood Tumor Necrosis Factor Receptor
uEGF	Urinary Epidermal Growth Factor
uNAGL	Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
uPAR	Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

USRDS	United States Renal Data System
UO	Unilaterale Ureterobstruktion
VA NEPHRON-D Study	Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WIF1	Wnt inhibierender Faktor 1
WLS	Wntless
Wnt	Wingless-related integration site

4. Zusammenfassung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist eine progredient verlaufende Einschränkung der Nierenfunktion und hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebenserwartung und -qualität der Patienten. Insbesondere bei Kindern mit CKD sollte eine Verhinderung oder Verlangsamung der Progression der Erkrankung erzielt werden. Das Protein Dickkopf3 (DKK3) wurde bereits als Stressmarker der Nierenfunktion im Zuge einer akuten Nierenfunktionseinschränkung (AKI) oder einer CKD bei erwachsenen Patienten identifiziert. Des Weiteren ist es präoperativ möglich, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative Nierenfunktionseinschränkung zu identifizieren und diese gezielt protektiv zu behandeln. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Identifikation von Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion anhand von uDKK3 durchgeführt werden kann und ob diese Kinder von einer intensivierten Blutdrucktherapie profitieren.

Es wurde DKK3 im Urin von Kindern mit CKD der multizentrischen prospektiven ESCAPE und 4C Studie quantifiziert. Mit Hilfe des Patientenkollektivs der ESCAPE Studie haben wir untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der uDKK3 Konzentration und dem Erreichen des primären Endpunktes (Reduktion der eGFR um 50 %, Progression der ESKD oder Beginn einer Nierenersatztherapie) unter intensiver Blutdruckeinstellung besteht. Außerdem haben wir am Patientenkollektiv der 4C-Studie untersucht, ob sich eine Inhibition des RAAS auf die uDKK3 Konzentrationen auswirkt. Anhand der Patienten beider Studien haben wir analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem kurzfristigen Rückgang der eGFR besteht.

Insgesamt wurden aus beiden Studien zusammen 659 Kinder in die Analyse aufgenommen (231 aus der ESCAPE und 428 aus der 4C). Anhand von 1173 halbjährlichen Blöcken in der 4C Studie und 2762 halbjährlichen Blöcken in der ESCAPE Studie konnten wir nachweisen, dass Kinder mit uDKK3 Konzentration von >1689 pg/mg Kreatinin innerhalb eines halben Jahres einen signifikanten Abfall der eGFR aufweisen. Dieser Zusammenhang konnte unabhängig von Grunderkrankung, Baseline-eGFR, Geschlecht, Alter, BMI oder Albuminurie nachgewiesen werden. In ESCAPE konnten wir zeigen, dass nur Kinder mit uDKK3-Konzentrationen >1689 pg/mg Kreatinin von einer intensivierten Blutdruckeinstellung profitieren, welche mit einem signifikant geringeren Risiko für das Erreichen des kombinierten renalen Endpunktes und der Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie assoziiert war. Darüber war eine RAAS-Inhibition in der 4C Studie mit signifikant niedrigeren uDKK3 nach einem halben Jahr assoziiert.

Zusammenfassend konnten wir nachweisen, dass uDKK3 bei Kindern mit CKD dazu benutzt werden kann, jene zu identifizieren die von einer nephroprotektiven Behandlung, beispielsweise einer intensivierten Blutdruckeinstellung, profitieren. Zudem erlaubt es die Bestimmung von uDKK3 Kinder zu identifizieren, die ein deutlich erhöhtes Progressionsrisiko der CKD aufweisen.

5. Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by a progressive ongoing decline of the renal function which has an essential impact on the life expectancy and quality of the patients. Particularly in children, slowing down and prevention of further progression of CKD should be achieved. The protein DKK3 represents as a kidney stress marker in acute kidney injury (AKI) or adult patients with CKD. Furthermore, measurement of DKK3 in urine (uDKK3) allows identification of patients with a higher risk for a postoperative decline of kidney function. In this study, we examined if it is possible to identify children at high risk for declining kidney function by measurement of uDKK3 and if these children particularly benefit from an intensified blood pressure control.

uDKK3 was quantified in the urine of children with CKD enrolled in the multi-centric prospective ESCAPE and 4C studies. In patients of the ESCAPE trial, we examined the association between uDKK3 and the primary endpoint (reduction of eGFR more than 50 %, progression to ESKD or initiation of kidney replacement therapy) during intensified blood pressure control. Besides that, in 4C, we examined the effect of inhibition of the RAAS on uDKK3 concentration. Furthermore, in both cohorts, we determined the association between uDKK3 and short-time changes of eGFR.

659 children from both studies were included in the present analyses (231 from the ESCAPE and 428 from the 4C). Based on 1173 half years blocks in 4C and 2762 half year blocks in ESCAPE, we found that uDKK3 >1689 pg/mg creatinine was associated with a significant greater decline of eGFR within the next half year. This association was independent of the underlying disease, baseline eGFR, sex, age, BMI, and albuminuria. In ESCAPE, we have shown that only children with uDKK3 >1689 pg/mg creatinine benefit from an intensified blood pressure control, which resulted in a lower risk of reaching the combined renal endpoint and the need for kidney replacement therapy. Moreover, in 4C, RAAS-inhibition was associated with significant lower uDKK3 concentration after six months.

In summary, we found that uDKK3 can be used to identify in children with CKD who particularly benefit from a nephroprotective therapy such as intensified blood pressure control. Furthermore, uDKK3 represents a marker for short-term decline of kidney function in children with CKD.

6. Einleitung

6.1 Chronische Nierenerkrankung

6.1.1 Definition der chronischen Nierenerkrankung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist definiert als Abnormalität der Nierenstruktur oder Funktionseinschränkung, welche länger als drei Monate andauert und mit Komplikationen für die Gesundheit verbunden ist. Marker einer Nierenschädigung sind z.B. eine Albuminurie mit einer Albuminausscheidungsrate (AER) von ≥ 30 mg/24h, Abnormalitäten im Urinsediment, im Elektrolythaushalt oder im tubulären System. Des Weiteren zählt eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit <60 ml/min/1.73 m² als Kriterium für die Definition einer CKD (WEBSTER et al., 2017).

Die Einteilung der CKD nach KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) in verschiedene Krankheitsstadien ermöglicht eine Einschätzung für das Risiko und aktuell mögliche Komplikationen. Zusätzlich gibt sie Aufschluss über mögliche Handlungs- und Therapieempfehlungen (KDIGO, 2013). Eine Einteilung der CKD in Stadien kann anhand von zwei Kriterien erfolgen: der estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) und dem Grad der Albuminurie. Eine Übersicht dieses Zusammenhanges ist in **Tabelle 1** zusehen.

Prognose der CKD anhand der eGFR und Albuminurie-Kategorien: KDIGO 2012				Albuminurie-Kategorien		
				Beschreibung und Einteilung		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht < 30 mg/g <3 mg/mmol	Moderat erhöht 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Deutlich erhöht >300 mg/g >30mg/mmol
eGFR-Kategorien (ml/min/1.73m ²) Beschreibung und Einteilung	G1	Normal oder hoch	≥ 90			
	G2	Leicht vermindert	60-89			
	G3a	Leicht bis moderat vermindert	45-89			
	G3b	Moderat bis stark vermindert	30-44			
	G4	Deutlich vermindert	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Tabelle 1: Einteilung und Prognose der CKD nach KDIGO.

Grün: geringes Risiko; Gelb: moderat erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko (KDIGO, 2013).

CKD, Chronic Kidney Disease; GFR, Glomerular Filtration Rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Burden.

6.1.2 Ursachen und Zukunft der CKD im Erwachsenenalter

Die CKD gehört weltweit zu den 20 häufigsten Erkrankungen und war im Jahr 2019 für 1.324.378 Todesfälle (2,3%) weltweit verantwortlich (WHO, Dezember 2020). Die Inzidenz, Prävalenz, Gründe und auch Progression sind nicht nur abhängig vom Herkunftsland, sondern auch von der Ethnie und der sozialen Herkunft (MORTON et al., 2016).

Mit großem Abstand und weltweit führend in Ländern mit hohem, mittlerem und in vielen Ländern mit niedrigem Einkommen sind Diabetes mellitus und Bluthochdruck als Ursachen der CKD. Allein diese beiden Erkrankungen verursachen 60 % (Diabetes: 41,7 %, Bluthochdruck: 18,3 %) der weltweiten Fälle von CKD (XIE et al., 2018). Bis 2030 sollen diese Zahlen drastisch steigen. 2030 soll die Zahl der Diabetes-Erkrankten auf 69 % steigen und die der Patienten mit einer Hypertonie auf 60 % (KEARNEY et al., 2005; WEBSTER et al., 2017).

Weitere 19 % der an CKD erkrankten Patienten haben diese durch eine Glomerulonephritis (XIE et al., 2018). Diese immunvermittelten Erkrankungen führen durch ihre rasche Progredienz häufig schnell zur CKD.

Eine CKD kann auch einzel- oder polygenetischen Ursprungs sein. Teilweise fallen diese schon im Kindesalter auf, z.B. in Form von Abnormalitäten der ableitenden Harnwege, andere erst später, z.B. die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD). Insgesamt stellen die Patienten mit genetischen Ursachen der CKD eine kleine Gruppe der Erkrankten dar (KEARNEY et al., 2005; WEBSTER et al., 2017).

Weitere Gründe für die CKD, besonders in Asien und Afrika, sind die Benutzung von pflanzlichen Arzneimitteln und die Verschmutzung von Trinkwasser durch Schwermetalle und organische Verbindungen (z.B. Pestizide). Durch eine Infektionskrankheit hervorgerufene CKD kommt gehäuft in den Gebieten der Subsahara vor. Grund dafür sind vor allem HIV-Infektionen (je nach Land 5 – 83 %) (WEBSTER et al., 2017).

6.1.3 Epidemiologie der CKD im Kindesalter

Aussagen über die Inzidenz und Prävalenz der CKD im Kindesalter sind schwer zu treffen, da die aktuelle Datenlage schwierig ist. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Datenerfassung der CKD bei Kindern in Nord- und West-Europa, den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Australien und Neuseeland zuverlässig ist. In den Regionen Süd- und Mittelamerika, Afrika und großen Teilen des Nahen Ostens sowie Asiens ist es wahrscheinlich, dass es zu einer Untererfassung kommt. Grundlage dieser Annahme ist das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein eines Registers für Nierenersatztherapie (KRT) bei Kindern. Ausgewählte Länder und die Inzidenz der KRT sind in **Tabelle 2** gezeigt. Hinzu kommen persönliche Probleme der Patienten, die eine Erfassung von Beginn an verhindern, wie das Fehlen einer Krankenversicherung, keine ausreichenden finanziellen Mittel, fehlende Krankenversorgung im ländlichen Raum und fehlender Zugang zum urbanen Raum (HARAMBAT et al., 2012; PLOOS VAN AMSTEL et al., 2018). In **Tabelle 3** sind die Inzidenzen für eine CKD bei Kindern in verschiedenen Regionen der Welt aufgelistet. Während in Europa elf bis zwölf Fälle pro Million in der altersbezogenen Gruppe vorkommen, liegt die Inzidenz im Nahen Osten und Süd-Ost-Asien mehr als drei Mal so hoch bei 38 Fällen. Hier kommt es vermutlich aufgrund einer Konzentration der Patienten in einzelnen Zentren zu einer Verfälschung der Daten.

Inzidenz der KRT bei Kindern pro Million der altersbezogenen Gruppe

Neuseeland	18 Fälle
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	15,5
Dänemark und Schweden	10 Fälle
Westeuropa und Australien	9,5 Fälle
Uruguay und Polen	6 Fälle
Russland	< 4 Fälle

Tabelle 2: Inzidenz der KRT bei Kindern pro Millionen der altersbezogenen Gruppe in verschiedenen Ländern weltweit.

Tabelle erstellt nach Informationen aus Harambat, J., et al. *Pediatr Nephrol* 2012.

KRT, Nierenersatztherapie.

Inzidenz der CKD bei Kindern pro Millionen in der altersbezogenen Gruppe

Europa:	11-12 Fälle pro Million in der altersbezogenen Gruppe
Lateinamerika:	2,8-15,8 Fälle pro Million in der altersbezogenen Gruppe
Naher Osten und Süd-Ost-Asien:	38 Fälle pro Million in der altersbezogenen Gruppe
Afrika südlich der Subsahara:	3 Fälle pro Million in der altersbezogenen Gruppe (monozentrische Studien in Nigeria und Südafrika)

Tabelle 3 Inzidenz der CKD bei Kindern pro Millionen in der altersbezogenen Gruppe in verschiedenen Regionen weltweit.

Tabelle erstellt nach Informationen aus Harambat, J., et al. *Pediatr Nephrol* 2012 (HARAMBAT et al., 2012).

CKD, Chronic Kidney Disease.

Die Anzahl der Fälle einer kindlichen CKD sind bei Jungen im Vergleich zu Mädchen erhöht (**Tabelle 4**).

Inzidenz der CKD nach Geschlecht (Verhältnis männlich zu weiblich)

Nordamerika	1.7	(STUDIES, 2008)
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	3.6	(USRDS, 2021a)
Europa	1.3 bis 2.0	(HARAMBAT et al., 2012)

Tabelle 4: Inzidenz der CKD nach Geschlecht (Verhältnis männlich zu weiblich).

CKD, Chronic Kidney Disease.

Inzidenz nach Herkunft und Genetik

Je nach Herkunft und Ethnie unterscheidet sich die Verteilung der Krankheitsbilder sehr stark. In Nordamerika kommt die Fokal Segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bei Menschen mit afroamerikanischer Herkunft dreimal häufiger vor als bei Menschen kaukasischer Herkunft (STUDIES, 2008). Zusätzlich weisen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) Kinder

afroamerikanischer, asiatischer und spanischer Herkunft im Vergleich zu Kindern kaukasischer Herkunft häufiger eine Glomerulonephritis auf. Umgekehrt sind bei Kindern kaukasischer Herkunft vermehrt Anomalien der Niere und des Urogenitaltraktes vorhanden (USRDS, 2021a). In Australien und den umliegenden Inselstaaten kommt es nicht nur durch genetische, sondern auch durch sozioökonomische Unterschiede zu veränderten Inzidenzen. Einheimische Australier (Aborigines), Neuseeländer (Maori) und pazifische Inselbewohner weisen im Vergleich zu kaukasischen Einwanderern eine erhöhte Inzidenz für akute und chronische Nierenerkrankungen auf (WHITE et al., 2010).

Je nach Alter der Kinder unterscheidet sich die Inzidenz der CKD. Dieser Zusammenhang ist in **Tabelle 5** dargestellt. Kurz nach Geburt, innerhalb des ersten Lebensjahres, liegt die Inzidenz bei 15 % und somit mehr als zwei bis drei Mal so hoch wie in den restlichen Lebensjahren (STUDIES, 2008). Im Alter von einem bis siebzehn Jahren bleibt die Inzidenz der CKD konstant. Die hohe Inzidenz im ersten Lebensjahr im Vergleich zum späteren Lebensalter ist mit dem Auftreten von CAKUT (congenital abnormalities of the kidney and urinary tract) zu erklären. Diese Malformationen werden durch Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft und kurz nach Geburt frühzeitig erkannt und erklären die hohe Inzidenz im ersten Lebensjahr der Kinder (MURUGAPOOPATHY, GUPTA, 2020).

Inzidenz nach Alter (Erstvorstellung mit CKD beim Arzt)

Total	
Alter	%
Unter 12 Monate	15,0
12 bis 23 Monate	5,2
2 Jahre	3,8
3 Jahre	4,0
4 Jahre	3,7
5 Jahre	4,2
6 Jahre	3,8
7 Jahre	3,9
8 Jahre	4,4
9 Jahre	4,4
10 Jahre	4,4
11 Jahre	5,6
12 Jahre	5,6
13 Jahre	5,8
14 Jahre	6,5
15 Jahre	6,1
16 Jahre	5,4
17 Jahre	4,6
18 bis 20 Jahre	3,7
Nach Altersgruppen	
0 bis 1 Jahr	20,2
2 bis 5 Jahre	15,7
6 bis 12 Jahre	32,0
13 bis 17 Jahre	28,3
Älter als 17 Jahre	3,7

Tabelle 5: Inzidenz nach Alter (Erstvorstellung mit CKD beim Arzt) .

Tabelle erstellt nach Informationen aus Studies N.A.P.R.T.a.C NAPRTCS 2008 Annual Report 2008.

CKD, Chronic kidney disease.

6.1.4 Bestimmung der Nierenfunktion im Kindesalter

Essenzieller Marker und Anhaltspunkt für die Funktionsfähigkeit der Niere ist die GFR. Die GFR gibt das pro Zeit gefilterte Blut in den Glomeruli der Niere an und wird in ml/min quantifiziert. Durch das tubuläre System kommt es zu einer Aufkonzentrierung des Primärharns zum Sekundärharn und im weiteren Verlauf zur Urinproduktion. Die Filtration des Blutes durch die Glomeruli dient der Reinigung des Blutes und Ausscheidung von Abbauprodukten oder Giftstoffen wie z.B. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und einigen Medikamenten (BEHRENDTS J, 2021; KLINKE et al., 2009).

Die GFR und damit die Nierenfunktion ist von verschiedenen Parametern abhängig, unter anderem dem Filtrationsdruck, der Oberfläche der Glomeruli und der Anzahl der Glomeruli. Weitere Faktoren sind Alter, Geschlecht und Größe (BEHRENDTS J, 2021; KLINKE et al., 2009). Goldstandard für die Bestimmung der GFR stellt die Quantifizierung der Inulin-Clearance dar. Diese Methode ist allerdings in der Praxis nur eingeschränkt umsetzbar, so dass eine Abschätzung der GFR mittels entsprechender Formeln erfolgt. Diese basieren im Wesentlichen auf der Bestimmung des Serum-Kreatinins (SKr) bzw. des Serum-Cystatin C (SCysC).

Für erwachsene Patienten existieren verschiedene Formeln, um die GFR (eGFR, estimated glomerular filtration rate) zu berechnen.

Als Methode der Wahl gilt entsprechend der aktuell gültigen KDIGO Leitlinien die CKD-EPI Formel (FOUNDATION, 2002) (**Tabelle 6**).

2012 CKD-EPI: Kreatinin-Cystatin C-Formel

Geschlecht	Serum Kreatinin	Serum Cystatin C	Formel zur Berechnung der GFR
Weiblich	$\leq 0.7 \text{ mg/dl}$	$\leq 0.8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SKr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
		$> 0.8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SKr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
Weiblich	$> 0.7 \text{ mg/dl}$	$\leq 0.8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SKr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
		$> 0.8 \text{ mg/l}$	$130 \times (\text{SKr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
Männlich	$\leq 0.9 \text{ mg/dl}$	$\leq 0.8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SKr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
		$> 0.8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SKr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
Männlich	$> 0.9 \text{ mg/dl}$	$\leq 0.8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SKr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$
		$> 0.8 \text{ mg/l}$	$135 \times (\text{SKr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{SCysC}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Alter}} [\times 1.08 \text{ wenn afroamerikanisch}]$

Tabelle 6: 2012 CKD-EPI: Kreatinin-Cystatin C-Formel zur eGFR Berechnung.

Tabelle erstellt nach Informationen aus KDIGO Kidney International Supplement 3 2013.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, GRF, Glomerular Filtration Rate.

Diese Formeln lassen sich allerdings nicht auf Kinder übertragen. Innerhalb der Gruppe der Kinder stellen Patienten unter zwei Jahren eine weitere Ausnahme dar, da sich dort auch ohne das Vorhandensein von Komorbiditäten die GFR sehr stark verändert. Besonders betroffen von diesen

Veränderungen sind Kinder in den ersten Monaten nach Geburt (COULTHARD, 1985; KDIGO, 2013).

Eine Formel für die Berechnung der eGFR bei Kindern wurde erstmals 1976 durch Schwartz et al. aufgestellt. Zur Berechnung der eGFR war eine Formel ausreichend, in die die Größe und das Serum-Kreatinin eingesetzt wurden (SCHWARTZ GJ, 1976). Im Laufe der Jahrzehnte wurden weitere Marker für die Nierenfunktion identifiziert, sodass heute neben der Größe und dem Serum-Kreatinin noch weitere Parameter und mehr als eine Formel notwendig sind, um die eGFR von Kindern zu berechnen. Aktuell werden noch das Alter und Geschlecht des Kindes sowie Cystatin C zur Berechnung benötigt. Die aktuellste Kombination von Formeln zur Berechnung der eGFR bei Kindern stammt aus dem Jahr 2021 von Pierce et al (NG, PIERCE, 2021; PIERCE et al., 2021). Mit diesen Formeln kann die eGFR von Kindern im Alter zwischen 0 bis 25 Jahren berechnet werden (NG, PIERCE, 2021; PIERCE et al., 2021).

6.1.5 Ursachen der CKD im Kindesalter

Die Ursachen der CKD im Kindesalter unterscheiden sich maßgeblich von den Gründen für eine CKD im Erwachsenenalter (siehe 6.1.2, Seite 14).

Während bei den Erwachsenen Komorbiditäten wie Diabetes oder Hypertonie vorherrschen, verändern sich die Ursachen bei den Kindern je nach Alter. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten kommen bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen deutlich seltener vor. Nur 30,2 % der Kinder weisen überhaupt Komorbiditäten auf. Bei 11,5 % der Kinder mit CKD besteht ein arterieller Hypertonus und bei 6,8 % Übergewicht. Vorerkrankungen, die die kardio-renale Belastung steigern und den Gefäßstatus belasten, kommen deutlich seltener vor als bei Erwachsenen (USRDS, 2021a).

Generell ist festzuhalten, dass Anomalien der Niere und des Urogenitaltraktes circa 60 % der Ursachen einer CKD im Kindesalter darstellen. Hierzu zählen Nierenaplasie, -dysplasie und -hypoplasie, Reflux-Nephropathien, obstruktive Uropathie und polyzystische Nierenerkrankungen (GIANLUIGI ARDISSINO, 2003; STUDIES, 2008). Zusammengefasst werden diese Erkrankungen unter dem Begriff CAKUT. Bei Kindern unter einem Jahr ist der Krankheitskomplex für über 70 % der Fälle von CKD verantwortlich. Mit steigendem Lebensalter der Kinder (>12 Jahre) sinkt der Anteil auf unter 40 % (STUDIES, 2008; USRDS, 2021a).

Des Weiteren werden circa 15 % der Fälle durch glomeruläre Erkrankungen hervorgerufen. Dieser Anteil steigt mit dem Alter der Kinder immer weiter an. Während er bei Kindern unter einem Jahr noch bei 1 % liegt, steigt er auf 32 % bei Kindern älter als 12 Jahre. Es ist auffällig, dass in den USA Kinder afroamerikanischer Herkunft mehr als doppelt so häufig von glomerulären Erkrankungen wie der FSGS betroffen sind als Kinder kaukasischer Abstammung, in der Alterskategorie >12 Jahren sogar vier Mal so häufig (STUDIES, 2008).

Andere Ursachen für CKD im Kindesalter machen circa 25-30 % der Fälle aus. Diese umfassen genetisch-metabolische Ursachen wie die Oxalose oder Zystinose (STUDIES, 2008).

Zwar stellen glomeruläre Erkrankungen einen kleinen Anteil der Gründe für eine CKD dar, jedoch schreiten diese deutlich schneller voran und führen somit deutlich häufiger zu einer terminalen Niereninsuffizienz (WARADY et al., 2015). Dies zeigen auch die Daten des jährlichen Berichtes des United States Renal Data System (USRDS). Unter den Kindern, deren Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen (ESKD) fortgeschritten ist, besteht bei knapp 30 % eine glomeruläre Erkrankung (primäre Erkrankungen 21 %, sekundäre Erkrankungen 8,1 %). Somit erreichen fast doppelt so viele Kinder mit einer glomerulären Erkrankung das Stadium der ESKD (USRDS, 2021b). Obwohl Anomalien der Niere und des Urogenitaltraktes über 60 % (STUDIES, 2008) der CKD-Fälle im Kindesalter ausmachen, schreitet bei weniger als der Hälfte (29,5 %) der Kinder die CKD bis ins Stadium der ESKD fort (USRDS, 2021b).

6.1.6 Prognose der CKD im Kindesalter

Die CKD ist durch eine eingeschränkte und fortlaufende negative Entwicklung für den Patienten gekennzeichnet. Um ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden oder die Entwicklung zu verlangsamen, sollte eine optimale Therapie erfolgen. Hierzu ist es wichtig, Faktoren und Marker der CKD zu identifizieren, um Komplikationen und Komorbiditäten zu verhindern. Die größte Gefahr ist hierbei, dass sich die CKD zu einer ESKD entwickelt.

Genau wie bei Erwachsenen gibt es eine Reihe von Faktoren, die auch bei Kindern für eine Progression der CKD sorgen und therapiert werden sollten. Hierzu gehören die arterielle Hypertonie, Proteinurie, Anämie, Hyperphosphatämie, Hypocalcämie und Vitamin D Hypovitaminose (WARADY et al., 2015).

Ein Kinder-spezifischer Faktor ist das Wachstum der Kinder und Jugendlichen. Besonders ausgeprägt ist der Verlust der eGFR in Phasen starken Wachstums. Grund hierfür ist ein Missverhältnis zwischen vorhandener Nephronanzahl und Körpermasse. Darüber hinaus kommt es während der Jugend zu Veränderungen im Hormonhaushalt und somit zu metabolischen Veränderungen (ARDISSINO et al., 2012).

Des Weiteren spielt auch die Grunderkrankung eine entscheidende Rolle: Handelt es sich bei der Grunderkrankung um eine glomeruläre Erkrankung, dann schreitet die CKD schneller voran als bei anderen Erkrankungen der Niere (z.B. Anomalien des Urogenitaltraktes) (WARADY et al., 2015). Hierbei spielen vor allem eine erhöhte Kreatininausscheidung, Hypoalbuminämie und ein erhöhter Blutdruck eine Rolle, da diese bei glomerulären Erkrankungen häufiger vorkommen und Risikofaktoren für die Progression der CKD darstellen (WARADY et al., 2015).

Wie bereits erwähnt spielen auch genetische Faktoren eine Rolle bei der CKD. So haben Menschen mit Mutationen im Apolipoprotein L1 Genlocus (ApoL1) ein erhöhtes Risiko an einer CKD zu erkranken und haben zusätzlich auch eine schnellere Progression ihrer Erkrankung. Von diesem Gendefekt sind besonders Menschen afroamerikanischer Herkunft betroffen (PARSA et al., 2013).

6.2 Wnt/ β -Catenin Signaling und Dickkopf-Proteinfamilie

6.2.1 Kanonisches Wnt/ β -catenin-Signaling und Rolle bei der Fibroseentstehung

Seit der Entdeckung des Wnt/ β -catenin Signalweges im Jahre 1982 durch Nusse und seine Kollegen ist dieser Bestandteil intensiver Forschung, was dazu geführt hat, dass immer mehr über seinen Einfluss auf Krankheit und Gesundheit bekannt ist (NUSSE, VARMUS, 1982). Wingless-related integration site (Wnt) ist eine Zusammensetzung aus den beiden Wörtern Wingless, ein Gen für das Flügelwachstum der Fliege *Drosophila*, und *Int1*, das homologe Gen von Wingless bei Wirbeltieren (SCHUNK et al., 2021a).

Der Wnt/ β -catenin-Signalweg spielt nicht nur eine wichtige Rolle für die Entwicklung der Niere während der Embryonal- und Entwicklungszeit, sondern darüber hinaus auch bei der Entstehung von malignen Erkrankungen (NUSSE, CLEVERS, 2017).

In der Niere sorgen die Wnt-Liganden Wnt4 und Wnt9b für die Transformation der mesenchymalen Zellen in Epithelzellen der Nephrone und die regelrechte Entwicklung der einzelnen Abschnitte in der Embryogenese (KARNER et al., 2009). Fehlen diese Wnt-Liganden, kommt es zu Nierenfehlentwicklungen (EDELING et al., 2016).

Der Wnt/ β -catenin-Signalweg spielt jedoch auch eine Rolle beim Erwachsenen. Im Zuge der CKD ist er dabei Teil der Entstehung der Nierenfibrose. Des Weiteren ist er mit dem akuten Nierenversagen (AKI), der polyzystischen Nierenerkrankung, vaskulären Schäden und sekundärer Osteoporose der CKD, sowie Podozytenschädigung in den Glomeruli und Proteinurie assoziiert (SCHUNK et al., 2021a).

Wnt-Liganden sind hydrophobe Moleküle und werden nach ihrer Translation an das Chaperon Wntless (WLS) gebunden (HARTERINK, KORSWAGEN, 2012; LANGTON et al., 2016; LORENOWICZ, KORSWAGEN, 2009). Durch weitere posttranslationale Modifikationen während ihrem Weg durch den Golgi-Apparat werden die Wnt-Liganden lipidiert. Dies ist der Grund, warum die Proteine entweder auf der Oberfläche der Zellmembran gebunden, für den Transport in Exosomen abgeschnürt oder an Lipoproteine gebunden werden (GROSS et al., 2012; MULLIGAN et al., 2012; PANÁKOVÁ et al., 2005; STANGANELLO et al., 2015).

Beim Wnt/ β -catenin-Signaling müssen zwei Möglichkeiten der Signalweiterleitung unterschieden werden: der kanonische Wnt/ β -catenin Signalweg und der nicht kanonische Signalweg. In der Abwesenheit von Wnt-Liganden wird β -Catenin durch die Bindung an einen Proteinkomplex, bestehend aus Glykogen Synthase Kinase 3 β (GSK3 β), Adenomatous-polypsis Protein (APC) und Casein Kinase (CK1), phosphoryliert, ubiquitinyliert und schließlich proteasomal degradiert (MACDONALD et al., 2009). Durch die Bindung eines Wnt-Liganden an den Rezeptorkomplex aus Frizzled Protein (FZD) und Lipoprotein-Rezeptor assoziiertem Protein 5 (LRP5)/Lipoprotein-Rezeptor assoziiertes Protein 6 (LRP6) wird der Abbau von β -Catenin verhindert (MACDONALD et al., 2009; NIEHRS, SHEN, 2010). Hierdurch ist es möglich, dass β -Catenin in den Zellkern transloziert und dort

über die Bindung an Tcf-Lef die Transkription von Wnt-abhängigen Genen induziert (CLEVERS, NUSSE, 2012).

Zum nicht-kanonischen Wnt/ β -catenin-Signalweg gehören zwei Signalwege. Entweder kommt es zur direkten Induktion des Wnt- Ca^{2+} -Signalweges über die Phospholipase-abhängige Produktion von Inositol Triphosphat-Diacylglycerol oder zyklische GMP-Phosphodiesterase und p38-MAPK durch die FZD Proteine, oder es kommt zur Signalverarbeitung durch planare Zellpolarität (MA, WANG, 2007). Diese Art der Kommunikation ist wichtig für direkte Informationsübertragung zwischen Epithelzellen und für strukturelle Veränderungen von mesenchymalen Zellen (YANG, MLODZIK, 2015).

Die Wnt-abhängigen Signalwege können durch verschiedene Moleküle inhibiert werden. Hierzu gehören die Dickkopf (DKK) Proteine, Sclerostin (JOINER et al., 2013) oder der Wnt inhibierende Faktor 1 (WIF1) (HSIEH et al., 1999; MALINAUSKAS et al., 2011). DKK Proteine und Sclerostin binden an LRP5 und LRP6 und unterdrücken so den Signalweg. So verhindert DKK-1 die direkte Bindung von LRP6 an FZD und inhibiert dadurch den Wnt-Signalweg (AGAPOVA et al., 2016). Dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 1** dargestellt.

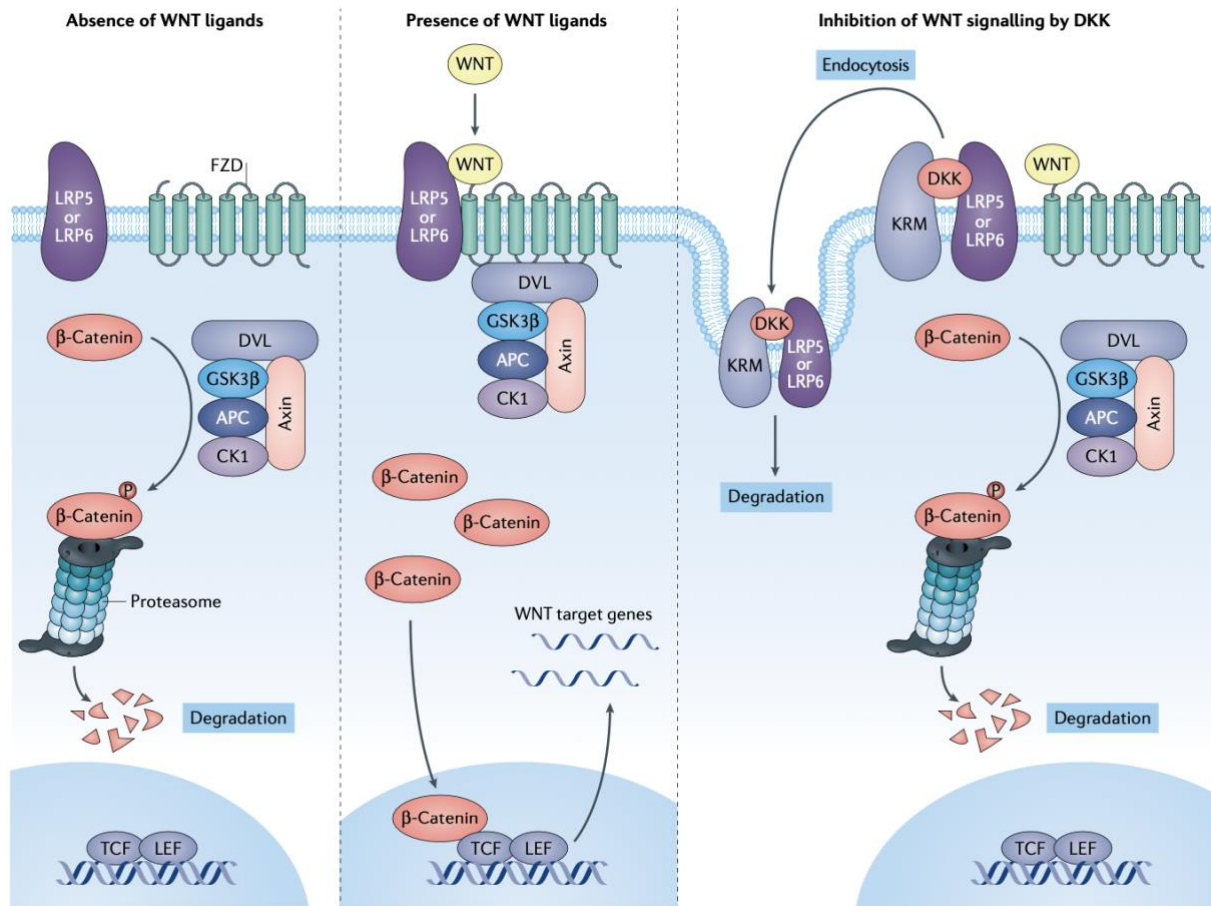


Abbildung 1: Kanonisches Wnt/β-catenin-Signaling in Abwesenheit und in Anwesenheit des WNT Liganden und Inhibition durch die DKK Proteine.

LRP, Lipoprotein Receptor-Related Protein; FZD, Frizzled Protein; DVL, Dishevelled Protein; GSK3β, Glykogen Synthase Kinase 3β; APC, Adenomatous-polypsis Protein; CK1, Casein Kinase-1; P, Phosphat; TCF, T cell factor; LEF, Lymphoid Enhancer Factor; WNT, Wingless-Related Integration Site; KRM, Kremen; DKK, Dickkopf; Abbildung entnommen aus Schunk et al. Nature Reviews Nephrology 2021 (SCHUNK et al., 2021a).

In der Niere werden Wnt-Liganden hauptsächlich von den Tubulusepithelzellen exprimiert und freigesetzt. Dadurch wird der Phänotyp der Epithelzellen und Fibroblasten bestimmt (DIROCCO et al., 2013; MAAROUF et al., 2016; ZHOU et al., 2013). An dieser Stelle müssen zwei Arten der Stimulation unterschieden werden: die dauerhafte und die vorübergehende Aktivierung des Wnt/β-catenin Signalweges. Bei der vorübergehenden Aktivierung kommt es zur Zellregeneration durch Tubulogenese und Verhinderung der Zelldifferenzierung (BEATON et al., 2016). Im Gegensatz dazu kommt es bei der dauerhaften Aktivierung zur Seneszenz der Zellen und über die Expression der Metalloprotease 2 zur Ablösung der Zellen von der Basalmembran (LI et al., 2013).

Fibroblasten werden durch den Wnt-Signalweg zur Proliferation (ZHOU et al., 2017) und zur Differenzierung zu Myofibroblasten angeregt (STRUTZ, ZEISBERG, 2006). Dadurch kommt es zur Vernarbung und Fibrose des Nierenparenchyms und damit zu seiner persistierenden Destruktion, was die Endstrecke unterschiedlichster Nierenerkrankungen darstellt (DIROCCO et al., 2013; SCHUNK et al., 2021a).

6.2.2 Dickkopf-Protein Familie

Insgesamt bilden die Proteine Dickkopf (DKK) 1, DKK2, DKK3 und DKK4 die Dickkopf-Protein Familie. Die DKK-Proteine sind als Modulatoren an der Signalübertragung über den Wnt/ β -Catenin Signalweg beteiligt und haben unterschiedliche Funktionen (SCHUNK et al., 2021a). Bei den Proteinen handelt es sich um Glykoproteine mit einer Größe von 155 bis 350 Aminosäuren. Außerdem besitzen DKK1, 2 und 4 zwei Cystein-reiche Domänen. Diese ermöglichen die Interaktion mit anderen Proteinen.

Der Name Dickkopf leitet sich von einem Experiment an Froschlarven ab, die nach Überexpression von DKK1 in ihrer Embryonalentwicklung große Köpfe aufwiesen (GLINKA et al., 1998).

Die Proteine DKK1, DKK2 und DKK4 binden alle an den LRP6, antagonisieren so die durch Wnt-Liganden induzierte Signaltransduktion und inhibieren somit die Wnt/ β -catenin Signalkaskade. Im Unterschied dazu ist die Funktion von DKK3 noch nicht sicher geklärt und es herrscht Uneinigkeit darüber, ob DKK3 den Signalweg inhibiert (DIROCCO et al., 2013) oder aktiviert (YU et al., 2017).

6.2.3 Dickkopf-3 bei Nierenerkrankungen

DKK3 ist Teil der DKK-Familie und kann in Tubulusepithelzellen der Niere, mesenchymalen Vorläuferzellen und mesenchymalen Zellen exprimiert werden. DKK3 ist hierbei nicht nur an verschiedenen Zellprozessen wie Differenzierung oder Karzinogenese beteiligt, sondern über den Wnt/ β -catenin Signalweg auch an der Entstehung von Nierenerkrankungen (FANG et al., 2020). Während in gesunden Personen DKK3 nicht in der Niere exprimiert wird, kann es bei Nierenschädigung zunächst in Tubulusepithelzellen im Verlauf aber auch im Interstitium nachgewiesen werden.

Im Mausmodell einer Nierenschädigung durch Adenin-Diät oder unilateraler Ureterobstruktion (UUO) konnte nachgewiesen werden, dass DKK3 ein wichtiger Auslöser der Nierenfibrose ist (FEDERICO et al., 2016; SCHUNK et al., 2021b). Zusätzlich konnte in DKK3 knock-out Mäuse gezeigt werden, dass durch eine DKK3 Defizienz der tubuläre Schaden und die Nierenfibrose deutlich vermindert sind. Als Hauptquelle von DKK3 wurden renale Tubulusepithelzellen identifiziert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es durch Antikörper-induzierte Blockade von DKK3 zu einer Akkumulation von T-Zellen kommt. Diese hatten in der Niere eine antifibrotische Wirkung. Gleichzeitig kam es zu einer verminderten Aktivierung des kanonischen Wnt/ β -catenin Signalweges (FEDERICO et al., 2016). Als Antwort auf zellulären Stress, akut oder dauerhaft, wird DKK3 in den Urin sekretiert. Da DKK3 nur bei Schädigung der Niere, nicht aber bei gesunden Menschen oder Tieren im Urin erhöht ist, stellt DKK3 einen Biomarker für renalen Stress dar (FEDERICO et al., 2016; SCHUNK et al., 2021a; SCHUNK et al., 2021b). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die DKK3 Konzentration im Urin in Relation zur tubulointerstiellen Fibrose steht (ZEWINGER et al., 2018). Klinisch konnte anhand von Biopsien von CKD Patienten und an Patienten mit IgA-Nephropathie gezeigt werden, dass

erhöhte DKK3 Urinkonzentrationen mit einem schnelleren Rückgang der eGFR assoziiert waren (RAUEN et al., 2015; ZEWINGER et al., 2018). Hinzukommt, dass auch bei Patienten mit einer Herzoperation gezeigt werden konnte, dass Patienten mit erhöhtem DKK3 vor der Operation (OP) ein deutlich erhöhtes Risiko für eine AKI, eine dauerhafte Nierenfunktionseinschränkung und eine Dialysepflichtigkeit aufweisen (SCHUNK et al., 2021b; SCHUNK et al., 2019).

6.3 Fragestellung der Arbeit

In den Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe konnte nachgewiesen werden, dass DKK3 im Urin einen Marker für die Progression einer CKD darstellt. Dies ermöglicht es, Patienten mit einem hohen Risiko für das Fortschreiten der CKD zu erkennen. Gerade bei Kindern wäre es besonders wichtig, möglichst frühzeitig ein erhöhtes Risiko für einen eGFR Verlust sicher zu identifizieren und entsprechend intensivierete therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Ziel dieser Dissertation ist es deshalb, DKK3 als Urinmarker einer Progression der CKD bei Kindern zu evaluieren. Gezielt sollen hiermit folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Erlaubt die Bestimmung von DKK3 im Urin (uDKK3) die Identifikation von Kindern mit einem hohen Risiko für die Progression der CKD?
2. Kann uDKK3 als Marker benutzt werden, um Kinder zu identifizieren, die von gezielten Progressions-hemmenden therapeutischen Maßnahmen wie einer strikten Blutdruckeinstellung profitieren?

7. Methodik

7.1 Klinische Studien

7.1.1 ESCAPE-Studie

Studiendesign

Die Studie „Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE)“ ist eine randomisierte klinische Studie zur Untersuchung, ob eine intensivierte Blutdruckeinstellung bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankungen einen Effekt auf die Progression der Erkrankung aufweist (THE ESCAPE TRIAL GROUP (ELKE WÜHL, 2009). Die Studie wurde europaweit durchgeführt. Zu Beginn umfasste die Studienkohorte 468 Patienten. Die Studie wurde von den örtlichen Ethikkomitees genehmigt und alle Eltern und Patienten haben schriftlich eingewilligt, an der Studie teilzunehmen. Primär war die Studie für drei Jahre geplant. Nach zwei Jahren wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt und die Studie wurde auf Grundlage sehr guter Ergebnisse auf eine Gesamtlaufzeit von fünf Jahren verlängert.

Patienten

Zu Beginn der Studie im April des Jahres 1998 bis zum geplanten Ende im Dezember 2001 wurden zunächst 468 Kinder im Alter zwischen drei und achtzehn Jahren mit einer CKD im Stadium G2-G4 (eGFR von 15 bis 80 ml/min/1.73m²) und zusätzlich einem erhöhten Blutdruck oder einem medikamentös eingestellten Blutdruck eingeschlossen.

Die **Ausschlusskriterien** für die Teilnahme an der Studie waren wie folgt:

- Alter < 3 Jahre oder > 18 Jahre bei Beginn der Studie
- Nierenarterienstenose
- Nierentransplantation (erhalten)
- Schlechter klinischer Zustand (Erbrechen, Anorexie)
- Laufende immunsuppressive Therapie (einschließlich Glukokortikoide)
- Schwerwiegende Primärerkrankung an Herz, Leber oder Gastrointestinal-Trakt
- Einnahme von Erythropoietin oder von Wachstumshormonen mit einer Dauer von weniger als drei Monaten vor Beginn der Run-In-Phase
- Schwangerschaft

Kriterien für den Ausschluss während der laufenden Studie/Untersuchung:

- Entwicklung von bedeutenden Komorbiditäten
- Offensichtliche non-compliance mit dem Therapieregime der Studie
- Wunsch nach Ausschluss/Abbruch der Studie

Run-In Phase

Mögliche Patienten für die Studie mussten vor Beginn eine Run-in Phase durchlaufen. Während dieser Zeit wurden sie über einen Zeitraum von sechs Monaten alle zwei Monate klinisch untersucht. Zusätzlich mussten sie bis zwei Monate vor Beginn der Run-in Phase alle Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) Inhibitoren absetzen. Von 468 Patienten, die zu Beginn der Studie an der Run-in Phase teilnahmen, wurden 83 Kinder ausgeschlossen. Ein Ausschluss fand auf Grundlage nicht erreichter Einschlusskriterien oder nicht ausreichender Compliance statt. 385 Kinder wurden in die Studie aufgenommen. Diese wurden einer Randomisierung unterzogen und zufällig der Gruppe mit konventioneller oder intensivierter Blutdruckeinstellung zugeteilt.

Blutdrucktherapie

Alle Patienten erhielten die Höchstdosis des Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE-Inhibitors) Ramipril, angepasst an ihre Körpergröße (6 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag). Die Therapie wurde über einen Zeitraum von zwei Monaten eindosiert. Die Startdosis von 1.25 mg pro Quadratmeter-Körperoberfläche wurde auf 6 mg pro Quadratmeter-Körperoberfläche pro Tag gesteigert. Über den Verlauf der Studie wurde die Medikation entsprechend des Wachstums der Kinder angepasst.

Je nach randomisierter Gruppenzuteilung erfolgte eine unterschiedliche Blutdrucktherapie.

Zielblutdruck der Patienten mit konventioneller Blutdruckeinstellung war ein 24 Stunden mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) zwischen der 50. Und 90. Perzentile. Von den 385 Studienteilnehmern befanden sich 196 Kinder in diesem Studienarm.

Der Zielblutdruck bei der Gruppe mit intensivierter Blutdruckeinstellung lag unterhalb der 50. Perzentile. Die Größe dieser Studiengruppe betrug 189 Kinder.

Zur Erreichung dieses Zielwertes waren bis auf Antagonisten des RAAS alle antihypertensiven Medikamente erlaubt. Ein standardmäßiges Therapieeskalationsschema wurde vorgeschlagen, war jedoch nicht verpflichtend (Reihenfolge der medikamentösen Eskalation: (1) Diuretikum, (2) Beta-Rezeptor-Blocker, (3) Kalzium-Kanal-Blocker, (4) Alpha-Rezeptor-Blocker, (5) zentral wirksame Antisymphotonika).

Alle zwei Monate wurde bei den Patienten der Blutdruck, die eGFR und die Proteinurie gemessen. Des Weiteren wurde alle sechs Monate eine ambulante 24 Stunden Blutdruckmessung durchgeführt und die Therapie entsprechend des 24 Stunden MAPs-Zielwertes angepasst.

Outcomes

Die Auswertung der erhobenen Patienten-Daten fand ab dem Zeitpunkt des Erreichens der vollen Dosis des ACE-Inhibitors (zwei Monate) bis zum Erreichen eines Endpunktes statt.

Folgender **primärer Endpunkt** wurden definiert:

- Reduktion der eGFR um 50 %

- Progression zur ESKD (eGFR <10ml/min/1.73 m²)
- Beginn einer Nierenersatztherapie

Weitere **sekundäre Endpunkte** wurden definiert:

- Blutdruckveränderungen
- Veränderungen der eGFR
- Veränderungen der Proteinurie (SCHAEFER, 2010; THE ESCAPE TRIAL GROUP (ELKE WÜHL, 2009)

Aktuelle Auswertung

Von insgesamt 385 Teilnehmern der ESCAPE Studie standen dieser Studie von 231 Kindern die Urinproben zu Analysezwecken zur Verfügung.

7.1.2 4C Studie

Studiendesign

Die Studie „The Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study“ ist eine multizentrische, prospektive Studie, welche kardiovaskuläre Komorbiditäten bei Kindern mit CKD im Alter zwischen sechs und siebzehn Jahren untersucht (SCHAEFER et al., 2017a). Darüber hinaus hatten die Kinder bei Beginn der Studie eine eGFR von 10-60 ml/min/1.73 m² und damit ein CKD Stadium G3-G5.

Die Studie wurde europaweit durchgeführt und insgesamt nahmen 688 Patienten verteilt auf 55 unterschiedliche Zentren aus zwölf verschiedenen Ländern teil. Die Studie wurde von den örtlichen Ethikkomitees genehmigt und alle Eltern und Patienten haben schriftlich eingewilligt an der Studie teilzunehmen. Die Kinder wurden zwischen Oktober 2009 bis August 2011 in die Studie eingeschlossen.

Die **Ausschlusskriterien** für die Teilnahme an der Studie waren wie folgt:

- Aktive systemische Vaskulitis
- Renale vaskuläre Anomalien
- Kardiovaskuläre Anomalien
- Anomalien der Extremitäten, welche die diagnostischen Verfahren einschränken

Kriterien für den Ausschluss/Abbruch während der laufenden Studie/Untersuchung:

- eGFR > 60 ml/min pro 1.73 m²
- fehlende eGFR bei Aufnahme in die Studie

Outcomes

Die Patienten wurden einmal im Jahr durch einen der sieben regionalen Koordinatoren untersucht. Teil dieser Untersuchung war die Erhebung des kardialen Status durch folgende Untersuchungen:

- Messung des Blutdruckes (durch Erstellung des Mittelwertes nach drei systolischen und diastolischen Messungen)
- 24-Stunden Blutdruckmessung
- Statuserhebung des Blutdruckes

Zusätzlich wurden folgende Untersuchungen alle sechs Monate durchgeführt:

- Anthropometrische Daten
- Klinischer Status
- Aktualisierung des Medikamentenplans
- Auskunft über medizinische Zwischenfälle
- Blutprobe
- Urinprobe

Endpunkt der Studie war das Erreichen der 95ten Perzentile der einmal im Jahr erhobenen Parameter im Vergleich zu gesunden Kindern. Die letzten Beobachtungen endeten im Dezember 2019 (SCHAEFER et al., 2017a).

Aktuelle Auswertung

Von insgesamt 704 Teilnehmern der 4C Studie standen dieser Studie von 428 Kindern die Urinproben zu Analysezwecken zur Verfügung.

7.2 Klinisch-chemische Analysen

7.2.1 Kreatinin in Blut und Urin

Die Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin und Serum wurde mit dem AU480 Chemistry Analyzer der Firma Beckman Coulter durchgeführt. Die Kreatinin Bestimmung findet nach modifizierter Jaffé-Methode statt (JAFJE, 1886). Die Modifikation ist nötig, da durch Pseudokreatine (z.B. Glucose, Pyruvat, Ascorbinsäure und Acetoacetat) die Spezifität der Messung vermindert wird. Grund hierfür ist das ähnliche Farbspektrum der Komplexe aus Pikrinsäure mit den Pseudokreatinen (SOLDIN et al., 1978).

In alkalischem Medium reagiert Pikrinsäure mit Kreatinin zu einem gelb orangen Komplex. Durch photometrische Bestimmung bei einer Wellenlänge von 520/800nm kann die Konzentration des Kreatinins bestimmt werden, da die Änderungsrate der Extinktion des Lichtes proportional zur Kreatinin Konzentration in der Probe ist.

7.2.2 Bestimmung der eGFR

eGFR Bestimmung ESCAPE und 4c Studie

Die eGFR wurde unter Verwendung der „chronic kidney Disease in children (CKiD) under 25 (U25)“ Gleichung bestimmt (PIERCE et al., 2021).

7.2.3 Bestimmung von DKK3 im Urin

Ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) dient zum immunologischen Nachweis von Proteinen in Proben wie z.B. Sputum, Urin, Blut, etc. Prinzipiell werden verschiedene ELISA-Systeme unterschieden (RASSOW et al., 2016). Bei dem hier verwendeten ELISA handelt es sich um einen Sandwich-ELISA.

Die Schrittabfolge eines Sandwich-ELISAs ist in **Tabelle 7** dargestellt (RASSOW et al., 2016).

Ausgangssituation	Oberfläche eines Plastikgefäßes (Mikrotiterplatte) beschichtet mit Fangantigen
1. Schritt	Hinzugabe der Probe mit dem Nachzuweisenden Antigen
2. Schritt	nach Ablauf der Inkubationszeit abwaschen des nicht gebundenen Antigens und restlichen Überstandes
3. Schritt	Hinzugabe des zweiten Antikörpers gegen das Antigen; Besonderheit des zweiten Antikörpers ist zusätzliche Enzymaktivität
4. Schritt	nach Ablauf der Inkubationszeit Abwaschen des nicht gebundenen zweiten Antikörpers
5. Schritt	Hinzugabe von Substrat bzw. Farbstoff welches durch das Enzym des zweiten Antikörpers umgesetzt werden soll
6. Schritt	Messung der Produktbildung (Absorption)

Tabelle 7 Arbeitsschritte bei einem Sandwich-ELISA.

Tabelle erstellt nach Informationen aus Rassow, J., et al. *Duale Reihe Biochemie* 2016.

ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay.

Zum Nachweis von DKK3 wurde der ReFine DKK3 ELISA der Firma DiaRen verwendet.

Vorbereitung der Probe und der verwendeten Reagenzien

Bevor die bei -80 °C gelagerten Urinproben geöffnet und verwendet werden können, müssen diese bei Raumtemperatur ($23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) auftauen. Des Weiteren müssen alle Reagenzien des ELISA-Test-Kits auf Raumtemperatur ($23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) gebracht werden. Zunächst werden die Proben für zehn Minuten bei 370 g (2000 Umdrehungen pro Minute (rpm)) zentrifugiert. Im Anschluss werden 100 µL der Probe und 900 µL des Probenpuffers zusammengegeben und vermischt.

Zu Beginn des ELISAs werden 100 µL der gemischten Probe in die mit monoklonalem DKK3 Fangantikörper beschichtete Mikrotiterplatte pipettiert. Außerdem werden jeweils 100 µL der Kalibrierflüssigkeit (blau) und der Kontrollen (grün und rot) jeweils in zwei Wells der Mikrotiterplatte pipettiert. Im Anschluss wird die Platte für 30 Minuten inkubiert. Nun wird der Überstand aller Wells abgesaugt und jedes insgesamt vier Mal mit 350 µL Waschpuffer gespült, um nicht gebundene Probenbestandteile zu entfernen. Im Anschluss wird zügig in jedes Well 100 µL des zweiten biotinylierten DKK3-Antikörpers pipettiert. Erneut wird die Mikrotiterplatte für 30 Minuten inkubiert und wie oben bereits erwähnt gewaschen. Nach der schnellen Hinzugabe von 100 µL Streptavidin-HRP wird die Mikrotiterplatte wieder für 30 Minuten inkubiert und wie bereits bekannt im Anschluss gewaschen. Als nächstes wird 100 µL der Substratlösung hinzugegeben und aufgrund der Fotosensibilität wird die Mikrotiterplatte im Dunkeln für 30 Minuten inkubiert. Die Reaktion wird durch die Hinzugabe von jeweils 100 µL Stopplösung beendet, es kommt zum Farbumschlag von blau

zu gelb, die Mikrotiterplatte wird geschüttelt und die Proben schnellstmöglich durch ein Photometer mit der Wellenlänge von 450 nm ausgelesen.

7.3 Statistische Analysen

Die statistisch erhobenen Daten werden unter folgenden Kriterien untersucht und wie folgt angegeben: Kontinuierliche Variablen werden, wenn sie normalverteilt sind, als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen werden als Median und Interquartilsbereich dargestellt. Kategoriale Variablen werden in Prozent angegeben. Urin DKK3-Konzentrationen (uDKK3) wurden logarithmiert. Statistische Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mittels Student's T Test oder Mann Withney U Test und der Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen untersucht.

Der Zusammenhang zwischen uDKK3 am Anfang eines Halbjahres-Blockes und der Veränderung der eGFR (absolut oder in Prozent) im Verlauf des Halbjahres wurden durch Benutzung von generalisierten Schätzgleichungen (GEE) untersucht. Insgesamt standen Datensätze aus 4.096 Halbjahres-Blöcken zur Verfügung. 1.239 Datensätze stammten von der ESCAPE Studie und 2.857 von der 4C Studie. Zur Analyse wurde uDKK3 als kategoriale Variable verwendet. Grundlage für die Dichotomisierung von uDKK3 war der Median bei der Patientengruppe der ESCAPE-Studie (1689 pg/mg Kreatinin). Dieser Trennwert wurde sowohl für die ESCAPE-Studie als auch die 4C-Studie verwendet. Es erfolgte eine Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Score für die Standardabweichung (SDS) des systolischen Blutdrucks, Body Mass Index (BMI) SDS, Albuminurie und eGFR. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen der logarithmierten uDKK3-Konzentration und den Veränderungen der eGFR durch GEE untersucht. Zur Abschätzung des Zusammenhangs zwischen Bluthochdrucktherapie mit ACE-Inhibitoren und/oder Angiotensin II Rezeptorblockern (ARB) und der Veränderung der eGFR bei Patienten der 4C-Studie wurden auch GEE verwendet. Einbezogen wurde hier ein Interaktionsterm zwischen uDKK3 und der Behandlung mit ACEi/ARB. Angegeben wurden die multivariat adjustierten Mittelwerte von uDKK3 unter den verschiedenen Therapien mit ACEi oder ARB. Der nicht-lineare Zusammenhang zwischen der Konzentration von uDKK3 und der Änderung der eGFR innerhalb der sechs Monate eines Halbjahres-Blockes wurde mittels Restricted cubic spline Plots visualisiert. Hierzu wurden Knoten an der 10., 50. und 90. Perzentile verwendet.

Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR um $>5\%$ innerhalb von sechs Monaten hergestellt. Hierzu wurden logistische Regressions-Analysen benutzt. Multikollinearität der Kovariaten wurde durch die Bestimmung des Varianzinflationsfaktors mit Hilfe des STATA Programms „collin“ ausgeschlossen. Die Modellbeurteilung und Kalibrierung wurde auf Grundlage visueller Inspektion der grafischen Darstellung für das vorausgesagte und beobachtete Risiko eines Rückgangs der eGFR um $>5\%$ vorgenommen. Mittels Integrated Discrimination Improvement (IDI) und Net Reclassification

Improvement (NRI) wurde die Reklassifizierung durch die Hinzunahme von uDKK3 zu einem klinischen Modell bestehend aus Alter, Geschlecht, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und der eGFR quantifiziert. Für IDI und NRI wurde ein genaues Konfidenzintervall (CI) vorgegeben.

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen der Randomisierung zu konventioneller und intensivierter Blutdruckeinstellung und dem kombinierten renalen Endpunkt oder das Risiko einer KRT (Dialyse oder Transplantation) in der ESCAPE-Studie untersucht. Dazu wurden Cox-Regressions-Modelle verwendet. Die Patienten wurden anhand des Medians der uDKK3-Konzentration in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Analysen wurde für Alter, Geschlecht, systolischen Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR adjustiert.

Als Signifikanzniveau wurde ein beidseitiger P-Wert von <0.05 festgelegt. Für die Durchführung der Analysen wurden folgende Programme verwendet: SPSS Version 21.0 und STATA IC 15 mit den Programmen collin, krls, nriidi und postrespline.

8. Ergebnisse

8.1 uDKK3 und intensivierte Blutdruckeinstellung in der ESCAPE Studie

8.1.1 Baseline Charakteristika

	Alle Patienten N=231	uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin N= 128	uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin N= 103	P
Alter (in Jahren)	12.0 ± 3.9	12.1 ± 3.8	11.7 ± 3.9	0.376
Geschlecht (männlich in %)	136 (58.9)	76 (59.4)	59 (57.7)	0.792
BMI SDS	-0.25 ± 1.15	-0.13 ± 1.09	-0.39 ± 1.20	0.083
Diagnose				0.159
Glomeruläre Erkrankungen (%)	30 (13.0)	19 (14.8)	11 (10.7)	0.159
CAKUT (%)	168 (72.7)	87 (68.0)	81 (78.6)	0.159
Andere (%)	33 (14.3)	22 (17.2)	11 (10.7)	0.159
Bluthochdruck (%)	8 (3.5)	5 (3.9)	4 (3.9)	0.999
Systolischer Blutdruck SDS	-0.01 ± 1.08	0.02 ± 1.01	-0.07 ± 1.15	0.529
eGFR (ml/min/1.72m ²)	44.9 ± 20.0	54.1 ± 19.3	36.1 ± 17.0	< 0.001
Serum Kreatinin Konzentration (µmol/L)	197.5 ± 114.6	152.7 ± 76.6	238.9 ± 129.5	<0.001
Urin Protein/Kreatinin Ratio (g/g Kreatinin)	0.36 (0.85)	0.20 (0.55)	0.72 (1.15)	<0.001
Urin Albumin/Kreatinin (g/g Kreatinin)	0.66 (1.83)	0.63 (1.49)	0.73 (3.97)	0.270
uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	1,098 (7,168)	160 (716)	8,693 (20,259)	<0.001

Tabelle 8: Baseline Charakteristika der ESCAPE Studie aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; CAKUT, Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 8 zeigt die Baseline Charakteristika der Patienten der ESCAPE Studie. Von insgesamt 385 Teilnehmern der ESCAPE Studie standen dieser Studie von 231 Kindern die Urinproben zur Verfügung. Des Weiteren wurden die Patienten anhand des Medians der uDKK3-Konzentration innerhalb dieser Studie in zwei Gruppen aufgeteilt: uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin und in uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin. Die Patientenkohorten unterscheiden sich in ihren grundlegenden Merkmalen nicht. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen gibt es bei eGFR, Serum Kreatinin Konzentration, Proteinurie und uDKK3 Konzentration.

8.1.2 uDKK3, intensivierte Blutdruckeinstellung und kombiniert renaler Endpunkt

Model	Randomisierung	uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin		uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin	
		HR (95 % CI)	P	HR (95 % CI)	P
Crude	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	0.80 (0.36 – 1.76)	0.575	0.48 (0.25 – 0.91)	0.024
Model 1	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	0.87 (0.38 – 1.98)	0.740	0.44 (0.23 – 0.84)	0.013
Model 2	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	1.18 (0.52 – 2.68)	0.694	0.27 (0.14 – 0.55)	0.0003

Tabelle 9: Cox-Regression für den Zusammenhang zwischen randomisierter Therapie (konventioneller und intensivierter Bluthochdruckeinstellung) und dem kombinierten renalen Endpunkt der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

HR für die Interaktion zwischen uDKK3 und der Randomisierungsgruppe: = 0.21 (95 % CI: 0.11 – 0.40, $P < 0.0001$).

HR für die Interaktion zwischen logDKK3 und der Randomisierungsgruppe: 0.79 (95 % CI: 0.59 – 0.98, $P = 0.029$).

uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

In **Tabelle 9** ist der Zusammenhang zwischen der Randomisierung zu konventioneller und intensivierter Blutdruckeinstellung und dem kombiniert renalen Endpunkt der Patienten der ESCAPE Studie zu sehen. Die Patienten wurden anhand des Medians von uDKK3 in der Studie in eine Gruppe mit konventioneller und eine mit intensivierter Blutdruckeinstellung unterteilt. Hierbei zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin kein signifikanter Zusammenhang zwischen intensivierter Blutdruckeinstellung und dem kombiniert renalen Endpunkt besteht. Im Gegensatz dazu ist die intensivierte Blutdruckeinstellung in der Gruppe der Patienten mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für den kombinierten renalen Endpunkt assoziiert. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für verschiedene Kovariaten inklusive der eGFR und der Albuminurie signifikant. Diese Ergebnisse sind auch in **Abbildung 2** dargestellt. In der Patientengruppe mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin beträgt die Number-needed-to-treat (NNT 250.0), während diese bei Patienten mit uDKK3 >1689 pg/mg bei 4.0 liegt.

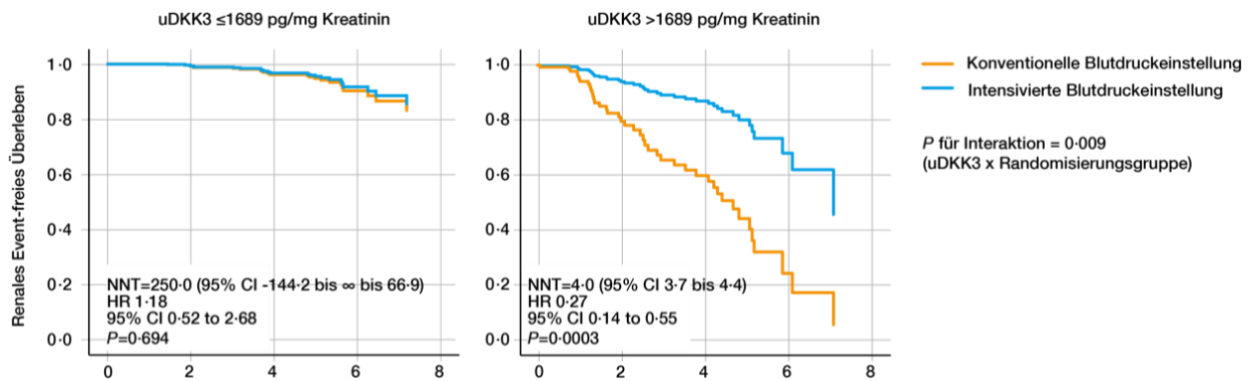


Abbildung 2: Renales Event-freies Überleben der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.

uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.1.3 uDKK3, intensivierte Blutdruckeinstellung und Nierenersatztherapie

Model	Randomisierung	uDKK3 ≤ 1689 pg/mg Kreatinin		uDKK3 > 1689 pg/mg Kreatinin	
		HR (95 % CI)	P	HR (95 % CI)	P
Crude	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	1.23 (0.33 – 4.60)	0.754	0.55 (0.24 – 1.27)	0.162
Model 1	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	1.34 (0.34 – 5.28)	0.678	0.53 (0.23 – 1.23)	0.141
Model 2	Konventionelle Bluthochdruckeinstellung	Referenz		Referenz	
	Intensivierte Bluthochdruckeinstellung	2.04 (0.45 – 9.15)	0.353	0.33 (0.13 – 0.85)	0.021

Tabelle 10: Cox-Regression für den Zusammenhang zwischen Behandlung und des Risikos einer Nierenersatztherapie (KRT) der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

HR für die Interaktion zwischen uDKK3 und der Randomisierungsgruppe: = 0.13 (95 % CI: 0.04 – 0.40, $P < 0.0001$).

$P = 0.042$ für die Interaktion zwischen uDKK3 und der Randomisierungsgruppe

uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 10 stellt den Zusammenhang zwischen der Randomisierung zu intensivierter vs. konventioneller Blutdruckeinstellung und dem Risiko für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (KRT) entsprechend der uDKK3 Konzentration bei Patienten der ESCAPE Studie dar. Bei Kindern mit $\text{uDKK3} \leq 1689$ pg/mg Kreatinin war die intensivierte Blutdruckeinstellung nicht mit dem Risiko für die Notwendigkeit einer KRT assoziiert. Hingegen zeigte sich bei Kindern mit $\text{uDKK3} > 1689$ pg/mg Kreatinin eine signifikante Risikoreduktion der Notwendigkeit einer KRT bei intensivierter Blutdruckeinstellung im Vergleich zu konventioneller Blutdruckeinstellung. Dieser

Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für verschiedene klinische Parameter sowie eGFR und Albuminurie signifikant. Diese Ergebnisse sind auch in **Abbildung 3** dargestellt. In der Patientengruppe mit uDKK3 ≤ 1689 pg/mg Kreatinin beträgt die Number-needed-to-treat (NNT 31.6), während diese bei Patienten mit uDKK3 >1689 pg/mg bei 6.7 liegt.

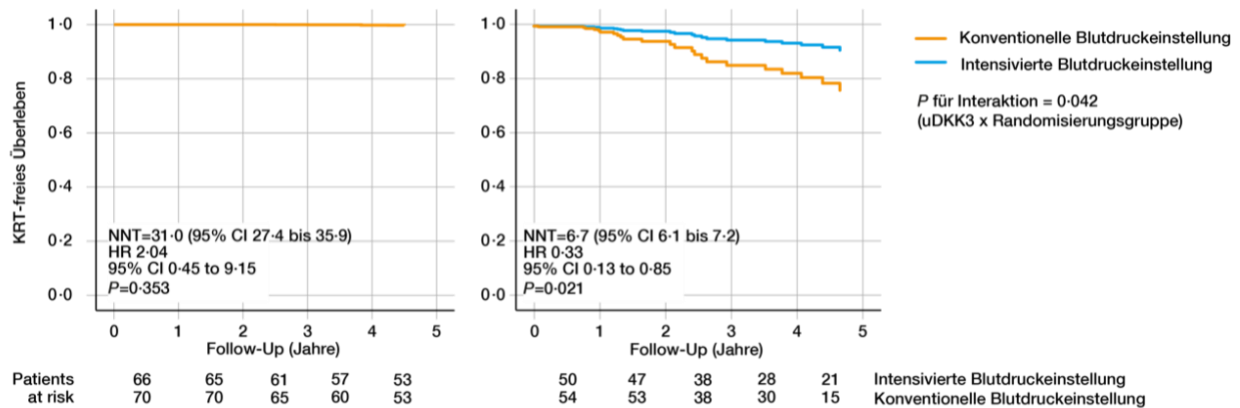


Abbildung 3: Nierenersatztherapie (KRT)-freies Überleben der Patienten der ESCAPE Studie nach Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians der uDKK3-Konzentration.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; KRT, Kidney Replacement Therapy. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.2 uDKK3, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) Inhibition und Änderung der eGFR

Um den Nutzen von uDKK3 in Bezug auf die nephroprotektive Wirkung der RAAS-Inhibitoren zu analysieren, haben wir den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit ACEi und/oder ARB und der Änderung der eGFR in Bezug auf die uDKK3-Konzentrationen bei Patienten der 4C Studie analysiert.

8.2.1 Übersicht der 4C-Studie

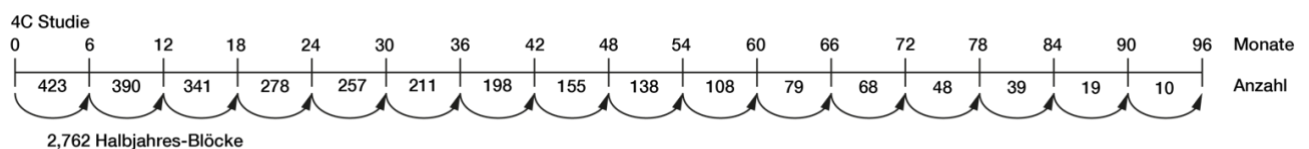


Abbildung 4: Übersicht 4C Studie

Gezeigt ist die Anzahl der teilnehmenden Patienten der halbjährlich stattfindenden Untersuchungen der Studie. Zu Beginn eines Halbjahresblockes wurde die uDKK3-Konzentration gemessen und die Veränderung der eGFR innerhalb der folgenden sechs Monate quantifiziert.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Anzahl der halbjährlich erhobenen Datensätze der Patienten der 4C-Studie. Von insgesamt 704 Teilnehmern der 4C Studie standen dieser Studie von 428 Kindern die Urinproben zur Verfügung. Insgesamt standen 2,762 Halbjahres-Blöcke in einem Zeitraum von 96 Monaten für die Analysen zur Verfügung. Zu Beginn eines Halbjahresblockes wurde die uDKK3-Konzentration gemessen und die Veränderung der eGFR innerhalb der folgenden sechs Monate quantifiziert.

	uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin	uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin	P
Alter (Jahre)	13.7 ± 3.2	12.8 ± 3.3	0.015
Geschlecht (% männlich)	62.1	69.0	0.228
BMI SDS	0.18 (1.73)	0.23 (1.51)	0.721
Hypertonie (%)	36.2	34.6	0.805
Systolischer Blutdruck SDS	0.61 (1.50)	0.58 (1.67)	0.539
eGFR (mL/min/1.73m ²)	29.4 ± 14.9	24.5 ± 9.6	<0.001
Serum Kreatinin (µmol/L)	2.39 (1.62)	2.49 (1.63)	0.055
Protein im Urin/ Kreatinin Ratio (g/g Kreatinin)	0.24 (0.80)	0.35 (1.07)	0.063
uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	173 (394)	11500 (21285)	<0.001

Tabelle 11: Baseline Charakteristika der 4C Studie am Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 11 zeigt die Baseline Charakteristika der Teilnehmer der 4C Studie zu Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration. Es ist festzustellen, dass sich die Untergruppen der Kinder in den festgelegten grundlegenden Charakteristika nicht unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied besteht ausschließlich bei der eGFR und der uDKK3 Konzentration.

8.2.2 Zusammenhang zwischen RAAS-Inhibition und Änderung der eGFR

Model	Behandlung	uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin		uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin	
		Änderung der eGFR (%)	P	Änderung der eGFR (%)	P
Crude	Kein ACEi und/oder ARB	-2.5 (-3.8 – -1.2)	0.473	-7.6 (-9.2 – -6.0)	0.117
	ACEi und/oder ARB	-1.8 (-3.2 – -0.3)		-6.0 (-7.3 – -4.6)	
Model 1	Kein ACEi und/oder ARB	-2.3 (-3.8 – -0.7)	0.665	-8.3 (-10.2 – -6.4)	0.010
	ACEi und/oder ARB	-2.3 (-3.8 – -0.7)		-5.5 (-7.1 – -4.0)	

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten nach Therapie mit ACEi und/oder ARB bei den Teilnehmern der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

Für Interaktion g zwischen uDKK3 und der Behandlung mit ACE/AT1-Inhibitoren: Beta = -2.63 % (95 % CI: -3.65 – -1.60, P<0.0001)

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; ACEi, Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; ARB; Angiotensin II Rezeptorblocker. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

In **Tabelle 12** ist der Zusammenhang zwischen der Therapie mit ACEi und/oder ARB und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der uDKK3 Konzentration der Patienten der 4C Studie zu sehen. Es ist zu erkennen, dass Kinder mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin nicht nur einen stärkeren Rückgang der eGFR hatten, sondern auch von einer RAAS Inhibition (ohne RAAS Inhibition: -8.3 %, 95 % CI: -10.2 – -6.4 vs. mit RAAS Inhibition: -5.5 %, 95 % CI: -7.1 – -4.0, P = 0.010) profitierten. Im Vergleich dazu profitieren Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin nicht von einer RAAS Inhibition (P = 0.665). Es besteht eine signifikante Interaktion zwischen uDKK3 und der Therapie mit ACEi und/oder ARB. Diese Ergebnisse sind auch in **Abbildung 5** dargestellt.

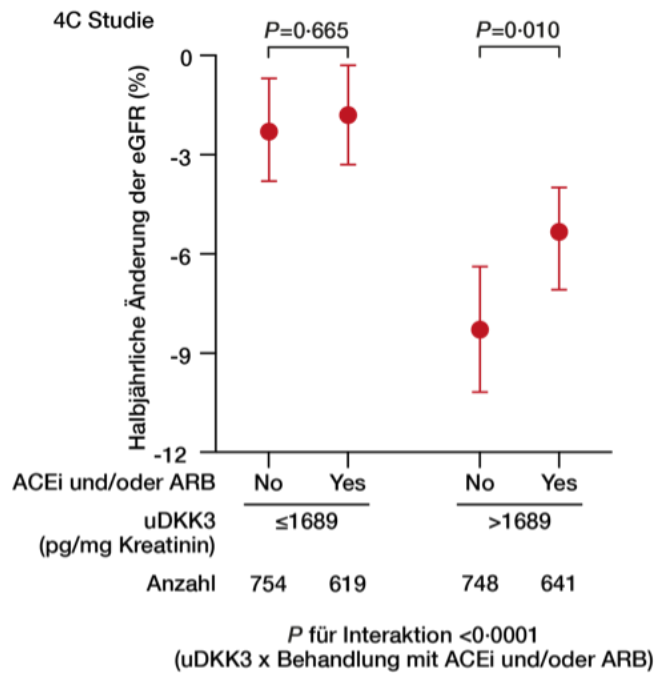


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Therapie mit ACEi und/oder ARB und der Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der uDKK3 Konzentration bei Patienten der 4C Studie.

Die Patienten wurden anhand des Medians der uDKK3-Konzentration (1689 pg/mg Kreatinin) der ECSAPE Studie aufgeteilt. Dargestellt sind die Least Square Means der Änderung der eGFR mit 95 % CI. Die Mittelwerte wurden adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; uDKK3, Urin Dickkopf-3; ACEi, Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; ARB Angiotensin II Rezeptorblocker. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.2.3 Zusammenhang zwischen RAAS Inhibition und uDKK3 Konzentration

	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)		P
	Keine Behandlung mit einem ACEi und/oder einem ARB	Behandlung mit einem ACEi und/oder ARB	
Crude	13,734 (10,855 – 16,613)	7,281 (5,974 – 8,588)	<0.0001
Model 1	12,577 (10,191 – 14,963)	6,775 (5,450 – 8,100)	<0.0001
Model 2	12,235 (10,036 – 14,433)	6,861 (5,616 – 8,106)	<0.0001

Tabelle 13: Least Square Means von uDKK3 in Abhängigkeit von der Behandlung mit einem ACEi und/oder einem ARB bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

uDKK3, Urin Dickkopf-3; ACEi, Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; ARB, Angiotensin II Rezeptorblocker.

Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 13 zeigt den Zusammenhang zwischen der Behandlung der Kinder der 4C Studie mit ACEi und/oder ARB und den gemessenen uDKK3-Konzentrationen sechs Monate nach der entsprechenden Therapie. Es ist zu sehen, dass Kinder, die eine Inhibition des RAAS erhalten haben, signifikant niedrigere uDKK3-Konzentrationen am Ende eines Halbjahres-Blocks aufweisen (12,235 pg/mg, 95 % CI: 10,036 – 14,433 pg/mg vs. 6,861 pg/mg, 95 % CI: 5,616 – 8,106 pg/mg, $P = 4.7 \times 10^{-6}$). Dies ist auch in **Abbildung 6** dargestellt.

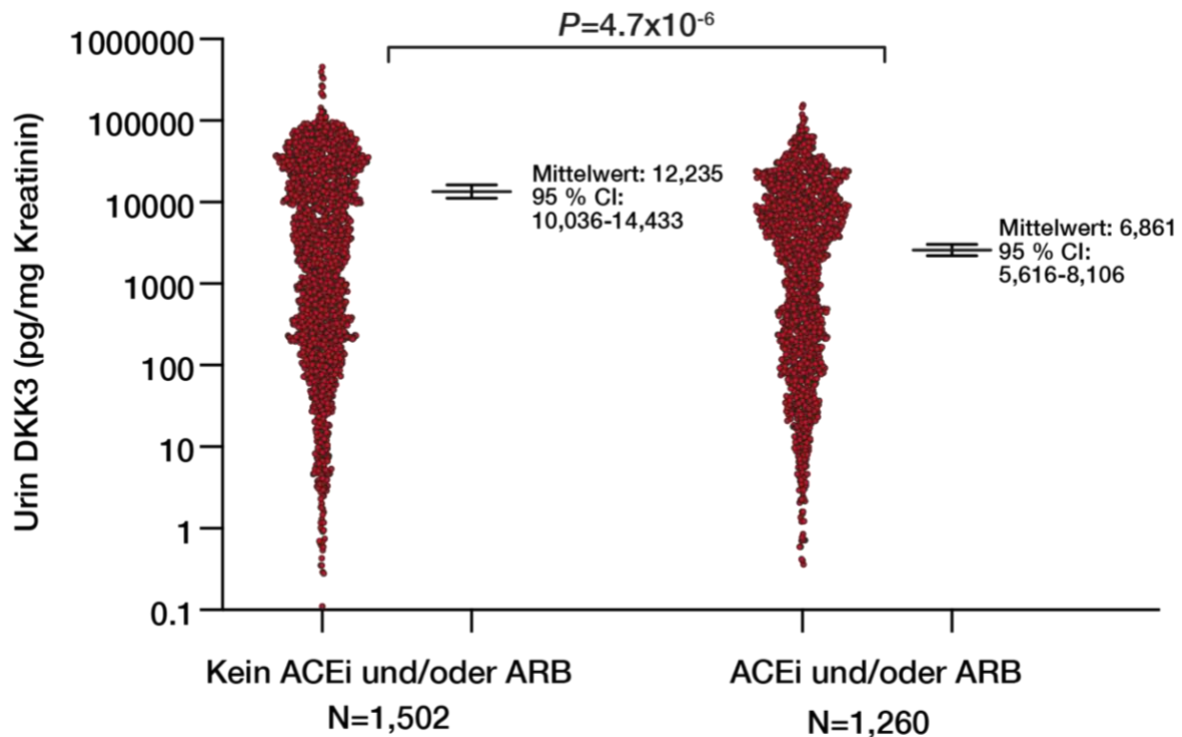


Abbildung 6: uDKK3-Konzentrationen in Bezug auf eine Therapie mit ACEi und/oder ARB.

uDKK3 wurde logarithmisch aufgetragen. Präsentiert sind die Least Square Means mit einem 95 % CI. Die Analyse der Daten wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; ACEi, Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren; ARB, Angiotensin II Rezeptorblocker.

Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.3 Zusammenhang zwischen uDKK3 und der kurzfristigen Änderung der eGFR

8.3.1 Übersicht ESCAPE Studie

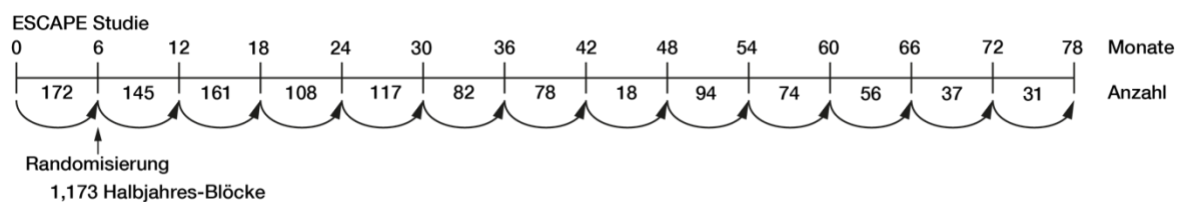


Abbildung 7: Übersicht ESCAPE Studie.

Gezeigt ist die Anzahl der teilnehmenden Patienten der halbjährlich stattfindenden Untersuchungen der Studie. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Anzahl der halbjährlich erhobenen Datensätze der Patienten der ESCAPE Studie. Insgesamt standen für die Analyse 1,173 Halbjahresblöcke in einem Zeitraum von 78 Monaten zur Verfügung.

	uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin	uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin	P
Alter (Jahre)	11.9 ± 4.1	10.1 ± 3.8	0.006
Geschlecht (% männlich)	55.2	59.0	0.638
BMI SDS	-0.13 (1.44)	-0.24 (1.59)	0.414
Hypertonie (%)	10.6	12.6	0.692
Systolischer Blutdruck SDS	0.56 (1.23)	0.63 (1.44)	0.732
eGFR (mL/min/1.73m ²)	42.1 ± 12.1	30.4 ± 10.6	<0.001
Serum Kreatinin (µmol/L)	115.0 (53.1)	159.5 (80.1)	0.001
Protein im Urin/ Kreatinin Ratio (g/g Kreatinin)	0.32 (0.84)	0.99 (1.47)	<0.001
uDKKK (pg/mg Kreatinin)	190 (794)	9783 (20961)	<0.001

Tabelle 14: Baseline Charakteristika der ESCAPE Studie am Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration (sechs Monate vor Beginn der Randomisierung).

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 14 zeigt die Baseline Charakteristika der Teilnehmer der ESCAPE Studie zu Beginn des ersten Halbjahresblockes aufgeteilt am Median der uDKK3 Konzentration. Es ist festzustellen, dass sich die Untergruppen der Kinder in den festgelegten grundlegenden Charakteristika nur im Alter unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied ist neben dem Alter nur bei den Nierenfunktionsparametern festzustellen.

8.3.2 Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR

ESCAPE Studie

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Änderung der eGFR (%)	95% CI	P
Crude	≤1689	0.5	-0.7 – 1.7	Referenz
	>1689	-7.0	-8.3 – -5.8	<0.0001
Model 1	≤1689	1.2	-1.7 – 4.1	Referenz
	>1689	-6.4	-9.2 – -3.6	<0.0001
Model 2	≤1689	1.0	-1.9 – 3.9	Referenz
	>1689	-5.6	-8.6 – -2.7	<0.0001

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 15 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie. Die Patienten wurden anhand des Medians der uDKK3-Konzentration aufgeteilt. Patienten mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin sind von einem signifikant höheren Rückgang der eGFR betroffen als Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin. Durchschnittlich hatten diese Kinder einen Rückgang der eGFR um 5.6 % (95 % CI: -8.6 – -2.7 %, $P = <0.0001$). Die Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin wiesen im Vergleich dazu keine signifikante Änderung der Nierenfunktion auf. Das gleiche Bild zeigte sich auch bei der Analyse der absoluten Zahlen des Rückgangs der eGFR bei den Patienten der ESCAPE Studie (**Tabelle 16**). Kinder mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin hatten einen Rückgang um 2.3 mL/min/1.73m² (95 % CI: -4.1 – -0.6, $P = <0.0001$). Im Vergleich dazu wiesen Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin keine signifikante Änderung der eGFR auf.

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²)	95 % CI	P
Crude	≤1689	0.3	-0.3 – 1.0	Referenz
	>1689	-2.6	-3.1 – -2.1	<0.0001
Model 1	≤1689	0.6	-1.3 – 2.4	Referenz
	>1689	-2.3	-3.9 – -0.7	<0.0001
Model 2	≤1689	0.6	-1.2 – 2.4	Referenz
	>1689	-2.3	-4.1 – -0.6	<0.0001

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR
uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

4C Studie

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	P
Crude	≤1689	-1.5	-2.7 – -0.4	Referenz
	>1689	-6.1	-7.2 – -5.1	<0.0001
Model 1	≤1689	-1.5	-2.7 – -0.2	Referenz
	>1689	-6.3	-7.5 – -5.2	<0.0001
Model 2	≤1689	-1.5	-2.9 – -0.1	Referenz
	>1689	-6.2	-7.3 – -5.0	<0.0001

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bestimmt bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR
uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

In **Tabelle 17** zeigt sich der Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie. Die Patienten wurden anhand des Medians der uDKK3-Konzentration der ESCAPE Studie aufgeteilt. Patienten mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin sind von einem signifikant höheren Rückgang der eGFR betroffen. Der Rückgang der eGFR beträgt 6.2 % (95 % CI: -7.5% – -5.2 %, $P = <0.0001$). Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin hatten im Vergleich dazu mit 1.5 % (95 % CI: -2.9 – -0.1%) einen geringeren Rückgang der eGFR. Dieser Zusammenhang ist ebenfalls in **Abbildung 8** dargestellt. Das gleiche Bild zeigte sich auch bei der Analyse der absoluten Zahlen der Änderung der eGFR bei den Patienten der 4C Studie (**Tabelle 18**). Kinder mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin hatten einen Rückgang um 1.5 mL/min/1.73m² (95 % CI: -1.8 – -1.3, $P = <0.0001$). Im Vergleich dazu wiesen Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin einen Rückgang um 0.5 mL/min/1.73m² (95 % CI: -0.8 – 0.2) auf.

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Änderung der eGFR (mL/min/1.73m ²)	95 % CI	P
Crude	≤1689	-0.6	-0.9 – -0.3	Referenz
	>1689	-1.4	-1.6 – -1.2	<0.0001
Model 1	≤1689	-0.6	-1.0 – 0.3	Referenz
	>1689	-1.4	-1.7 – 1.2	<0.0001
Model 2	≤1689	-0.5	-0.8 – 0.2	Referenz
	>1689	-1.5	-1.8 – 1.3	<0.0001

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

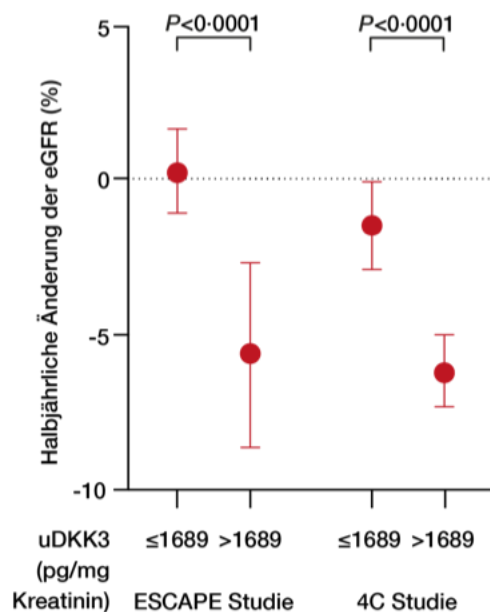


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) bei den Patienten der ESCAPE und 4C Studie.

Aufgeteilt wurden die Patienten anhand des Medians der uDKK3-Konzentration der ESCAPE Studie. Gezeigt sind die unteren Least Square Means mit 95 % CI. Die Analyse wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate, uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.3.3 Zusammenhang zwischen logDKK3 und der prozentualen Änderung der eGFR

Um zu überprüfen, ob der Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR unabhängig von der Kategorisierung von uDKK3 ist, haben wir den Zusammenhang zwischen logarithmierten uDKK3 als kontinuierlicher Variable und den prozentualen Änderungen der eGFR innerhalb von

sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE und 4C Studie analysiert. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (**Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22**).

Model	B	95 % CI	P
Crude	-1.6	-2.2 – -1.0	<0.0001
Model 1	-1.6	-2.2 – -1.0	<0.0001
Model 2	-1.2	-1.9 – -0.4	0.0018

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der prozentualen Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR
uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Model	B	95 % I	P
Crude	-0.6	-0.9 – -0.3	<0.0001
Model 1	-0.6	-0.9 – -0.3	<0.0001
Model 2	-0.6	-1.0 – -0.2	0.0022

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.
uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Model	B	95 % CI	P
Crude	-1.4	-2.0 – -0.8	<0.0001
Model 1	-1.5	-2.1 – -0.8	<0.0001
Model 2	-1.4	-2.1 – -0.7	<0.0001

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen dem log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.
uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Model	B	95 % CI	P
Crude	-0.3	-0.4 – -0.2	<0.0001
Model 1	-0.3	-0.4 – -0.2	<0.0001
Model 2	-0.4	-0.5 – -0.2	<0.0001

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen log-uDKK3 und der Änderung der eGFR (mL/min/1.73m²) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3, eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Um den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der halbjährlichen Änderung der eGFR zu visualisieren, wurden Restricted Cubic Spline Plots verwendet (**Abbildung 9**). Auch hier zeigt sich, dass höhere uDKK3 Konzentrationen mit einem signifikant stärkeren halbjährlichen Abfall der eGFR assoziiert sind.

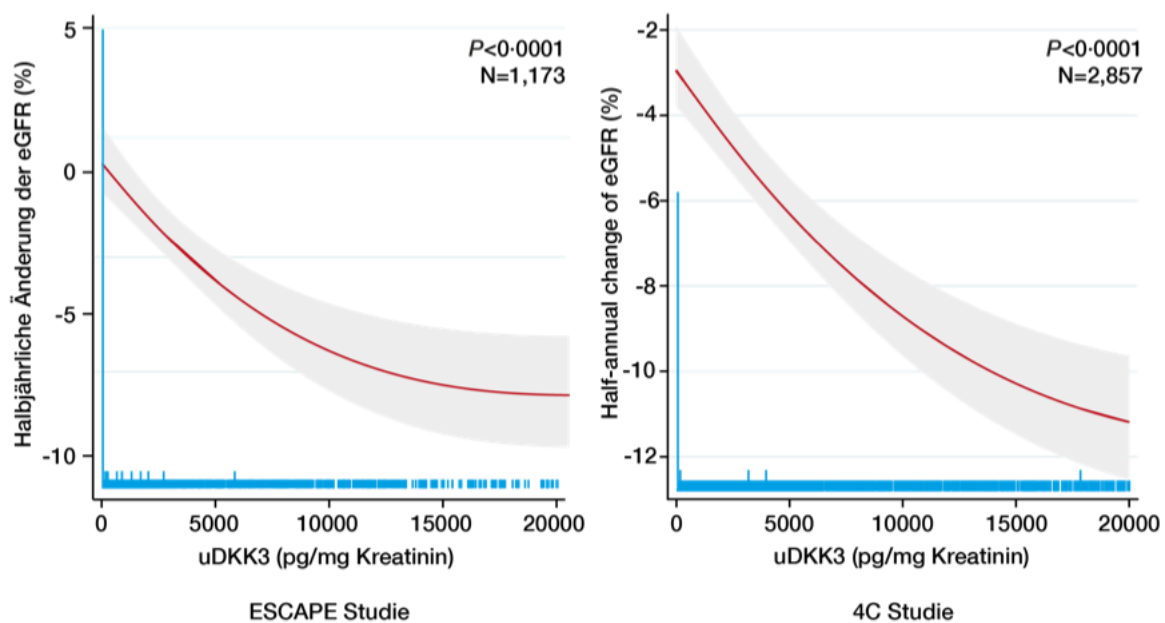


Abbildung 9: Restricted Cubic Spline Plots des Zusammenhanges zwischen uDKK3 und der halbjährlichen Änderung der eGFR in der ESCAPE und 4C Studie.

Die rote Linie zeigt die vorausgesagte Änderung der eGFR mit einem 95 % CI (grauer Bereich). Die blauen Striche zeigen die individuelle Verteilung der uDKK3 Konzentrationen. Die Analysen wurden adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.3.4 Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	OR (95 % CI)	P
Crude	≤ 1689	Referenz	
	> 1689	2.01 (1.59 – 2.72)	< 0.0001
Model 1	≤ 1689	Referenz	
	> 1689	2.11 (1.61 – 2.78)	< 0.0001
Model 2	≤ 1689	Referenz	
	> 1689	2.18 (1.61 – 2.96)	< 0.0001
Model 3	≤ 1689	Referenz	
	> 1689	2.22 (1.64 – 3.02)	< 0.0001

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

Model 3: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie, eGFR und Zeitpunkt der Untersuchung

IDI für die Hinzunahme von uDKK3 zu einem Modell, welches Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR umfasst: 0.045 (95 % CI: 0.032 – 0.056), $P < 0.0001$

NRI für die Hinzunahme von uDKK3 zu einem Modell, welches Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR umfasst: 0.184 (95 % CI: 0.116 – 0.252), $P < 0.0001$

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 23 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der ESCAPE Studie. Die Kinder wurden anhand des Medians von uDKK3 der Studie in zwei Gruppen aufgeteilt. Es ist zu erkennen, dass Kinder mit uDKK3 > 1689 pg/mg Kreatinin ein 2.01fach erhöhtes Risiko (95 % CI: 1.59 – 2.72, $P = < 0.0001$) aufweisen, einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten zu erreichen, als Kinder mit uDKK3 ≤ 1689 pg/mg Kreatinin. Dieser signifikante Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung bestehen (OR: 2.22, 95 % CI: 1.64 – 3.02, $P = < 0.0001$). Des Weiteren liegt dieser Zusammenhang auch bei den Patienten der 4C Studie vor. Kinder der Patientengruppe mit uDKK3 > 1689 pg/mg Kreatinin hatten ein 1.46fach erhöhtes Risiko für einen Rückgang der eGFR $\geq 5\%$ innerhalb von sechs Monaten (95 % CI: 1.23 – 1.74, $P = 2.0 \times 10^{-6}$). Dies ist in **Tabelle 24** gezeigt.

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	OR (95 % CI)	P
Crude	≤1689	Referenz	
	>1689	1.31 (1.09 – 1.57)	0.0036
Model 1	≤1689	Referenz	
	>1689	1.34 (1.11 – 1.61)	0.0020
Model 2	≤1689	Referenz	
	>1689	1.42 (1.16 – 1.73)	0.0006
Model 3	≤1689	Referenz	
	>1689	1.55 (1.20 – 1.99)	0.007

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen uDKK3 und dem Risiko für einen Rückgang der eGFR ≥ 5 % innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.

Model 3: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie, eGFR und Zeitpunkt der Untersuchung.

IDI für die Hinzunahme von uDKK3 zu einem Modell, welches Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR umfasst: 0.076 (95 % CI: 0.043 – 0.0011), P=0.001.

NRI für die Hinzunahme von uDKK3 zu einem Modell, welches Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR umfasst: 0.198 (95 % CI: 0.030 – 0.367), P=0.021.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.4 Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Glomerulonephritis			CAKUT			Andere		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤1689	-1.5	-5.0 – 2.05	Ref.	1.4	0.0 – 2.7	Ref.	-0.6	-3.9 – 2.7	Ref.
	>1689	-9.5	-16.3 – -2.7	0.036	-6.2	-7.5 – -4.9	<0.0001	-8.3	-11.7 – -4.9	0.001
Model 1	≤1689	2.7	-7.7 – 13.2	Ref.	2.0	-1.4 – 5.5	Ref.	-2.9	-9.5 – 3.7	Ref.
	>1689	-6.5	-15.0 – 2.0	0.026	-5.5	-8.7 – -2.3	<0.0001	-10.4	-17.2 – -3.5	0.012
Model 2	≤1689	6.6	-4.3 – 17.5	Ref.	1.9	-1.5 – 5.3	Ref.	-3.3	-9.9 – 3.4	Ref.
	>1689	-7.6	-15.3 – 0.0	0.007	-4.6	-7.9 – -1.2	<0.0001	-9.6	-17.4 – -1.9	0.073

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen dem uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der renalen Grunderkrankung bei den Patienten der ESCAPE Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS.

Model 2: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; CAKUT, Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 25 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der renalen Grunderkrankungen bei den Patienten der ESCAPE-Studie. In der Patientengruppe mit uDKK >1689 pg/mg Kreatinin war der Rückgang der eGFR unabhängig der Diagnose höher und lag bei Diagnose einer Glomerulonephritis bei 7.6 % (95 % CI: -15.3 – 0.0, $P = 0.007$), bei CAKUT bei 4.6 % (95 % CI: -7.9 – -1.2, $P < 0.0001$) und bei Diagnose anderer Genese bei -9.6 % (95 % CI: -17.4 – -1.9 $P = 0.073$). Bei Kindern mit uDKK3 ≤ 1689 pg/mg Kreatinin war der Rückgang der eGFR geringer und beträgt bei Diagnose Glomerulonephritis 6.6 % (95 % CI: -4.3 – 17.5), bei CAKUT 1.9 % (95 % CI: -1.5 – 5.3) und bei Diagnose anderer Genese -3.3 % (95 % CI: -9.9 – 3.4). Dies ist auch in **Abbildung 10** dargestellt.

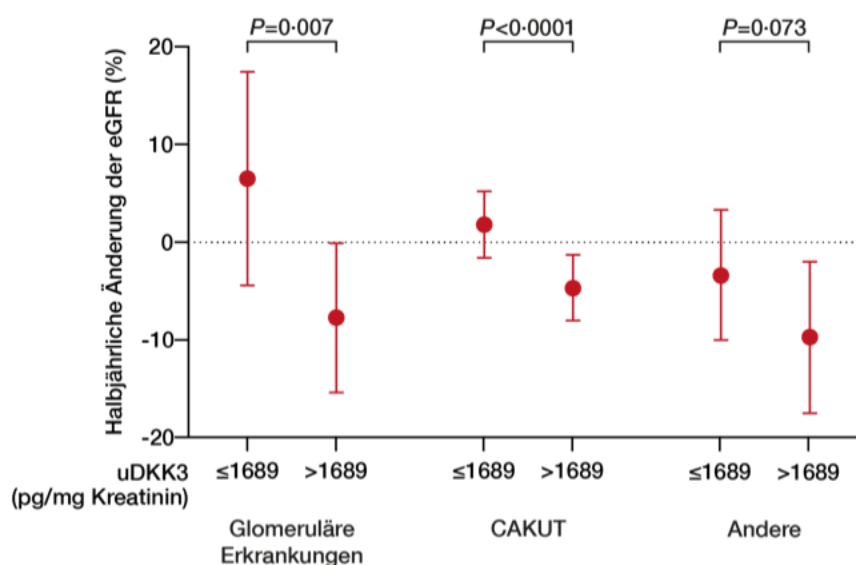


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit der renalen Grunderkrankungen der Patienten der ESCAPE Studie.

Gezeigt sind die Least Square Means mit 95 % CI. Die Analyse wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

eGFR, estimated glomerular Filtration Rate; CAKUT, Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract; uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

8.5 Subgruppenanalysen des Zusammenhangs zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR

8.5.1 Geschlecht

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Weiblich			männlich		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤1689	-1.5	-3.1 – 0.2	Referenz	-1.5	-3.2 – 0.1	Referenz
	>1689	-6.2	-8.1 – -4.3	<0.0001	-6.1	-7.3 – -4.8	<0.0001
Model 1	≤1689	-1.5	-3.3 – 0.3	Referenz	-0.9	-3.1 – 1.2	Referenz
	>1689	-6.5	-8.4 – -4.5	<0.0001	-6.5	-8.0 – -5.1	<0.0001

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Geschlechtes der Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 26 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie in Abhängigkeit des Geschlechtes der Kinder. Bei den Kindern beider Geschlechter mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin war der Rückgang eGFR signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit uDKK ≤1689 pg/mg Kreatinin. In der Patientengruppe mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin beträgt der Rückgang der eGFR bei den weiblichen Patienten 6.5 % (95 % CI: -8.4 – -4.5, $P < 0.0001$) und bei den männlichen Patienten 6.5 % (95 % CI: -8.0 – -5.1, $P < 0.0001$).

8.5.2 Hypertonie

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Keine Hypertonie			Hypertonie		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤1689	-1.2	-2.7 – 0.3	Referenz	-2.0	-3.8 – -0.3	Referenz
	>1689	-5.7	-6.9 – -4.4	<0.0001	-7.0	-9.0 – -5.1	<0.0001
Model 1	≤1689	-0.6	-2.6 – 1.3	Referenz	-2.0	-3.9 – -0.1	Referenz
	>1689	-6.1	-7.6 – -4.6	<0.0001	-7.2	-9.0 – -5.3	<0.0001

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Hypertonie der Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, Albuminurie und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 27 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Hypertonie der Patienten der 4C Studie. Bei den Kindern mit und ohne Hypertonie und mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin war der Rückgang eGFR signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit uDKK ≤1689 pg/mg Kreatinin. In der Patientengruppe mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin und Hypertonie beträgt der Rückgang der eGFR -7.2 % (95 % CI: -9.0 – -5.3, $P < 0.0001$) und ohne Hypertonie -6.1% (95 % CI: -7.6 – -4.6, $P < 0.0001$).

8.5.3 Albuminurie

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Albuminurie ≤ 300 mg/g			Albuminurie > 300 (mg/g)		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤1689	-0.2	-1.4 – 1.1	Referenz	-6.5	-9.3 – -3.7	Referenz
	>1689	-3.5	-4.6 – -2.4	<0.0001	-12.9	-15.0 – -10.8	0.0014
Model 1	≤1689	0.4	-1.0 – 1.9	Referenz	-7.2	-10.8 – -3.5	Referenz
	>1689	-4.1	-5.3 – -2.9	<0.0001	-13.0	-15.6 – -10.5	0.024

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit der Baseline Albuminurie bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 28 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit der Baseline Albuminurie bei den Patienten der 4C Studie. Bei den Kindern mit einer Baseline Albuminurie $>$ und ≤ 300 mg/g und mit uDKK3 > 1689 pg/mg Kreatinin war der Rückgang eGFR signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit uDKK ≤ 1689 pg/mg Kreatinin. In der Patientengruppe mit uDKK > 1689 pg/mg Kreatinin und Baseline Albuminurie ≤ 300 mg/g beträgt der Rückgang der eGFR -4.1 % (95 % CI: -5,3 – -29, $P < 0.0001$). Bei einer Albuminurie > 300 mg/g beträgt der Rückgang der eGFR (%) bei -13.0 (95 % CI: -15.6 – 10.5, $P = 0.024$).

8.5.4 Alter

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	Alter ≤ 11.3 Jahre			Alter 11.4 – 14.1 Jahre			Alter 14.2 – 16.8			Alter >16.8		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	P	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	P	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	P	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	P
Crude	≤1689	-0.4	-3.2 – 2.4	Ref.	-1.2	-3.5 – 1.1	Ref.	-3.3	-5.1 – -1.6	Ref.	-1.0	-3.3 – 1.3	Ref.
	>1689	-4.1	-5.8 – -2.3	0.015	-5.8	-8.7 – -2.9	0.029	-6.9	-9.1 – -4.7	0.030	-9.1	-11.4 – -6.7	<0.0001
Model 1	≤1689	-0.2	-3.5 – 3.1	Ref.	0.2	-3.0 – 3.4	Ref.	-3.5	-5.3 – -1.7	Ref.	-0.7	-3.3 – 1.8	Ref.
	>1689	-4.3	-6.3 – -2.2	0.062	-6.6	-9.6 – -3.8	0.007	-6.7	-8.9 – -4.5	0.020	-9.4	-11.9 – -6.9	<0.0001

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des Alters bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS, Albuminurie und eGFR

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 29 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten bei den Patienten der 4C Studie in Abhängigkeit des Alters. Es ist zu erkennen, dass Kinder mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin in allen Altersgruppen, bis auf die Gruppe der Kinder ≤ 11.3 Jahre, einen signifikant höheren Rückgang der eGFR innerhalb von sechs Monaten haben. Im Vergleich dazu hatten die Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin in allen Altersklassen einen geringeren Rückgang der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten.

8.5.5 BMI SDS

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	BMI SDS ≤ -0.3			BMI SDS $-0.2 - 0.7$			BMI SDS > 0.7		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤ 1689	-1.9	-3.6 – -0.2	Ref.	-1.4	-3.4 – -0.5	Ref.	-1.2	-3.2 – -0.9	Ref.
	> 1689	-6.8	-8.6 – -5.0	< 0.0001	-4.9	-6.8 – -3.0	0.014	-6.8	-8.3 – -5.2	< 0.0001
Model 1	≤ 1689	-1.5	-3.6 – -0.6	Ref.	-0.6	-3.1 – 1.8	Ref.	-0.8	-3.4 – 1.7	Ref.
	> 1689	-7.1	-9.3 – -5.0	0.0012	-5.9	-8.0 – -3.9	0.0017	-7.3	-8.7 – -5.1	< 0.0001

Tabelle 30: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des BMI SDS der Patienten der 4C Studie ermittelt durch Benutzung von generalisierten Schätzgleichungen.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, Albuminurie und eGFR.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 30 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten in Abhängigkeit des BMI SDS der Patienten der 4C Studie. Es ist zu erkennen, dass Kinder mit uDKK3 > 1689 pg/mg Kreatinin, unabhängig von ihrem BMI SDS, einen signifikanten höheren Rückgang der eGFR innerhalb von sechs Monaten haben. Im Vergleich dazu hatten die Kinder mit uDKK3 ≤ 1689 pg/mg Kreatinin in allen Gruppen einen geringeren Rückgang der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten.

8.5.6 Baseline eGFR

Model	uDKK3 (pg/mg Kreatinin)	eGFR < 15 mL/min/1.73m ²			eGFR 15-29 mL/min/1.73m ²			eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m ²		
		Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>	Änderung der eGFR (%)	95 % CI	<i>P</i>
Crude	≤1689	10.7	-2.3 – 23.6	Ref.	-2.8	-4.6 – -1.1	Ref.	-1.8	-2.9 – -0.7	Ref.
	>1689	-2.9	-6.9 – -1.2	0.057	-7.3	-8.5 – -6.0	<0.0001	-5.2	-6.9 – -3.4	0.0011
Model 1	≤1689	9.7	-2.6 – 21.9	Ref.	-2.5	-4.4 – -0.7	Ref.	-1.7	-2.9 – -0.5	Ref.
	>1689	-4.9	-9.3 – -0.5	0.045	-7.2	-8.8 – -5.8	<0.0001	-5.1	-7.0 – -3.1	0.0013

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit zur Baseline eGFR bei den Patienten der 4C Studie.

Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Systolischer Blutdruck SDS, BMI SDS und Albuminurie.

uDKK3, Urin Dickkopf-3; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Tabelle 31 zeigt den Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR (%) in Abhängigkeit zur Baseline eGFR bei den Patienten der 4C Studie. Es ist zu erkennen, dass Kinder mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin, unabhängig von ihrer Baseline eGFR, einen signifikanten höheren Rückgang der eGFR innerhalb von sechs Monaten haben. Im Vergleich dazu hatten die Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin in allen Gruppen einen geringeren Rückgang der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten.

8.5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppen-Analysen

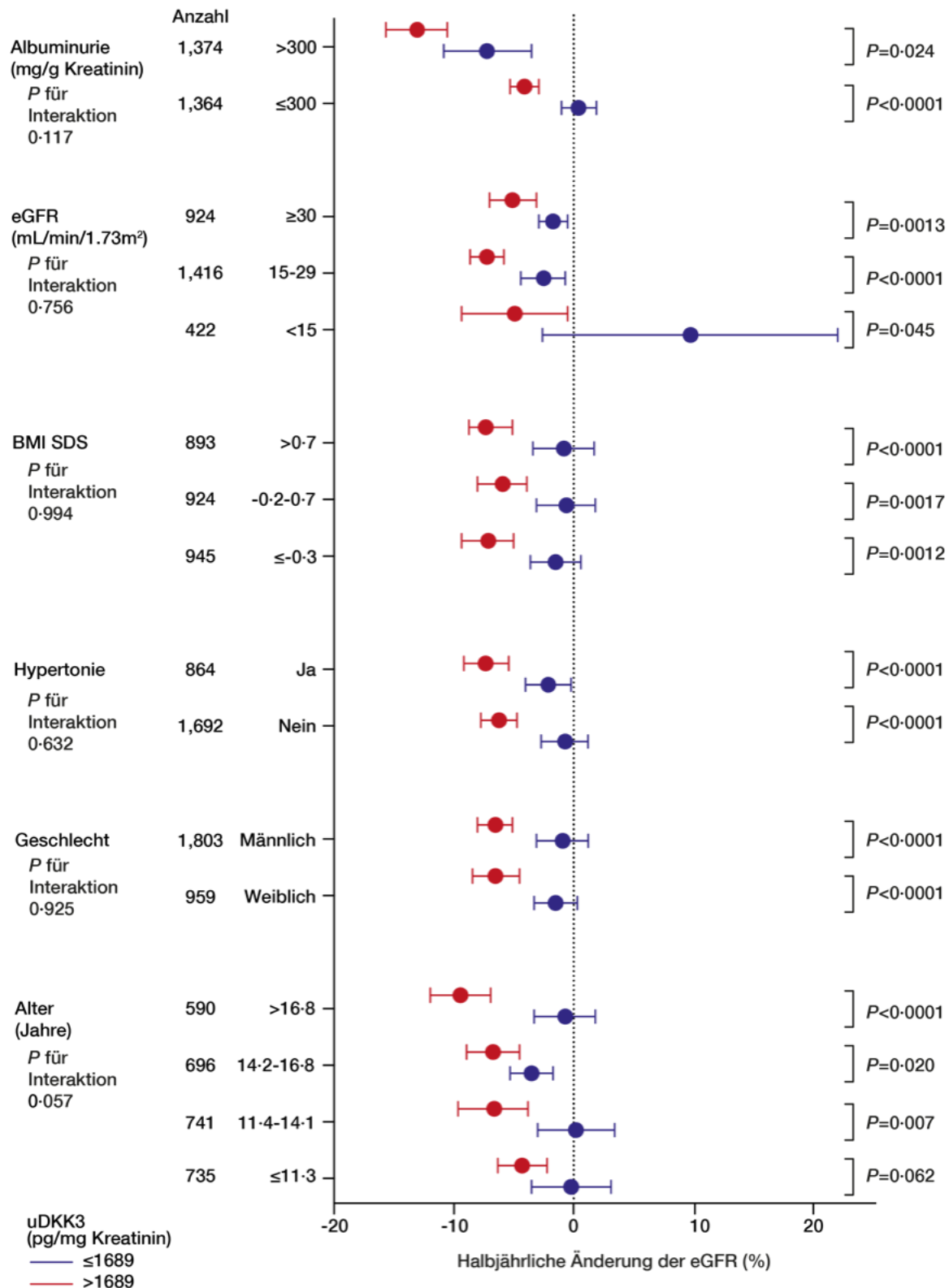


Abbildung 11: Subgruppen-Analysen des Zusammenhanges zwischen uDKK3 und dem halbjährlichen Rückgang der eGFR. Gezeigt ist der Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR innerhalb von sechs Monaten in Bezug auf die Albuminurie, eGFR, Tertiale des BMI SDS, Bluthochdruck, Geschlecht und Tertiale des Alters der Patientender 4C-Studie. Gezeigt sind die Least Square Means mit 95 % Konfidenzintervall (CI). Die Analysen wurden adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI SDS, systolischen Blutdruck SDS, Bluthochdruck, eGFR und Albuminurie.

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate; uDKK3, Urin Dickkopf-3. Abbildung entnommen aus Speer et al. The Lancet Child & Adolescent Health 2023.

Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen uDKK3 und dem Rückgang der eGFR (%) in den folgenden sechs Monaten in Abhängigkeit grundlegender Merkmale. Unabhängig von dem betrachteten Merkmal weist die Patientengruppe mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin einen signifikant höheren Rückgang der eGFR innerhalb von sechs Monaten auf. Im Vergleich dazu haben die Kinder mit uDKK3 ≤1689 pg/mg Kreatinin in allen Gruppen einen geringeren Rückgang der eGFR (%) innerhalb von sechs Monaten.

9. Diskussion

In der aktuellen Studie haben wir durch die Analyse von zwei prospektiven pädiatrischen CKD-Studien gezeigt, dass erhöhte uDKK3-Konzentrationen mit einem signifikant höheren Rückgang der eGFR innerhalb von sechs Monaten unabhängig von Basisparametern, Albuminurie, eGFR oder der Ursache der CKD assoziiert sind. Des Weiteren war es uns möglich zu zeigen, dass anhand einer uDKK3-Konzentration von über 1689 pg/mg Kreatinin Kinder identifiziert werden können, die von einer intensivierten Blutdruckeinstellung mit niedrigerem systolischem Zielblutdruck profitieren. Diese Patienten/innen weisen ein verlangsames Fortschreiten ihrer CKD auf. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die uDKK3-Konzentrationen durch eine RAAS-Blockade sinken.

9.1 Rolle des Wnt/ β -catenin Signalweges bei der Nierenfibrose

Tubulointerstitielle Fibrose ist nicht nur der Beginn und Grund für das Voranschreiten vieler Nierenerkrankungen, sondern auch der Auslöser für den Progress von Nierenerkrankungen hin zu einer CKD. Bestandteil der Fibrose ist neben der extrazellulären Ablagerung von Proteinen, insbesondere von Kollagenfasern, auch die Akkumulation von Fibroblasten und der Verlust von Tubulusepithelzellen (ZEISBERG, NEILSON, 2010). Tubulusepithelzellen werden nicht nur durch eine Fibrose geschädigt, sondern spielen auch eine zentrale Rolle in der Entstehung dieser. Ein Crosstalk der Tubulusepithelzellen mit anderen Zellen durch Cytokine, Chemokine und andere Botenstoffe wie Wachstumsfaktoren sorgt für die Aktivierung und Rekrutierung von T-Zellen und Makrophagen ins Gewebe. Von großer Bedeutung sind dafür Connective tissue growth factor (CTGF), die Cytokine Interleukin-6 (IL-6), IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF), sowie CC-Chemokin Ligand 5 (CCL5) und Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) (FEDERICO et al., 2016).

Makrophagen, die im Zuge dieser Prozesse ins Gewebe einwandern, exprimieren bereits basal Rezeptoren für Wnt-Liganden. Dies stimuliert die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten (TANG et al., 2019). Darüber hinaus spielen die Makrophagen auch bei der Ausschüttung von Wnt-Liganden eine Rolle und exprimieren beispielsweise Wnt7b (LIN et al., 2010). Zum einen induziert das die Reparatur und Regeneration von Epithelzellen, zum anderen kommt es dadurch zur weiteren Ausschüttung von Wnt-Liganden, welche wiederum proinflammatorisch wirken und Makrophagen aktivieren (FEDERICO et al., 2016). Diese Beobachtung wird unterstützt durch die Arbeit von Chen, S. et al (CHEN et al., 2019). Sie hat gezeigt, dass es durch die Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalweges durch Wnt-Liganden zur Entstehung eines Mikromilieus kommt, welches tubuläre Reparationsmechanismen ermöglicht (CHEN et al., 2019). Von entscheidender Bedeutung scheint jedoch die Dauer der Stresssituation für die Niere zu sein. Im Mausversuch eines renalen Ischämie-/Reperfusionsschadens mit einer Ischämiezeit der Niere von 20 Minuten kam es zur vorübergehenden Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalweges und zu einer kompletten Erholung der Nierenfunktion (WANG et al., 2018b). Dies wird unterstützt durch die Beobachtung, dass

vorübergehende Exposition von Epithelzellen mit Wnt6 zur Zellregeneration führt und ihre Differenzierung verhindert. Ebenso hat Wnt1 oder β -catenin bei vorübergehender Aktivierung positive Effekte auf die Zellen, da es durch die Reduktion von BAX und p53 eine antiapoptotische Wirkung hat.

Zusätzlich haben Wang et al. gezeigt, dass es bei längerer Ischämiezeit der Niere zu einer dauerhaften Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalweges kommt (WANG et al., 2018b). Dadurch erleidet die Niere eine deutliche Schädigung und es kommt zu einer Fibrosierung, was in eine dauerhaften Nierenfunktionseinschränkung resultiert (WANG et al., 2018b). Tubuläre Epithelzellen induzieren durch dauerhafte Aktivierung mit Wnt-Liganden wie zum Beispiel Wnt9a Seneszenz (LUO et al., 2018). Durch Wnt5a und die dadurch induzierte Expression von Metalloproteinase 2 (MMP2) kann es zur Ablösung der Tubulusepithelzellen von der Basalmembran kommen (LI et al., 2013). Insgesamt führen diese Prozesse somit zu einer Einschränkung der Nierenfunktion und einer persistierenden Nierenfunktionseinschränkung.

9.1.1 Rolle von DKK3 bei Nierenschädigung

DKK3 wird in der sich entwickelnden Niere postnatal bis zum Ende des Wachstums exprimiert, in der Niere des gesunden Erwachsenen hingegen nicht. Kommt es jedoch zu einer Stresssituation durch eine AKI oder eine CKD, wird DKK3 von den proximalen Tubulusepithelzellen exprimiert (FEDERICO et al., 2016). DKK3 wirkt dann auto- und parakrin auf die Tubuluszellen und die Zellen des umgebenden Gewebes. Dies führt zu einer Atrophie der Tubulusepithelzellen und zu einer Fibrose des Nierengewebes (FEDERICO et al., 2016). Ausgelöst wird dies durch eine Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalweges durch DKK3. Es wurde gezeigt, dass es dadurch zu stressinduzierter Ausschüttung von Cytokinen wie IL-6 und IL-8 aus den Tubulusepithelzellen kommt. Im Zuge dessen kommt es zur Einwanderung von T-Zellen, die ähnlich den oben erwähnten Makrophagen eine profibrotische Wirkung haben (FEDERICO et al., 2016; HE et al., 2009; NUSSE, CLEVERS, 2017; XIAO et al., 2016; ZHOU et al., 2016).

In diesem Zusammenhang ist es möglich, DKK3 mittels ELISA im Urin nachzuweisen. Unsere Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration von uDKK3 und dem Grad der tubulointerstitiellen Fibrose des Nierenparenchyms gibt. Zusätzlich war es anhand der uDKK3-Konzentrationen der Patienten möglich, jene zu identifizieren, die von einem erhöhten Risiko für den Progress ihrer CKD betroffen sind (ZEWINGER et al., 2018). Auch die präoperative Identifikation von Patienten mit AKI nach Herzoperation ist durch die Bestimmung von uDKK3 möglich (SCHUNK et al., 2019).

Passend zu diesen Erkenntnissen war es möglich in dieser Arbeit zu zeigen, dass Kinder, die von einer intensivierten Blutdruckeinstellung profitieren, anhand der uDKK3-Konzentration identifiziert werden konnten. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass es durch die Bestimmung der uDKK3-Konzentration

möglich ist, Kinder zu erkennen, die von einem höheren Rückgang der eGFR in den folgenden sechs Monaten bedroht sind.

9.2 Biomarker bei Kindern mit CKD

Als standardisierte und am weitesten verbreitete Biomarker bei der CKD gelten die Kreatinin-Konzentration im Serum und die Proteinurie (BRADLEY A WARADY, 2022b; SITTER, 2021). Diese beiden Marker steigen jedoch im Verlauf einer Schädigung der Niere und der CKD nur sehr langsam an und der Rückgang der Nierenfunktion bleibt anfangs oftmals unentdeckt (SITTER, 2021). Da sich Kinder noch im Wachstum befinden, unterliegt die Niere natürlichen Veränderungen, welche die Filterfunktion beeinflussen (ARDISSINO et al., 2012). Im Zuge dieser Veränderungen werden Änderungen des Serum Kreatinins kompensatorisch aufgefangen und bleiben oft unerkannt. Diese Wachstumsprozesse und Veränderungen betreffen besonders Kinder unter zwei Jahren (BRADLEY A WARADY, 2022a; KDIGO, 2013). Zusätzlich wird die Serum Kreatinin-Konzentration noch von weiteren Faktoren beeinflusst wie z.B. Geschlecht, Ethnie, Muskelmasse, Hydrationszustand und Medikamenten. Bei Kindern können auf Grundlage dieser beiden Biomarker nur 32 % der Rückgänge der eGFR erklärt werden (STIEFELHAGEN, 2021). In diesem Zusammenhang ist ein idealer Biomarker nicht invasiv, leicht messbar, sensitiv und zeigt eine spezifisch notwendige Therapie an. Zusätzlich sollte er idealerweise auf pathologische Veränderungen hinweisen und das Ansprechen auf eine adäquate Therapie anzeigen.

9.3 DKK3 als Biomarker der CKD-Progression

DKK3 ist ein Glykoprotein und wird bei Stress von renalen proximalen Tubulusepithelzellen exprimiert und in den Urin sezerniert. Als Aktivator des Wnt/ β -catenin Signalweges ist es an tubulointerstitieller Fibrose beteiligt und von hoher Bedeutung beim Vorgang der Verschlechterung der Nierenfunktion.

Zewinger et al. konnten nachweisen, dass Patienten mit CKD erhöhte uDKK3-Konzentration im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aufweisen (431 vs 33 pg uDKK3/ mg Kreatinin) (ZEWINGER et al., 2018). Zusätzlich konnte er zeigen, dass mit steigenden DKK3 Spiegeln im Urin der Patienten mit CKD der Rückgang der eGFR in den folgenden 12 Monaten steigt. Patienten mit $\text{DKK3} > 4000$ pg/mg Kreatinin hatten im Durchschnitt einen Rückgang der eGFR um 7.6 % in den folgenden 12 Monaten. Darüber hinaus war es möglich zu belegen, dass man Patienten vor einem herzchirurgischen Eingriff anhand von uDKK3 identifizieren kann, die ein erhöhtes Risiko für ein AKI oder dauerhaften Verlust ihrer Nierenfunktion nach einer Herzoperation haben (SCHUNK et al., 2019). Die Studie umfasste 733 Patienten und zeigte, dass Patienten mit $\text{uDKK3} > 471$ pg/mg Kreatinin ein erhöhtes Risiko für ein AKI (OR 1.65, 95 % CI, 1.10 – 2.47, $P = 0.015$) unabhängig ihrer Nierenfunktion haben. Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse in der RenalRIP Studie (SCHUNK

et al., 2019; ZARBOCK et al., 2015). Dabei handelt es sich um eine deutsche multizentrische Studie mit 240 Patienten mit einem Cleveland Clinic Foundation score von sechs und höher vor Herzoperation. Die Analyse der Daten zeigte, dass uDKK3 über 471 pg/mg Kreatinin ein signifikant erhöhtes Risiko für einen dauerhaften Verlust der Nierenfunktion (OR 6.67, 95 % CI 1.67 – 26.62, $P = 0.0072$) und Dialyseabhängigkeit (OR 13.57, 95 % CI 1.50 – 122.77, $P = 0.020$) 90 Tage nach Operation anzeigte. Diese Daten zeigen, dass es anhand von uDKK3 möglich ist, für die Patienten eine Risikostratifizierung für eine AKI vor Operationen durchzuführen.

Aktuell basiert die klinische Beurteilung von Patienten hauptsächlich auf der Grundlage der Proteinurie und des S-Kreatinins. Zu einer Veränderung dieser Parameter kommt es erst mit Verzögerung oder nach einer Schädigung des Nierenparenchyms. Die Messung von uDKK3 bietet die Möglichkeit, den aktuellen tubulären Stress und den Zustand der Niere zu monitoren, der das Risiko für eine AKI anzeigt, während andere Marker wie urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) oder urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1) erst nach einer Nierenschädigung und damit postoperativ ansteigen. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass es die Bestimmung von uDKK3 erlaubt, risikobehaftete Patienten vor Operationen zu erkennen. Hierdurch entsteht ein Therapievorteil, da durch intensiviertes Monitoring und durch eine nephroprotektive Therapie wie z.B. intensivierte Blutdruckeinstellung, Vermeidung von renal eliminiertem Kontrastmittel, nephrotoxischer Antibiotika etc. Komplikationen und Nachteile für den Patienten vermieden werden können.

Obwohl das AKI und die CKD bisher als zwei unterschiedliche Krankheitsbilder verstanden wurden, deutet die neuste Studienlage darauf hin, dass es sich hierbei um zwei eng verbundene Krankheiten handelt. In diesem Kontext wird von einem Krankheitskontinuum gesprochen (CHAWLA et al., 2014; ISHANI et al., 2009; SCHUNK et al., 2019). Besonders betroffen sind Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. ältere Personen). Dieses Patientenkollektiv hat ein erhöhtes Risiko durch eine AKI an einer CKD oder ESRD zu erkranken. Neben dem Ausmaß der Abnahme der eGFR und der Häufigkeit eines AKI sind die genauen Risikofaktoren für die Transition einer AKI zur CKD jedoch nicht bekannt. Sicher ist jedoch, dass durch AKI angefangene nierenschädigende Prozesse nicht mit dem Ende einer AKI sistieren, sondern weiter voranschreiten (CHAWLA et al., 2014).

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse und den Ergebnissen von Zewinger et al. bezüglich der Identifikation von CKD-Patienten anhand von uDKK3 kann uDKK3 als Marker für die Entwicklung einer AKI zur CKD genutzt werden.

Die mit der aktuellen Arbeit vorgelegten Daten bestätigen die bisherigen Erkenntnisse und erweitern sie auf Kinder mit CKD. uDKK3 konnte somit nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern als Biomarker etabliert werden. Auch bei Kindern mit einer CKD war es uns möglich, anhand von uDKK3 Patienten mit erhöhtem Risiko für einen verstärkten Rückgang der Nierenfunktion unabhängig einer Intervention zu identifizieren. Im nächsten Schritt konnten wir zeigen, dass anhand

der sich veränderten uDKK3-Konzentrationen der Erfolg einer Therapie, in diesem Fall der RAAS-Blockade, und damit die Verminderung des Nierenschadens (Rückgang der GFR) überwacht werden kann. Von großer Bedeutung in diesem Kontext ist die breite Verwendbarkeit von uDKK3, da dieser Parameter unabhängig von der Diagnose der CKD verwendet werden kann und unabhängig von anderen Faktoren wie Albuminurie, eGFR, Alter, BMI, Geschlecht und vorhandener Hypertonie ist.

Der Zusammenhang zwischen uDKK3 und der Änderung der eGFR erreichte in diesen Untersuchungen ein sehr hohes Signifikanzniveau, da es sich bei dem vorliegenden Patientenkollektiv um Kinder handelt. Diese besitzen im Vergleich zu Erwachsenen keine bis wenige Vorerkrankungen. Außerdem bestehen nahezu keine Komorbiditäten oder Risikofaktoren durch noch andauernden oder zurückliegenden Genussmittelkonsum sowie eine ungesunde Lebensweise. Die erhobenen Datensätze liegen somit ohne Verfälschung durch andere Parameter oder Variablen vor und haben eine hohe Aussagekraft.

9.4 Andere Biomarker der CKD Progression bei Kindern

9.4.1 Biomarker einer tubulointerstitiellen Schädigung

Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNAGL)

uNAGL ist ein 25 kDa großes Protein und wird von neutrophilen Granulozyten sowie geschädigten Tubulusepithelzellen exprimiert und ins Blut und den Urin abgegeben (GREENBERG et al., 2018; SCHREZENMEIER et al., 2017). In der frühen Phase einer Immunreaktion bindet es die Eisen-Siderophore und hat durch die Verhinderung der Eisenwiederaufnahme in Bakterien eine bakterio-statische Wirkung. uNAGL ist dauerhaft nachweisbar und wird in geringer Menge von vielen Zellen exprimiert (SCHREZENMEIER et al., 2017). Da uNAGL bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen nach ischämischen oder toxischen Ereignissen für die Niere schnell hoch reguliert wird, kann es als sensibler Marker für frühen tubulären Schaden benutzt werden. Bereits drei Stunden nach einem Ereignis ist ein Anstieg nachweisbar (SCHREZENMEIER et al., 2017). Abhängig von der Schwere der Schädigung erreicht die uNAGL Konzentration ihren Peak nach sechs bis zwölf Stunden und ist, in Abhängigkeit der Schwere des Ereignisses, nach initialer Schädigung bis zu fünf Tage nachweisbar. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass uNAGL nicht nur zur Früherkennung eines AKI bei kritisch kranken Patienten, Nierentransplantierten und Erwachsenen mit Herzoperation, sondern auch bei Kindern mit Herzoperation genutzt werden kann (TRACHTMAN et al., 2006; VAN DEN EYNDE et al., 2022; WANG et al., 2018a). Des Weiteren kann es durch seine bakterio-statische Wirkung und seinen schnellen Anstieg bei der Überwachung kritisch kranker Kinder und Erwachsener genutzt werden um die Entwicklung und das akute Geschehen einer Sepsis zu monitoren. Von Vorteil als Biomarker ist, dass uNAGL in Folge einer effektiven Therapie abfällt (KASAHARA et al., 2009; KUWABARA et al., 2009). Zusätzlich wurde uNGAL zur Beurteilung der Schwere einer Lupus-Nephritis oder eines hämolytisch urämisches Syndroms im Kindesalter untersucht (BRUNNER et al.,

2006; TRACHTMAN et al., 2006). Zur Prädiktion einer progressiven CKD ergibt die Bestimmung von NGAL allerdings keinen diagnostischen Vorteil. Zusätzlich zur eGFR und der Proteinurie konnte allerdings kein signifikanter Vorteil bei der Voraussage der Progression durch die Bestimmung von NGAL festgestellt werden (KASAHARA et al., 2009; KUWABARA et al., 2009).

Urinary interleukin-18 (IL-18)

IL-18 besteht aus 193 Aminosäuren und wird als inflammatorisches Zytokin im Zuge von Entzündungsreaktionen von Makrophagen und anderen Zellen darunter Endothelzellen, intestinalen Epithelzellen, Keratinozyten, Fibroblasten und weiteren Zelltypen exprimiert (YASUDA et al., 2019). In der Niere wird IL-18 von proximalen Tubulusepithelzellen im Zuge eines AKI sezerniert. Zusammen mit IL-12 induziert IL-18 über Th1 Zellen und NK-Zellen die Ausschüttung von TNF α und sorgt für eine Makrophagen-induzierte Entzündungsreaktion (WEN et al., 2019). Tubulärer Schaden und Ablagerungen von extrazellulärer Matrix und damit Fibrose und Schädigung des Nierenparenchyms sind die Folge. Zubowska et al. haben 85 pädiatrisch onkologische Patienten im Hinblick auf IL-18 als Biomarker untersucht. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass nach Zytostatikagabe und Nephrektomie bei Kindern IL-18 ansteigt und auf Schädigung und Atrophie im proximalen Tubulussystem hinweist (ZUBOWSKA et al., 2013). Des Weiteren wurde von Isaac et. al nachgewiesen, dass erhöhte IL-18 Spiegel am ersten Tag nach einer Nierentransplantation auf eine schnelle Verschlechterung der Transplantatfunktion innerhalb des ersten Jahres hinweisen (HALL et al., 2012). Bei HIV-infizierten Patienten ist IL-18 mit einem schnelleren Rückgang der Nierenfunktion vergesellschaftet und zeigt darüber hinaus eine erhöhte Mortalität an (PERALTA et al., 2014; SHLIPAK et al., 2012). Allerdings erbringt auch die Bestimmung von IL-18 zusätzlich zu eGFR und Albuminurie keinen diagnostischen Nutzen.

Urinary and blood kidney injury molecule-1 (KIM-1)

KIM-1 ist ein transmembranäres Glykoprotein und ist in der gesunden Niere nicht nachweisbar. Bei Schädigung der Niere wird es jedoch stark in den Tubuluszellen der Niere exprimiert (PARIKH et al., 2013; SCHREZENMEIER et al., 2017). Bei verschiedenen Krankheitsbildern konnte gezeigt werden, dass KIM-1 als Biomarker genutzt werden kann, um Patienten mit schnellerem Verlauf oder spezifischem Krankheitsbild zu identifizieren. KIM-1 kann genutzt werden, um Patienten mit Steroid-resistentem nephrotischem Syndrom zu identifizieren, da diese im Vergleich zu Patienten mit Steroid-sensiblen Syndrom erhöhte KIM-1 Level aufweisen (BIENIAŚ et al., 2015). Des Weiteren ist KIM-1 bei Patienten mit Nierenerkrankungen, außer minimal-change-Erkrankungen (VAN TIMMEREN et al., 2007b), und bei Kindern mit Diabetes 1 ohne Albuminurie erhöht (UCAKTURK et al., 2016). In einer Studie mit 145 Nierentransplantierten wurde belegt, dass Patienten mit KIM-1 Konzentrationen im höchsten Tertial ein mehr als fünffach erhöhtes Risiko eines Transplantatverlustes haben (VAN TIMMEREN et al., 2007a). Unterstützt wird diese Beobachtung durch Szeto et al. Diese konnten

zeigen, dass pro log Einheit-Anstieg von KIM-1 bei Nierentransplantierten das Risiko des Verlustes des Transplantates um fast das Dreifache steigt (SZETO et al., 2010).

Urinary epidermal growth factor (uEGF)

EGF besteht aus 53 Aminosäuren und kommt in verschiedenen Geweben des Körpers und in Körperflüssigkeiten vor. In der Niere wird EGF von den Zellen der Henle-Schleife und des distalen Tubulussystems exprimiert (CORTVRINDT et al., 2022). In der gesunden Niere kommt es physiologisch in hohen Konzentrationen vor, da es vermutlich durch DNA-Synthese die Zellproliferation, Differenzierung und das Überleben der Zellen fördert. Im Mausmodell mit temporärer Nierenschädigung konnte nachgewiesen werden, dass es regenerative Signalwege aktiviert und für die Reepithelialisierung geschädigter Tubulussystems verantwortlich ist (CAO et al., 2005). Während hohe Konzentrationen von uEGF gesundes und funktionsfähiges Tubulusgewebe anzeigen (JU et al., 2015), weisen niedrige Konzentrationen von uEGF auf interstitielle Fibrose und Epithelatrophie hin (NOWAK, SCHNELLMANN, 1995). In drei unabhängigen Patientenkohorten mit insgesamt 942 Patienten mit glomerulären Erkrankungen konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden und gezeigt werden, dass durch das Hinzufügen von uEGF zu bereits etablierten klinischen Markern wie Albuminurie und eGFR die Voraussage der CKD verbessert werden kann (JU et al., 2015). Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass unabhängig einer CKD-Diagnose oder Diabetes uEGF auf einen schnellen Rückgang der eGFR hinweist (NORVIK et al., 2021). Gezeigt wurde dies durch Untersuchungen der Allgemeinbevölkerung anhand der Analyse von insgesamt 5783 Patienten aus der RENIS und PREVEND-Studie (NORVIK et al., 2021). Zusätzlich wurde in einer Patientenkohorte mit 23 Kindern belegt, dass dieser Zusammenhang auch bei Kindern vorliegt (TSAU, CHEN, 1999). Untersuchungen von Azukatis et al. an einem größeren Patientenkollektiv von 623 Kindern bestätigen, dass niedrige uEGF-Level auch bei Kindern das Ausmaß eines tubulointerstitiellen Schadens darlegen (AZUKAITIS et al., 2019). Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch unklar, ob es zu Interaktionen mit anderen Biomarkern kommt und wie zuverlässig uEGF ist, da es noch kein standardisiertes Messverfahren gibt (TSAU, CHEN, 1999).

9.4.2 Biomarker von tubulointerstitieller Fibrose

Blood transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1)

TGF- β_1 ist ein Zytokin und somit für die Einwanderung von Makrophagen und damit verbundenen Prozessen wie Entzündungsreaktion und Anhäufung extrazellulärer Matrix sowie irreversiblen Gewebeschaden mitverantwortlich (GREENBERG et al., 2018). TGF- β_1 wird in der Niere von Epithelzellen, Fibroblasten und einwandernden Entzündungszellen sezerniert. Dort erfüllt es para- und autokrine Funktionen. TGF- β_1 könnte als potenzieller Biomarker bei Kindern mit idiopathischem nephrotischem Syndrom dienen, da es bei Patienten mit FSGS im Mittelstrahlurin höher war als bei

Kindern mit minimal change Erkrankungen (WORONIECKI et al., 2008). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer obstruktiven Uropathie höhere TGF- β_1 Konzentrationen im Urin vorweisen als Kinder mit einer nicht obstruktiven Uropathie (ZIEG et al., 2011). Außerdem zeigt es einen bevorstehenden Anstieg vom Serum Kreatinin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes an (WONG et al., 2013). In einer Studie mit 281 Patienten waren hohe Konzentrationen von TGF- β_1 mit einer Verdopplung des Serum Kreatinins und Dialysepflichtigkeit vergesellschaftet.

Blood bone morphogenetic protein-7 (BMP-7)/ Osteogenic protein-1 (OP-1)

BMP-7 ist ein Antagonist von TGF- β_1 und hat eine antifibrotische und inflammatorische Wirkung auf das Nierenparenchym (MUSIAŁ et al., 2008). Als Antagonist von TGF- β_1 kann es auch dazu verwendet werden, um den Zustand der Niere zu bewerten, in diesem Fall den Umfang der tubulointerstitiellen Fibrose. Im Maus Modell einer unilateralen Ureterligatur reduzierte die Applikation von rekombinantem humanen BMP-7 die Fibrose und Entzündungsreaktion (HRUSKA et al., 2000; ZEISBERG et al., 2003). Zusätzlich bewirkten die BMP-7 Applikationen einen verminderten GFR-Abfall bei Mäusen mit Lupus Nephritis und Goodpasture Syndrom. Bei pädiatrischen Patienten ist BMP-7 im Vergleich zur Kontrollgruppe im Blut erhöht (MUSIAŁ et al., 2008). Ähnlich wie TGF- β_1 erlaubte die Bestimmung von BMP-7 im Blut in einer Studie mit 281 Patienten mit Typ 2 Diabetes die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Verdopplung des Serum Kreatinins und einer Dialysepflichtigkeit (WONG et al., 2013). Innerhalb der Patienten zeigten sich deutliche Unterschiede im Erreichen des renalen Endpunktes, da Patienten aus dem unteren Quartil der BMP-7 Konzentration im Vergleich zum obersten Quartil ein 24fach erhöhtes kumulatives Risiko aufwiesen.

Urinary procollagen III N-terminal propeptide (PIIINP)

PIIINP ist eine Vorstufe von Kollagen und wird während der Entstehung von Fibrose sezerniert. Die Nutzung von PIIINP als Biomarker bei der CKD ist widersprüchlich. Lieb et al. konnten in einer Studie zu PIIINP und Risiko einer CKD bzw. Herzinsuffizienz nicht nachweisen, dass erhöhte Konzentration mit einem erhöhten Risiko für die Erkrankung einhergehen (LIEB et al., 2019). Hingegen war bei Patienten mit Nierentransplantation ein Zusammenhang zwischen PIIINP und der Abnahme der Transplantat-Funktion zu sehen (TEPPO et al., 2003). Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die PIIINP Konzentrationen bei Patienten mit dem Grad der Fibrose in Nierenbiopsien korrelieren (GHOUL et al., 2010). Des Weiteren konnte bei einer pädiatrischen Studie mit 29 Patienten mit subpelviner Harnleiterstenose (UPJ) und Kontrollgruppe mit 30 Kindern gezeigt werden, dass PIIINP mit einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert war (JIANGUO et al., 2014).

9.4.3 Biomarker von Entzündungsreaktionen

Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)

suPAR ist ein löslicher, ursprünglich auf der Membran von Zellen gebundener, Rezeptor für uPAR (RASMUSSEN et al., 2021). uPAR konnte auf verschiedenen Zelltypen im Körper nachgewiesen werden, darunter immunologisch aktiven Zellen wie Monozyten, aktivierten T-Zellen und Makrophagen. Zusätzlich wurde es auf Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten entdeckt (THUNØ et al., 2009). Die Funktionen von suPAR bestehen zum einen in der Modulation der Plasminogen Aktivierung und Fibrinolyse sowie der Umstrukturierung der extrazellulären Matrix. Zum anderen spielt suPAR eine wichtige Rolle bei der Migration und Adhäsion von Zellen ins Gewebe und ist hier an der Angiogenese, Proliferation von Zellen und Entzündungsreaktion beteiligt (RASMUSSEN et al., 2021). Klinisch konnte durch Wei et al. gezeigt werden, dass bei es 70 Kindern und Erwachsenen mit nachgewiesener FSGS in Folge einer Reduktion von suPAR zu einer kompletten Remission der FSGS und einem Rückgang der Proteinurie kommen kann (WEI et al., 2012). Darüber hinaus hatten Patienten mit einem Steroid resistentem nephrotischem Syndrom im Vergleich zu Patienten mit sensitivem nephrotischem Syndrom erhöhte suPAR-Werte (GELLERMANN et al., 2014). In einer Analyse der Emory Cardiovascular Biobank wurde nachgewiesen, dass Patienten aus dem unteren Quartil der suPAR-Konzentrationen eine Änderung der eGFR um $-0.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ haben im Vergleich zum obersten Quartiel mit einer Änderung von $-4.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Bei Erwachsenen scheint somit eine Identifikation von Patienten mit erhöhtem CKD Risiko möglich (HAYEK et al., 2015). Bei Kindern konnten diese Ergebnisse erst eingeschränkt bestätigt werden. Bei einer Analyse der Teilnehmer der 4C und ESCAPE Studie konnte bei einer Untergruppenanalyse nachgewiesen werden, dass Kinder mit einer milden bis moderaten CKD (eGFR von 40 bis $80 \text{ ml/min/1.73m}^2$) bei erhöhten suPAR-Leveln ein erhöhtes Risiko für das Voranschreiten ihrer CKD haben (SCHAEFER et al., 2017b).

Blood tumor necrosis factor receptor-1 und -2 (TNFR1 und TNFR2)

TNF ist ein Zytokin und wird primär von Makrophagen im Entzündungsgebiet ausgeschüttet. Zu den Funktionen von TNF gehören unter anderem Apoptose, Zelldifferenzierung und Proliferation, sowie die Modulation der Entzündungsreaktion durch die Beeinflussung der Zytokinausschüttung. Seine Wirkung an Zellen und die Aktivierung von intrazellulären Signalwegen entfaltet TNF über die Bindung an die beiden Rezeptoren TNFR1 und TNFR2. Wird der TNF-Signalweg bei Kindern mit erneut aufgetretener FSGS durch den Einsatz von Antikörpern blockiert, so kommt es zu einer Verbesserung der Proteinurie und Nierenfunktion (BITZAN et al., 2012). Anhand der Bestimmung des löslichen TNFR1 war es bei Kindern mit vesikorenalem Reflux möglich jene zu identifizieren, die eine Nephropathie erlitten (JUTLEY et al., 2000). In einer kleinen Studie mit 25 Kindern konnten Patel et al. zeigen, dass TNFR2 bei Kindern mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) erhöht war und bei Lupusnephritis die höchsten Spiegel vorwies (PATEL et al., 2016). Bestehende Erkenntnisse

konnten durch Schrauben et al. bestätigt werden. Patienten mit erhöhtem TNFR1 und TNFR2 hatten in dieser Studie ein erhöhtes Risiko für einen Rückgang der Nierenfunktion (SCHRAUBEN et al., 2021). Chen et al. konnten durch die Auswertung der Daten der AASK (african American Study of Kidney Disease and Hypertension) und der VA NEPHRON-D Studie (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study) zeigen, dass längerfristige Erhöhungen der TNFR-Level ein erhöhtes Risiko für eine ESKD und einen irreversiblen Nierenfunktionsrückgang zur Folge haben (CHEN et al., 2022). Bei einer weiteren Studie mit an Diabetes Typ 2 erkrankten Patienten konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte TNFR1-Level auf einen zukünftigen Verlust von Nierenfunktion hin zu einer ESRD hinweisen (NIEWCZAS et al., 2012). Das Risiko für ESRD nach 12 Jahren bei Patienten des vierten Quartils lag bei 54 % im Vergleich zu 3 % bei Patienten des ersten Quartils. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Patienten mit CKD und erhöhten TNFR1 oder TNFR2 Spiegeln im Serum ein schnelleres Fortschreiten ihrer Erkrankung aufweisen (MCCOY et al., 2022). Nach AKI hatten die teilnehmenden Patienten der Studie länger als bisher vermutet erhöhte Serumkonzentrationen. Unklar ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch der Grund für die unterschiedlichen Konzentrationsspiegel und die genauen pathophysiologischen Mechanismen.

Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

MCP besteht aus 71 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 8-14 kDa (SINGH et al., 2021). Es gehört zu den CC-Chemokinen und ist Bestandteil und Modulator von Entzündungsreaktionen im Körper. Es ist an der Migration und Infiltration von Monozyten und T-Zellen in Entzündungsherde beteiligt und bewirkt die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen. Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass durch den Knockout des MCP-1 Rezeptors oder die medikamentöse Inhibition von MCP-1 die Entstehung von Fibrose vermindert wurde (XU et al., 2019). MCP-1 könnte als Biomarker geeignet sein, da es bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ist und dazu dienen kann, Patienten mit CKD zu identifizieren (GHOBRIAL et al., 2015). Darüber hinaus kann anhand der uMCP-1 Level eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne glomeruläre Erkrankung stattfinden (VIANNA et al., 2013). Bei diabetischen Patienten besteht durch die Korrelation von uMCP-1 Konzentration in Bezug auf den Grad der Fibrose, GFR-Rückgang und Makrophagen-Akkumulation die Möglichkeit Rückschlüsse auf den Zustand der Niere zu machen (NADKARNI et al., 2016; TESCH, 2008). Außerdem korreliert bei Patienten mit CKD ohne Diabetes der Rückgang der eGFR mit dem Level an uMCP-1 (CAMILLA et al., 2011). Durch die Bestimmung von uMCP-1 ist es bei pädiatrischen Patienten mit SLE möglich, die Schwere der Erkrankung zu bestimmen (GHOBRIAL et al., 2015). Außerdem ist uMCP mit verschiedenen kardierenalen Erkrankungen und Funktionsverschlechterungen assoziiert: Transplantatversagen, Tod des Transplantatempfängers, kardiovaskulären Erkrankungen und Verlust von Nierenfunktion bei Diabetes Typ 2 (SCHRAUBEN et al., 2021).

9.5 Zusammenfassende Bewertung der verfügbaren Marker

Um einen Patienten möglichst ideal zu behandeln, ist ein gesamtheitliches Bild dieser notwendig. Wie bei jeder diagnostischen Maßnahme gilt auch für Biomarker, dass die Untersuchung einen Mehrwert für den Patienten haben soll, die richtige Diagnosestellung gelingt oder die Behandlung profitiert. Redundante Belastungen für den Patienten gilt es zu vermeiden.

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind jegliche Substanzen oder Strukturen, die im Körper gemessen werden können und Auskunft über das Auftreten, den Verlauf oder die Inzidenz, sowie den Ausgang einer Erkrankung geben, Biomarker (ORGANIZATION, 2001).

Die Definition der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) rückt zusätzlich weitere Aspekte für Biomarker in den Fokus. Biomarker sollten Auskunft über Gesundheit, Krankheit und über die Wirkung einer Therapie geben ((FDA), 2007). Eine ausreichende Validierung ist hierfür unbedingt erforderlich ((FDA), 2007).

Von den genannten Biomarkern ist uNGAL mit über 3.000 pädiatrischen Patienten der Biomarker mit den meisten untersuchten Patienten innerhalb einer Studie. Bei Erwachsenen und Kindern zeigt NGAL durch Anstieg nach Herz-OP eine AKI an. Auch ein Abfall von uNGAL unter Therapie konnte gezeigt werden, jedoch sind die Patientenzahlen sehr klein und liegen außer bei einer Studie bei unter 40 Teilnehmern. Abgesehen von der AKI nach Herz OP handelt es sich bei den betrachteten Erkrankungen mit HUS und Lupus erythematosus um seltene Erkrankungen. Mit einer Inzidenz von zwei Fällen pro 100.000 bis maximal sechs Fällen bei Kindern jünger als fünf Jahren zählt das Durchfall-negatives (atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom (D-HUS) zu den seltenen Erkrankungen (KARPMAN et al., 2017). Des Weiteren spielt auch Lupus erythematosus mit einer Prävalenz von unter einem Fall pro 100.000 Kinder pro Jahr in Europa (PINELES et al., 2011) eine untergeordnete Rolle im Vergleich zur CKD und AKI. Eine ausreichende Untersuchung von uNAGL ist nur im Zusammenhang mit der AKI nach Herz-OP erfolgt.

IL-18 ist mit hohen Patientenzahlen vor allem bei erwachsenen Patienten mit HIV untersucht. Positive Ergebnisse wurden des Weiteren bei nierentransplantierten Patienten und Kindern nach Krebstherapie nachgewiesen. Die drei genannten Erkrankungskonstellationen spielen bei Kindern eine untergeordnete Rolle und haben geringe Fallzahlen. In Deutschland leben (Stand 2019) 339 Kinder mit bestätigter HIV-Diagnose (DR. ULRICH MARCUS et al., 2019). Pro Jahr erkranken in Deutschland 2000 Kindern an unterschiedlichen Krebsarten (KREBSGESELLSCHAFT, 2018). Wiederum 80 % dieser Erkrankungen können geheilt werden (KREBSGESELLSCHAFT, 2018). Darüber hinaus kommt es zu circa 120 Nierentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (TÖNSHOFF, 2019). Die bei IL-18 untersuchten Erkrankungskonstellationen stellen bei Kindern somit eine kleine Patientengruppe dar. Der Nachweis eines prognostisch sinnvollen Monitorings dieses Biomarkers bei Kindern erscheint durch geringe Fallzahlen schwierig.

KIM-1 ist in mehreren Studien mit Erwachsenen und Kindern untersucht. Ähnlich IL-18 weisen die Studien sehr spezifisches Patientenkollektive auf: Kinder mit Steroid-resistentem nephrotischem

Syndrom, Kinder mit Diabetes ohne Albuminurie, Patienten nach Nierentransplantation. Bei den Studien mit Erwachsenen werden Patientenzahlen von 145 pro Studie nicht überschritten. Das Spektrum der Erkrankungen ist in der Studie von van Timmeren et al nicht auf einzelne seltene Erkrankungen beschränkt (VAN TIMMEREN et al., 2007b). Die Aussagekraft der Studie bleibt jedoch gering, da trotz vieler unterschiedlicher Diagnosen die Fallzahlen der einzelnen Krankheitskohorten, bei insgesamt kleiner Fallzahl der Studie, sehr klein sind.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern konnte nachgewiesen werden, dass niedrige uEGF-Spiegel einen tubulointestitiellen Schaden der Niere widerspiegeln und mit dem Progress einer CKD in beiden Alterskategorien assoziiert sind. uEGF, welches durch Azukaitis et al an der gleichen pädiatrischen Patientenkohorte wie uDKK3 in dieser Arbeit, der 4C-Studie, untersucht wurde, stellt einen sinnvollen Biomarker dar (AZUKAITIS et al., 2019). Die zusätzliche externe Validierung an 222 Kindern durch Azukaitis et al bestätigt dies. Neben Kindern gibt es auch für Erwachsene belastbare Daten, die darlegen, dass uEGF ein vielversprechender Biomarker für das Voranschreiten der CKD sein könnte. Im direkten Vergleich zu uDKK3 fällt jedoch auf, dass uDKK3 als Stressmarker der Niere bereits frühzeitig Handlungsbedarf anzeigt. Von großem Vorteil ist bei uDKK3 außerdem, dass die Durchführung einer entsprechenden Therapie, in diesem Fall einer intensivierten Blutdruckeinstellung, welche Prognose verbessernd ist, angezeigt wird. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass uDKK3 unter erfolgreicher Therapie (RAAS-Inhibition) abfällt und eine erfolgreiche Therapie anzeigt. Dies ist bei uEGF nicht der Fall.

Es konnte nachgewiesen werden, dass im Zusammenspiel von TGF- β_1 und BMP7 eine verbesserte Aussage über den Progress der Nierenfunktion bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 gemacht werden kann (WONG et al., 2013). Bei Kindern ist es durch TGF- β_1 möglich, zwischen unterschiedlichen Krankheitsbildern zu unterscheiden, z.B. zwischen einer obstruktiven Uropathie oder nicht obstruktiven Uropathie (ZIEG et al., 2011) oder zwischen einer FSGS und einer minimal change disease (MCD) (WORONIECKI et al., 2008). Ein diagnostischer Vorteil für eine mögliche Therapie oder Verlaufskontrolle einer Erkrankung besteht durch TGF- β_1 jedoch bisher nicht (WORONIECKI et al., 2008; ZIEG et al., 2011). Ähnlich wie bei TGF- β_1 können durch BMP7 bei Erwachsenen zukünftige Risikopatienten identifiziert werden. Eine Untersuchung dieser Ergebnisse bei Kindern mit unterschiedlichen Krankheitsidentitäten fehlt jedoch.

Bei PIINP ist die Datenlage unklar. Die mit Abstand größte Studie mit insgesamt 922 Teilnehmern hat gezeigt, dass PIINP keinen diagnostischen Nutzen für eine CKD hat (LIEB et al., 2019). Kleinere Studien mit weniger als 200 Teilnehmern zeigen einen Zusammenhang zwischen Fibrose und PIINP (TEPPO et al., 2003). Eine Korrelation zwischen PIINP und dem Umfang der Nierenfibrose, sowie dem Progress einer CKD liegen noch nicht vor. Bei Kindern ist die Datenlage bei der betrachteten Studie mit weniger als 30 Patienten unsicher (JIANGUO et al., 2014). Die Anwendung als Biomarker ist somit unter der aktuellen Datenlage nicht sinnvoll.

Anhand des suPAR-Spiegel war es Hayek et al. möglich, unabhängig anderer Faktoren, Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CKD und den Rückgang ihrer GFR zu identifizieren. Darüber hinaus konnten Wei et al. nachweisen, dass es eine positive Korrelation bei Kindern zwischen der Reduktion von suPAR und der Reduktion der Proteinurie sowie der kompletten Remission gab (WEI et al., 2012). Zu bemerken ist an dieser Stelle jedoch die Betrachtung kleiner Patientengruppen mit jeweils unter 100 Teilnehmern, sowie die Betrachtung eines sehr spezifischen Krankheitsbildes, der primären FSGS im Kindesalter. Die Inzidenz für eine FSGS liegt bei Erwachsenen bei 0.8/100.000/Jahr und bei Kindern bei 0.7/100.000/Jahr (MCGROGAN et al., 2010). Weitere Untersuchungen mit Kindern konnten zwar eine medikamentöse Reduktion von suPAR feststellen, in diesem Kontext jedoch keine Korrelation mit der Änderung der eGFR oder weitere therapeutische Konsequenzen zeigen (GELLERMANN et al., 2014). Eine Korrelation von suPAR und der eGFR konnten Schaefer et al. zeigen (SCHAEFER et al., 2017b). Pädiatrische Patienten mit bereits leichter bis milder eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR von 40 bis 80 ml/min/1.73m²) und gleichzeitig hohen suPAR-Leveln hatten ein erhöhtes Risiko für den Progress ihrer CKD (SCHAEFER et al., 2017b). Diese Ergebnisse sind jedoch auf Grund des begrenzten eGFR-Bereiches nur eingeschränkt verwertbar. Im direkten Vergleich zu uDKK3 als Biomarker fehlt außerdem die Möglichkeit für die Beurteilung des kurzfristigen Risikos eines eGFR-Verlustes und die Identifikation von Kindern, die von einer Therapie profitieren würden.

TNFR1 und TNFR2 sind bei ESRD und CKD im Zusammenhang mit und ohne Diabetes Mellitus Typ 2 umfangreich mit mehreren Studien und mehreren Patientenkohorten von mehr als 400 Patienten untersucht (CHEN et al., 2022; NIEWCZAS et al., 2012). TNFR1 und TNFR2 sind ähnlich wie uEGF oder suPAR mit der Progression einer CKD assoziiert. Im direkten Vergleich fehlen TNFR1 und TNFR2, ähnlich uEGF oder suPAR, die Erfüllung weiterer Kriterien der WHO oder FDA. Die Identifikation von zukünftigen Risikopatienten gelingt, jedoch fehlen weitere therapeutische und Monitoring Konsequenzen. Bei Kindern sind die beiden Biomarker durch geringe Fallzahlen (JUTLEY et al., 2000), Einzelfallanalysen (BITZAN et al., 2012) oder seltene Erkrankungsbilder wie kindliche Lupus Nephritis (PATEL et al., 2016) nicht ausführlich untersucht. Eine weitergehende Analyse des Biomarkers mit großen pädiatrischen Patientenkollektiven sollte weiterhin erfolgen.

MCP-1 ist weder bei Erwachsenen noch bei Kindern ausreichend untersucht. Ähnlich KIM-1 oder IL-18 sind die Patientenzahlen der Studien bei Kindern, mit weniger als 45 Patienten, und Erwachsenen, mit weniger als 200 Patienten, sehr gering. Es fehlt eine ausreichende Untersuchung.

Alle der genannten Biomarker sind in Studien mit Erwachsenen und Kindern untersucht, weisen jedoch Schwachstellen in ihrer Aussagekraft und oder Validierung auf. Keinem der vorgestellten Biomarkern ist es somit gelungen, die wesentlichen Aspekte der Definition der WHO oder FDA bezüglich der Kriterien für Biomarker zu erfüllen. uNAGL, suPAR oder TNFR1 und TNFR2 sind in größeren klinischen Studien im Vergleich zu den sonst genannten erforscht. Jedoch fehlt es bei diesen ähnlich wie bei den restlichen Biomarkern an pädiatrischen Studien mit hoher Patientenzahl. uDKK3

kann dies im Zuge dieser Arbeit vorweisen. Die 4C und die ESCAPE Studie umfassen zusammen knapp über 1000 Patienten. Außergewöhnlich ist, dass uEGFR und uDKK3 an gleichem Patientenkollektiv untersucht wurden, uDKK3 die Kriterien für Biomarker jedoch umfänglicher erfüllt. Im direkten Vergleich von Biomarkern ist an dieser Stelle uNGAL hervorzuheben. uNGAL bildet eine Ausnahme, da neben uDKK3 nur dieser Biomarker in einer größeren pädiatrischen Studie untersucht ist. Eine Untersuchung des Markers im Zusammenhang mit mehr Erkrankungen unterschiedlicher Genese unabhängig der AKI nach Herz-OP fehlt. Dieses Problem stellt sich insgesamt bei allen Biomarkern in Hinblick auf die pädiatrischen Untersuchungen. Es fehlt die Erforschung im Zusammenhang mit Krankheiten, die eine hohe Inzidenz und Relevanz für die Kinder haben. FSGS, kindlicher Lupus und Krebserkrankungen im Kindesalter stellen seltene Diagnosen. Nur in wenigen begutachteten Studien kam es zu einer Betrachtung von Kindern mit CAKUT, AKI oder CKD – Krankheiten mit einer hohen Inzidenz und Relevanz im Kindesalter Bsp. sind CAKUT-Erkrankungen für 60 % der Fälle einer CKD im Kindesalter verantwortlich ist (GIANLUIGI ARDISSINO, 2003; STUDIES, 2008).

Die von der FDA betrachteten Aspekte wie Unterscheidung zwischen Krankheit und Gesundheit, sowie Anzeichen einer Therapie, welche der Biomarker widerspiegeln soll, erfüllt keiner der genannten Biomarker.

uDKK3 erfüllt hingegen einige dieser Kriterien. Anhand seiner Messung kann entschieden werden, ob ein Kind zukünftig von einer intensivierten Therapie profitieren kann. Zusätzlich ist es durch ein Monitoring von uDKK3 während der Therapie möglich, ein Therapieansprechen durch einen Abfall der Konzentration festzustellen. In diesem Zusammenhang konnte außerdem gezeigt werden, dass es zu einer Abnahme des Rückgangs der eGFR kam. Im Kontext eines sich noch entwickelnden Menschen mit Wachstumsprozessen und sich verändernden hormonellen Prozessen ist dies besonders wichtig. Durch eine noch lange Lebensdauer ist das Erkennen einer erfolgreichen oder nicht erfolgreichen Therapie, welche einer Umstellung bedarf, besonders wichtig und ein bestmöglicher Erhalt der glomerulären Filterfunktion entscheidend.

9.6 Hypertonie bei Kindern mit CKD

Während, je nach Literatur, 20 % bis 90 % der Kinder mit CKD an einer Hypertonie erkrankt sind (FLYNN et al., 2008; LINGENS et al., 1997; MITSNEFES, STABLEIN, 2005; SEEMAN, 2009; VANDEVOORDE, MITSNEFES, 2011), gibt es keine klare und sichere Datenlage zur epidemiologischen Situation der Hypertonie im Allgemeinen bei Kindern, weder in Deutschland, in Europa noch weltweit (DE SIMONE et al., 2022; LURBE et al., 2016; R. DALLA POZZA et al., 2022). Aufgrund der Annahme, dass der Blutdruck mit zunehmendem Kindesalter steigt und sich auf Grund von Wachstumsprozessen, Alter und Körpergröße verändert, ist die Angabe exakter Grenzwerte für die Therapie schwierig (LURBE et al., 2016). Dies ist der Grund, weshalb selbst die European Society of Hypertension (ESC) keine europäischen Referenzdaten besitzt und sich nach den Daten

einer US-Task Force richtet (ADOLESCENTS, 2004; LURBE et al., 2016). Durch variierende Definitionen und Messmethoden schwankt die Prävalenz der Hypertonie in europäischen Studien zwischen 2,2 % bis 13 % (CHIOLERO et al., 2007; LURBE et al., 2016; MALDONADO et al., 2011; OSTROWSKA-NAWARYCZ, NAWARYCZ, 2007; PAPANDREOU et al., 2007).

Den stärksten Risikofaktor für eine Hypertonie stellt ein erhöhter BMI dar (R. DALLA POZZA et al., 2022), welcher durch die jüngst entstandene Fettleibigkeitsepidemie von Industrieländern, vermutlich auch zu einem Anstieg der Prävalenz der Hypertonie im Kindes- und Jugendalter geführt hat (LURBE et al., 2016). Daneben spielt auch die Genetik eine wichtige Rolle. In einer Untersuchung an US-Amerikanischen Kindern und Heranwachsenden im Alter zwischen 8 bis 17 Jahren konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz für erhöhten Blutdruck in der Bevölkerung mit spanischem sowie afroamerikanischem Hintergrund im Vergleich zur nicht spanischen weißen Bevölkerung erhöht ist (FLYNN et al., 2017; KIT et al., 2015). Ein weiterer Risikofaktor scheint das Geschlecht zu sein, da 15 % bis 19 % der Jungen im Vergleich zu 7 % bis 12 % der Mädchen an einer Blutdruckerhöhung leiden (FLYNN et al., 2017). Insgesamt handelt es sich jedoch vermutlich um ein multifaktorielles Geschehen, da in Genomanalysen bisher über 1000 Single-Nucleotid Varianten beschrieben sind, die an der Regulierung des Blutdrucks beteiligt sind (R. DALLA POZZA et al., 2022).

Bei dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei Kindern ohne weitere Zusatzerkrankungen ist das Ziel der Therapie eine Senkung des Blutdruckes unter die 90. Perzentile entsprechend des Alters, Geschlechtes und Größe (R. DALLA POZZA et al., 2022). Ist das Kind oder der Heranwachsende zusätzlich an einer CKD ohne Proteinurie erkrankt, dann sollte eine Senkung des Blutdruckes unter die 75. Perzentile gemäß Alter, Geschlecht und Größe erfolgen, und bei CKD mit Proteinurie sollte der arterielle Blutdruck sogar unter die 50. Perzentile gesenkt werden. Für nierenerkrankte junge Patienten ab 16 Jahren gibt es exakte Werte für die Blutdruckeinstellung gemäß den Richtlinien für Erwachsene der ESC (R. DALLA POZZA et al., 2022; WILLIAMS et al., 2018).

Ziel einer effektiven Therapie ist, wie bei Erwachsenen, die Verhinderung einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion und die Verlangsamung des Fortschreitens der CKD (LURBE et al., 2016; R. DALLA POZZA et al., 2022). Darüber hinaus soll, wenn möglich, eine Proteinurie vermieden bzw. reduziert werden, das Risiko für langfristige kardiovaskuläre Folgeerkrankungen minimiert und weitere Endorganschäden verhindert werden.

Initial sollte als Therapie, genauso wie bei Erwachsenen unabhängig der Diagnose, eine Umstellung der Lebensgewohnheiten stattfinden (R. DALLA POZZA et al., 2022; WILLIAMS et al., 2018). Bei Kindern sollte die Gewichtsreduktion mit dem Ziel eines BMIs unter die 85. Perzentile angestrebt werden (R. DALLA POZZA et al., 2022). Rauchen, auch passives Rauchen durch die Eltern, soll verhindert werden und tägliche Sporteinheiten von mindestens über 60 Minuten sollten stattfinden. Darüber hinaus ist eine Ernährungsumstellung mit Energiezufuhrminderung und Kochsalzrestriktion im Sinne einer Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)-Diät zu empfehlen. Unabhängig

dessen sollte bei bereits bestehenden Endorganschäden, bspw. einer CKD, unmittelbar nach der Diagnostik eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Zur pharmakologischen Therapie stehen bei Kindern folgende Medikamente zur Verfügung: ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker, Beta-Rezeptorblocker, Diuretika und Aldosteronantagonisten. Andere Antihypertensiva, die aus der Behandlung von Erwachsenen bekannt sind, wie Alpha1-Rezeptorblocker, direkte und indirekte Vasodilatoren, zentral wirkende Pharmaka und direkte Renin-Inhibitoren sind nicht anzuwenden, da zu diesen Substanzen keine validierten Daten mit pädiatrischen Patienten vorliegen.

Bei Kindern und Heranwachsenden mit CKD ist die Therapie der ersten Wahl eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem AT1-Rezeptorantagonisten, da diese nicht nur eine Blutdrucksenkende Wirkung aufweisen, sondern auch antiproteinurische Effekte. Ein relevanter Unterschied zwischen den Medikamenten in Bezug auf die Intensität der Blutdrucksenkung, Proteinurie und das Spektrum der Nebenwirkungen konnte nicht festgestellt werden. Von einer Doppelblockade des RAAS sollte wegen vermehrten Nebenwirkungen bspw. einer Nierenfunktionsverschlechterung oder Hyperkaliämie abgesehen werden.

Eine weitere Eskalation der Therapie sollte mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ oder Diuretika stattfinden. Kalziumantagonisten besitzen im Vergleich zu AT1-Rezeptorblockern eine verminderte Wirkung auf die Senkung des Blutdruckes und keine antiproteinurische Wirkung, weshalb diese bei CKD nicht in der Erstlinientherapie enthalten sind.

Die pharmakologische Einstellung sollte unter Beachtung individueller Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofilen stattfinden. Vor einer Therapieeskalation sollte die Überprüfung der Patientencompliance sowie andere Gründe für eine Therapieresistenz untersucht werden.

Die prognostische Besserung der Nierenfunktionsverschlechterung durch eine intensivierte Blutdruckeinstellung unter die 50. Perzentile konnte im Zuge in dieser Arbeit bestätigt werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese Vorgänge anhand von uDKK3 gemonitort werden können.

9.7 Interaktion zwischen RAAS und Wnt/ β -catenin Signalweg

Das RAAS ist ein Hormon-System und als dieses involviert in die Regelung des Blutdrucks, Aufrechterhaltung der eGFR und Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Bei verminderter renaler Durchblutung oder einem Abfall der Natrium-Chlorid-Konzentration im Lumen des distalen Tubulus der Niere kommt es zu einer Steigerung der Renin-Sekretion aus den juxtaglomerulären Zellen. Infolgedessen wird die Durchblutung in allen Regionen des Körpers, insbesondere der Niere, auf einem konstanten Niveau gehalten. Auf molekularer Ebene hat das RAAS zusätzlich auch Bedeutung, da es den Wnt/ β -catenin Signalweg beeinflusst. Angiotensin II aktiviert die Signalkaskade und bewirkt hierdurch eine Atrophie der Tubulusepithelzellen und treibt die Fibrose der Niere voran (JIANG et al., 2013).

Ein Zusammenhang zwischen dem RAAS und dem Wnt-Signalweg konnte im Mausmodell gezeigt werden, da durch die Applikation von ICG-001, einem Inhibitor der β -catenin Gentranskription, ein vorher durch Angiotensin II induzierten Blutdruckanstieg wieder vermindert werden konnte (XIAO et al., 2019). Zusätzlich sorgt Angiotensin II für die Ausschüttung von Transforming Growth Faktor β (TGF- β). Dieses Zytokin aktiviert den kanonischen Wnt/ β -catenin Signalweg durch Verminderung der Expression von Wnt-Antagonisten wie DKK1. Dies trägt zur Gewebsschädigung und Fibrose bei (AKHMETSHINA et al., 2012).

Die Durchblutung und Funktion der Niere werden durch diese Prozesse eingeschränkt. Um dennoch das Blut ausreichend zu filtrieren, wird der Blutdruck durch das RAAS hochreguliert. Ein Teufelskreis entsteht, da sich die Prozesse somit gegenseitig verstärken (SCHUNK et al., 2021a). Durch den Einsatz von Medikamenten in einer Mono- oder Dualtherapie, wie zum Beispiel mit ACEi oder ARB, kann das RAAS blockiert und somit gleichzeitig die Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalweg unterbunden werden. Da eine Dualtherapie jedoch mit vielen Nebenwirkungen assoziiert ist, sollte eine direkte Blockierung des Wnt/ β -catenin Signalweg bedacht werden. Zu dieser Überlegung gibt es jedoch bisher keine Daten, da das Risiko von extrarenalen Nebenwirkungen durch die weite Verbreitung des Wnt-Signalweges hoch ist (FLOEGE, 2015).

Dass die Therapie mit ACEi und ARB erfolgreich ist, konnte durch die Verminderung von Myofibroblasten, Akkumulation von extrazellulärer Matrix und Entzündungsreaktionen gezeigt werden (FLOEGE, 2015; ZHOU et al., 2015). Außerdem haben experimentelle und klinische Studien verdeutlicht, dass eine Inhibition des RAAS essenziell ist, um eine Proteinurie, Fibrose der Niere und den weiteren Progress von Nierenerkrankungen zu verhindern oder zu verlangsamen (YANG, XU, 2017; ZHANG et al., 2017).

In diesem Projekt konnten wir zeigen, dass Kinder von einer Blockade des RAAS durch ACEi oder ARB profitieren. Dies wurde zum einen deutlich, da es zu einem geringeren Abfall der eGFR durch die Therapie im Vergleich zu Kindern ohne Therapie kommt, zum anderen war zu erkennen, dass durch die Blockierung des RAAS signifikant niedrigere uDKK3 nachgewiesen werden konnten.

In der vorgelegten Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Einstellung des Blutdruckes unter die 50. Perzentile im Zuge einer intensivierten Blutdrucktherapie bei entsprechender uDKK3-Konzentration Prognose fördernd ist. Zusätzlich wird es zukünftig möglich sein, anhand von uDKK3 diese Patienten zu identifizieren und das Ansprechen auf die Therapie zu überwachen.

9.8 Limitationen der Studie

Wie jede wissenschaftliche Arbeit ist auch diese Untersuchung nicht ohne Limitationen. Die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten der ESCAPE und 4C Studie waren hauptsächlich kaukasischer Herkunft. Dies ist der Grund dafür, dass sich die Ergebnisse nicht auf andere ethnische Gruppen übertragen lassen. Zukünftig sollte eine Validierung der Daten anhand von Patientengruppen

anderer Herkunft stattfinden, um eine Übertragung der Ergebnisse zu ermöglichen. Die in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse der 4C und ESCAPE Studie wurden aus Post-Hoc-Analysen abgeleitet und darüber hinaus wiesen die 95 % Konfidenzintervalle der Hazard Ratios für den Zusammenhang zwischen der Randomisierungsgruppe und dem Outcome in der ESCAPE Studie eine sehr große Spannweite auf. Aus diesem Grund sollten im Sinne einer personalisierten Medizin weiterführende prospektive Studien durchgeführt werden. Diese sollten den genauen Zusammenhang zwischen der uDKK3 Konzentration und der Eskalation entlang eines einheitlichen Therapieeskalationsschemas an Kindern und Erwachsenen analysieren.

Darüber hinaus können Einflüsse von nicht beachteten Störvariablen, Fehlerspezifikationen des Modells und eine Stichprobenverzerrung mit Auswirkungen auf die Hazard Ratios nicht ausgeschlossen werden. Trotz hoher Besuch-zu-Besuch Variabilität der uDKK3 Konzentrationen bei den halbjährlichen Untersuchungen können die Halbjahresblöcke nicht als individuelle Blöcke gewertet werden, sondern sollten in ihrem jeweiligen Kontext gewertet werden. Um dies zu gewährleisten, wurden generalisierte Schätzgleichungen verwendet um den Zusammenhang zwischen der halbjährlich gemessenen uDKK3 Konzentration und der Änderung der eGFR im gleichen Zeitraum zu bestimmen.

9.9 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden wichtige Erkenntnisse im Zusammenhang der CKD bei Kindern bezüglich uDKK3 gewonnen.

Durch uDKK3 ist es möglich, Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen kurzfristigen Verlust der eGFR zu identifizieren. Dies ist durch eine uDKK3-Konzentration von über 1689 pg/mg Kreatinin möglich. Anhand der Patienten der ESCAPE Studie konnte nachgewiesen werden, dass Risikopatienten, mit uDKK3 >1689 pg/mg Kreatinin, durch eine intensiviertere Blutdrucktherapie eine Risikoreduktion haben, ein längeres renales Event-freies Überleben aufweisen und seltener eine KRT benötigen. Anhand des gleichen Patientenkollektives konnte außerdem gezeigt werden, dass durch uDKK3 unabhängig der Diagnose (CAKUT, Glomerulonephritis oder Andere) das Risiko für einen zukünftigen kurzfristigen Verlust der GFR bei Kindern bestimmt werden kann. Durch die Analyse der Patienten der 4C Studie konnte gezeigt werden, dass eine RAAS-Inhibition bei einer uDKK3 Konzentration >1689 pg/mg Kreatinin, zu einem geringeren Rückgang der eGFR führt und zusätzlich durch erfolgreiche Therapie die Konzentration von uDKK3, als Stressmarker der Niere, sinkt. Außerdem war es durch dieses Patientenkollektiv möglich zu zeigen, dass der Verlust der eGFR bei einer uDKK3 Konzentration >1689 pg/mg Kreatinin unabhängig von verschiedensten Baseline-Parametern signifikant höher war. Durch die Bestimmung von uDKK3 ist es deshalb möglich, Risikopatienten für einen stärkeren und schnelleren Rückgang der eGFR zu identifizieren und diese zielgerichtet zu behandeln.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass uDKK3 einen neuartigen Biomarker für das Management von pädiatrischen Patienten mit CKD darstellt. Er ermöglicht es, Kinder mit einem erhöhten kurzfristigen Risiko für den Verlust ihrer Nierenfunktion zu erkennen. Zusätzlich ist es möglich, jene Kinder zu erkennen, die von einer intensivierten Blutdrucktherapie profitieren. uDKK3 könnte somit Bestandteil einer zukünftig individualisierten Medizin sein.

10. Publikation

Thimoteus Speer, Stefan J Schunk, Tamim Sarakpi, David Schmit, Martina Wagner, **Ludger Arnold**, Stephen Zewinger, Karolis Azukaitis, Aysun Bayazit, Lukasz Obrycki, Ipek Kaplan Bulut, Ali Duzova, Anke Doyon, Bruno Ranchin, Salim Caliskan, Jerome Harambat, Alev Yilmaz, Harika Alpay, Francesca Lugani, Ayse Balat, Klaus Arbeiter, Germana Longo, Anette Melk, Uwe Querfeld, Elke Wühl, Otto Mehls, Danilo Fliser, Franz Schaefer, 4C Study Investigators, ESCAPE Trial Investigators

Urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children with chronic kidney disease: an observational cohort study

Lancet Child Adolescent Health,

Volume 7, Issue 6,

April 26, 2023,

Pages 405-414

ISSN 2352-4642

[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(23\)00049-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(23)00049-4) (SPEER et al., 2023).

11. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich gerne bei allen bedanken, die mich auf meinem Weg hin zu der Verfassung dieser Dissertation begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Thimoteus Speer, für die Bereitstellung des Themas und eine exzellente Betreuung. Ohne seine Hilfe, Unterstützung und die Begeisterung für die Forschung wäre eine solche Arbeit nicht denkbar gewesen. Für das sehr gute persönliche Verhältnis, sowie die außerordentliche Betreuung bin ich dankbar.

Darüber hinaus möchte ich mich von Herzen bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des nephrologischen Forschungslabors: Frau Ellen Becker, Frau Martina Wagner, Frau Claudia Noll, Frau Sarah Triem, Frau Karin Heintz, Frau Caroline Abbosh, Andrea Lothschütz, Tamim Sarapki und Herrn Andreas Hauck bedanken für eine offene und ehrliche Integration in das Team und eine Kommunikation auf Augenhöhe. Ohne die Unterstützung und Hilfe aller hätte mir die Zeit in der Arbeitsgruppe bei Weitem nicht so viel Freude und Spaß bereitet. Mit positiven Gedanken blicke ich auf die gemeinsame Zeit zurück und bedanke mich für einen ersten, sehr positiven Einblick in die Arbeit einer Forschungsgruppe.

Die letzten Worte richte ich an die Menschen, die mir am meisten bedeuten:

Dank gebührt an dieser Stelle den Menschen, die mich außerhalb des fachlichen begleitet haben und mich Dinge und Qualitäten gelehrt haben, welche nicht in Büchern zu finden sind. Allen voran meine Eltern, Anke und Winfried, mein Bruder Matthias und meiner Lebensgefährtin Svea Mehlfeldt, die mich zu jedem Zeitpunkt unterstützt haben. Darüber hinaus möchte ich noch meiner erweiterten Familie, engsten Freunden und meiner ehemaligen Wohngemeinschaft danken.

12. Literaturverzeichnis

1. (FDA) USFDA (2007) FDA Facts: Biomarkers and Surrogate Endpoints.
2. Adolescents NHBPEPWGoHBPICa (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114:555-576
3. Agapova OA, Fang Y, Sugatani T, Seifert ME, Hruska KA (2016) Ligand trap for the activin type IIA receptor protects against vascular disease and renal fibrosis in mice with chronic kidney disease. *Kidney Int* 89:1231-1243
4. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riener M-O, MacDougald OA, Distler O, Schett G, Distler JHW (2012) Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nature Communications* 3:735
5. Ardissino G, Testa S, Daccò V, Paglialonga F, Viganò S, Felice-Civitillo C, Battaglino F, Bettinelli A, Bordugo A, Cecchetti V, De Pascale S, La Manna A, Li Volti S, Maringhini S, Montini G, Pennesi M, Peratoner L (2012) Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the ItalKid Project. *Arch Dis Child* 97:885-888
6. Azukaitis K, Ju W, Kirchner M, Nair V, Smith M, Fang Z, Thurn-Valsassina D, Bayazit A, Niemirska A, Canpolat N, Bulut IK, Yalcinkaya F, Paripovic D, Harambat J, Cakar N, Alpay H, Lugani F, Mencarelli F, Civilibal M, Erdogan H, Gellermann J, Vidal E, Tabel Y, Gimpel C, Ertan P, Yavascan O, Melk A, Querfeld U, Wühl E, Kretzler M, Schaefer F (2019) Low levels of urinary epidermal growth factor predict chronic kidney disease progression in children. *Kidney Int* 96:214-221
7. Beaton H, Andrews D, Parsons M, Murphy M, Gaffney A, Kavanagh D, McKay GJ, Maxwell AP, Taylor CT, Cummins EP, Godson C, Higgins DF, Murphy P, Crean J (2016) Wnt6 regulates epithelial cell differentiation and is dysregulated in renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 311:F35-45
8. Behrends J BJ, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J et al. (2021). *Duale Reihe Physiologie*. In Thieme
9. Bieniaś B, Zajączkowska M, Borzęcka H, Sikora P, Wiczorkiewicz-Płaza A, Wilczyńska B (2015) Early Markers of Tubulointerstitial Fibrosis in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Preliminary Report. *Medicine (Baltimore)* 94:e1746
10. Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, Goodyer P, Torban E (2012) TNF α pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β 3 integrin activation. *Pediatr Nephrol* 27:2217-2226
11. Bradley A Warady MDKW, MD, MHS (2022a) Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course.

12. Bradley A Warady MTS, MD; Darcy K Weidemann, MD, MHS (2022b). Chronic kidney disease in children: Clinical manifestations and evaluation
13. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, Mishra J, Devarajan P (2006) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54:2577-2584
14. Camilla R, Brachemi S, Pichette V, Cartier P, Laforest-Renald A, MacRae T, Madore F, Troyanov S (2011) Urinary monocyte chemotactic protein 1: marker of renal function decline in diabetic and nondiabetic proteinuric renal disease. *J Nephrol* 24:60-67
15. Cao Y, Baig MR, Hamm LL, Wu K, Simon EE (2005) Growth factors stimulate kidney proximal tubule cell migration independent of augmented tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 328:560-566
16. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371:58-66
17. Chen S, Fu H, Wu S, Zhu W, Liao J, Hong X, Miao J, Luo C, Wang Y, Hou FF, Zhou L, Liu Y (2019) Tenascin-C protects against acute kidney injury by recruiting Wnt ligands. *Kidney Int* 95:62-74
18. Chen TK, Coca SG, Estrella MM, Appel LJ, Coresh J, Thiessen Philbrook H, Obeid W, Fried LF, Heerspink HJL, Ix JH, Shlipak MG, Kimmel PL, Parikh CR, Grams ME (2022) Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D. *J Am Soc Nephrol* 33:996-1010
19. Chiolerio A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P (2007) Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J Hypertens* 25:2209-2217
20. Clevers H, Nusse R (2012) Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 149:1192-1205
21. Cortvrindt C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM (2022) Urinary Epidermal Growth Factor: A Promising "Next Generation" Biomarker in Kidney Disease. *Am J Nephrol* 53:372-387
22. Coulthard MG (1985) Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Human Development* 11:281-292
23. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, Sendzikaite S, Valerio G, Di Bonito P, Di Salvo G, Ferrini M, Leeson P, Moons P, Weismann CG, Williams B (2022) Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J* 43:3290-3301
24. DiRocco DP, Kobayashi A, Taketo MM, McMahon AP, Humphreys BD (2013) Wnt4/ β -catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 24:1399-1412
25. Dr. Ulrich Marcus, Abt. Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut B (2019) HIV-Infektion bei Kindern in Deutschland. HIV & more online

26. Edeling M, Ragi G, Huang S, Pavenstädt H, Susztak K (2016) Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat Rev Nephrol* 12:426-439
27. Fang X, Hu J, Chen Y, Shen W, Ke B (2020) Dickkopf-3: Current Knowledge in Kidney Diseases. *Front Physiol* 11:533344
28. Federico G, Meister M, Mathow D, Heine GH, Moldenhauer G, Popovic ZV, Nordström V, Kopp-Schneider A, Hielscher T, Nelson PJ, Schaefer F, Porubsky S, Fliser D, Arnold B, Gröne HJ (2016) Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight* 1:e84916
29. Floege J (2015) Antagonism of Canonical Wnt/ β -Catenin Signaling: Taking RAS Blockade to the Next Level? *Journal of the American Society of Nephrology* 26:3-5
30. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA (2008) Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 52:631-637
31. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM (2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140
32. Foundation NK (2002) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 39:1-266
33. Gellermann J, Schaefer F, Querfeld U (2014) Serum suPAR levels are modulated by immunosuppressive therapy of minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 29:2411-2414
34. Ghobrial EE, El Hamshary AA, Mohamed AG, Abd El Raheim YA, Talaat AA (2015) Urinary monocyte chemoattractant protein-1 as a biomarker of lupus nephritis activity in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 26:507-515
35. Ghouli BE, Squalli T, Servais A, Elie C, Meas-Yedid V, Trivint C, Vanmassenhove J, Grünfeld JP, Olivo-Marin JC, Thervet E, Noël LH, Prié D, Fakhouri F (2010) Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:205-210
36. Gianluigi Ardissino M, PhD, FAAP*; Valeria Dacco, MD*; Sara Testa, MD*; Roberto Bonaudo, MD†; Aldo Claris-Appiani, MD*; Emanuela Taioli, MD§; Giuseppina Marra, MD*; Alberto Edefonti, MD*; and Fabio Sereni, MD* (2003) Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *PEDIATRICS* 111:382-387

37. Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C (1998) Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature* 391:357-362
38. Greenberg JH, Kakajiwala A, Parikh CR, Furth S (2018) Emerging biomarkers of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 33:925-933
39. Gross JC, Chaudhary V, Bartscherer K, Boutros M (2012) Active Wnt proteins are secreted on exosomes. *Nat Cell Biol* 14:1036-1045
40. Hall IE, Doshi MD, Reese PP, Marcus RJ, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR (2012) Association between peritransplant kidney injury biomarkers and 1-year allograft outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1224-1233
41. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27:363-373
42. Harterink M, Korswagen HC (2012) Dissecting the Wnt secretion pathway: key questions on the modification and intracellular trafficking of Wnt proteins. *Acta Physiol (Oxf)* 204:8-16
43. Hayek SS, Sever S, Ko Y-A, Trachtman H, Awad M, Wadhwani S, Altintas MM, Wei C, Hotton AL, French AL, Sperling LS, Lerakis S, Quyyumi AA, Reiser J (2015) Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 373:1916-1925
44. He W, Dai C, Li Y, Zeng G, Monga SP, Liu Y (2009) Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 20:765-776
45. Hruska KA, Guo G, Wozniak M, Martin D, Miller S, Liapis H, Loveday K, Klahr S, Sampath TK, Morrissey J (2000) Osteogenic protein-1 prevents renal fibrogenesis associated with ureteral obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 279:F130-143
46. Hsieh JC, Kodjabachian L, Rebbert ML, Rattner A, Smallwood PM, Samos CH, Nusse R, Dawid IB, Nathans J (1999) A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities. *Nature* 398:431-436
47. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ (2009) Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 20:223-228
48. Jaffe M (1886) Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *10*:391-400
49. Jiang L, Xu L, Song Y, Li J, Mao J, Zhao AZ, He W, Yang J, Dai C (2013) Calmodulin-dependent Protein Kinase II/cAMP Response Element-binding Protein/Wnt/ β -Catenin Signaling Cascade Regulates Angiotensin II-induced Podocyte Injury and Albuminuria*. *Journal of Biological Chemistry* 288:23368-23379
50. Jianguo W, Zhenzhen L, Xianghua L, Zhanzheng Z, Suke S, Suyun W (2014) Serum and urinary procollagen III aminoterminal propeptide as a biomarker of obstructive nephropathy in children. *Clin Chim Acta* 434:29-33

51. Joiner DM, Ke J, Zhong Z, Xu HE, Williams BO (2013) LRP5 and LRP6 in development and disease. *Trends Endocrinol Metab* 24:31-39
52. Ju W, Nair V, Smith S, Zhu L, Shedden K, Song PXX, Mariani LH, Eichinger FH, Berthier CC, Randolph A, Lai JY, Zhou Y, Hawkins JJ, Bitzer M, Sampson MG, Thier M, Solier C, Duran-Pacheco GC, Duchateau-Nguyen G, Essioux L, Schott B, Formentini I, Magnone MC, Bobadilla M, Cohen CD, Bagnasco SM, Barisoni L, Lv J, Zhang H, Wang HY, Brosius FC, Gadegbeku CA, Kretzler M (2015) Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Sci Transl Med* 7:316ra193
53. Jutley RS, Youngson GG, Eremin O, Ninan GK (2000) Serum cytokine profile in reflux nephropathy. *Pediatr Surg Int* 16:64-68
54. Karner CM, Chirumamilla R, Aoki S, Igarashi P, Wallingford JB, Carroll TJ (2009) Wnt9b signaling regulates planar cell polarity and kidney tubule morphogenesis. *Nat Genet* 41:793-799
55. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I (2017) Haemolytic uraemic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 281:123-148
56. Kasahara M, Mori K, Satoh N, Kuwabara T, Yokoi H, Shimatsu A, Sugawara A, Mukoyama M, Nakao K (2009) Reduction in urinary excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by angiotensin receptor blockers in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 24:2608-2609; author reply 2609-2610
57. KDIGO (2013) Clinical practice Guideline for the Evaluation and Mangement of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 3, 1-150
58. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217-223
59. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL (2015) Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* 169:272-279
60. Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (2009) *Physiologie*, Georg Thieme Verlag).
61. Krebsgesellschaft D (2018) *Kinderonkologie - Was hilft Kindern mit Krebs und deren Eltern?*
62. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K (2009) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 75:285-294
63. Langton PF, Kakugawa S, Vincent JP (2016) Making, Exporting, and Modulating Wnts. *Trends Cell Biol* 26:756-765
64. Li X, Yamagata K, Nishita M, Endo M, Arfian N, Rikitake Y, Emoto N, Hirata K, Tanaka Y, Minami Y (2013) Activation of Wnt5a-Ror2 signaling associated with epithelial-to-

- mesenchymal transition of tubular epithelial cells during renal fibrosis. *Genes Cells* 18:608-619
65. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, Vasan RS (2019) Association of Circulating Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 and Procollagen Type III Aminoterminal Peptide Levels With Incident Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association* 8:e011426
 66. Lin SL, Li B, Rao S, Yeo EJ, Hudson TE, Nowlin BT, Pei H, Chen L, Zheng JJ, Carroll TJ, Pollard JW, McMahon AP, Lang RA, Duffield JS (2010) Macrophage Wnt7b is critical for kidney repair and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4194-4199
 67. Lingens N, Dobos E, Witte K, Busch C, Lemmer B, Klaus G, Schärer K (1997) Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 11:23-26
 68. Lorenowicz MJ, Korswagen HC (2009) Sailing with the Wnt: charting the Wnt processing and secretion route. *Exp Cell Res* 315:2683-2689
 69. Luo C, Zhou S, Zhou Z, Liu Y, Yang L, Liu J, Zhang Y, Li H, Liu Y, Hou FF, Zhou L (2018) Wnt9a Promotes Renal Fibrosis by Accelerating Cellular Senescence in Tubular Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol* 29:1238-1256
 70. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension* 34:1887-1920
 71. Ma L, Wang HY (2007) Mitogen-activated protein kinase p38 regulates the Wnt/cyclic GMP/Ca²⁺ non-canonical pathway. *J Biol Chem* 282:28980-28990
 72. Maarouf OH, Aravamudhan A, Rangarajan D, Kusaba T, Zhang V, Welborn J, Gauvin D, Hou X, Kramann R, Humphreys BD (2016) Paracrine Wnt1 Drives Interstitial Fibrosis without Inflammation by Tubulointerstitial Cross-Talk. *J Am Soc Nephrol* 27:781-790
 73. MacDonald BT, Tamai K, He X (2009) Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 17:9-26
 74. Maldonado J, Pereira T, Fernandes R, Santos R, Carvalho M (2011) An approach of hypertension prevalence in a sample of 5381 Portuguese children and adolescents. The AVELEIRA registry. "Hypertension in children". *Blood Press* 20:153-157
 75. Malinauskas T, Aricescu AR, Lu W, Siebold C, Jones EY (2011) Modular mechanism of Wnt signaling inhibition by Wnt inhibitory factor 1. *Nat Struct Mol Biol* 18:886-893
 76. McCoy IE, Hsu JY, Bonventre JV, Parikh CR, Go AS, Liu KD, Ricardo AC, Srivastava A, Cohen DL, He J, Chen J, Rao PS, Hsu CY (2022) Acute Kidney Injury Associates with Long-

- Term Increases in Plasma TNFR1, TNFR2, and KIM-1: Findings from the CRIC Study. *J Am Soc Nephrol* 33:1173-1181
77. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS (2010) The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26:414-430
78. Mitsnefes M, Stablein D (2005) Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis* 45:309-315
79. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A (2016) The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 31:46-56
80. Mulligan KA, Fuerer C, Ching W, Fish M, Willert K, Nusse R (2012) Secreted Wingless-interacting molecule (Swim) promotes long-range signaling by maintaining Wingless solubility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:370-377
81. Murugapoopathy V, Gupta IR (2020) A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15:723-731
82. Musiał K, Fornalczyk K, Zwolińska D (2008) [Osteopontin (OPN), PDGF-BB (platelet-derived growth factor) and BMP-7 (bone morphogenetic protein) as markers of atherogenesis in children with chronic kidney disease (CKD) treated conservatively--preliminary results]. *Pol Merkur Lekarski* 24 Suppl 4:25-27
83. Nadkarni GN, Rao V, Ismail-Beigi F, Fonseca VA, Shah SV, Simonson MS, Cantley L, Devarajan P, Parikh CR, Coca SG (2016) Association of Urinary Biomarkers of Inflammation, Injury, and Fibrosis with Renal Function Decline: The ACCORD Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:1343-1352
84. Ng DK, Pierce CB (2021) Kidney Disease Progression in Children and Young Adults With Pediatric CKD: Epidemiologic Perspectives and Clinical Applications. *Semin Nephrol* 41:405-415
85. Niehrs C, Shen J (2010) Regulation of Lrp6 phosphorylation. *Cell Mol Life Sci* 67:2551-2562
86. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, Cullere X, Eckfeldt JH, Doria A, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS (2012) Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 23:507-515
87. Norvik JV, Harskamp LR, Nair V, Shedden K, Solbu MD, Eriksen BO, Kretzler M, Gansevoort RT, Ju W, Melsom T (2021) Urinary excretion of epidermal growth factor and rapid loss of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 36:1882-1892
88. Nowak G, Schnellmann RG (1995) Integrative effects of EGF on metabolism and proliferation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol* 269:C1317-1325

89. Nusse R, Varmus HE (1982) Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* 31:99-109
90. Nusse R, Clevers H (2017) Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell* 169:985-999
91. Organization WH (2001) Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation.
92. Ostrowska-Nawarycz L, Nawarycz T (2007) Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź. *Kardiol Pol* 65:1079-1087; discussion 1088-1079
93. Panáková D, Sprong H, Marois E, Thiele C, Eaton S (2005) Lipoprotein particles are required for Hedgehog and Wingless signalling. *Nature* 435:58-65
94. Papandreou D, Stamou M, Malindretos P, Rousso I, Mavromichalis I (2007) Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7-15 years. *Ann Nutr Metab* 51:471-476
95. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Coca SG (2013) Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:1079-1088
96. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY, Feldman HI, Parekh RS, Kusek JW, Greene TH, Fink JC, Anderson AH, Choi MJ, Wright JT, Jr., Lash JP, Freedman BI, Ojo A, Winkler CA, Raj DS, Kopp JB, He J, Jensvold NG, Tao K, Lipkowitz MS, Appel LJ (2013) APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 369:2183-2196
97. Patel M, Oni L, Midgley A, Smith E, Tullus K, Marks SD, Jones CA, Pilkington C, Beresford MW (2016) Increased concentration of plasma TNFR1 and TNFR2 in paediatric lupus nephritis. *Lupus* 25:1040-1044
98. Peralta C, Scherzer R, Grunfeld C, Abraham A, Tien P, Devarajan P, Bennett M, Butch A, Anastos K, Cohen M, Nowicki M, Sharma A, Young M, Sarnak M, Parikh C, Shlipak M (2014) Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *HIV Med* 15:291-300
99. Pierce CB, Munoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ (2021) Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int* 99:948-956
100. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN (2011) Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 20:1187-1192

101. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, Ishikura K, Neu A, Safouh H, Xu H, Jager KJ, Schaefer F (2018) Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol* 33:863-871
102. R. Dalla Pozza, R. Oberhoffer-Fritz, E. Wühl, G. Bönner, M. Kaestner, Hager A (2022) 2022 DGPK S2k Leitline zur arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter.
103. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J (2021) Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Front Immunol* 12:780641
104. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2016) *Duale Reihe Biochemie*, Thieme).
105. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Panzer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JF, Hilgers RD, Floege J (2015) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 373:2225-2236
106. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn D, Anarat A, Ranchin B, Litwin M, Caliskan S, Candan C, Baskin E, Yilmaz E, Mir S, Kirchner M, Sander A, Haffner D, Melk A, Wühl E, Shroff R, Querfeld U (2017a) Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12:19-28
107. Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek SS, Anarat A, Duzova A, Mir S, Paripovic D, Yilmaz A, Lugani F, Arbeiter K, Litwin M, Oh J, Matteucci MC, Gellermann J, Wygoda S, Jankauskiene A, Klaus G, Dusek J, Testa S, Zurowska A, Caldas Afonso A, Tracy M, Wei C, Sever S, Smoyer W, Reiser J (2017b) Association of Serum Soluble Urokinase Receptor Levels With Progression of Kidney Disease in Children. *JAMA Pediatr* 171:e172914
108. Schaefer PDmDhF (2010). Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients (ESCAPE). In NIH U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov
109. Schrauben SJ, Shou H, Zhang X, Anderson AH, Bonventre JV, Chen J, Coca S, Furth SL, Greenberg JH, Gutierrez OM, Ix JH, Lash JP, Parikh CR, Rebholz CM, Sabbisetti V, Sarnak MJ, Shlipak MG, Waikar SS, Kimmel PL, Vasan RS, Feldman HI, Schelling JR (2021) Association of Multiple Plasma Biomarker Concentrations with Progression of Prevalent Diabetic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 32:115-126
110. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM (2017) Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 219:554-572
111. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, Wagner M, Triem S, Wagenpfeil S, Gröne HJ, Schäfers HJ, Fliser D, Speer T, Zewinger S (2019) Association

- between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 394:488-496
112. Schunk SJ, Floege J, Fliser D, Speer T (2021a) WNT- β -catenin signalling — a versatile player in kidney injury and repair. *Nature Reviews Nephrology* 17:172-184
 113. Schunk SJ, Speer T, Petrakis I, Fliser D (2021b) Dickkopf 3-a novel biomarker of the 'kidney injury continuum'. *Nephrol Dial Transplant* 36:761-767
 114. Schwartz GJ HG, Edelmann CM Jr, Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259–263
 115. Seeman T (2009) Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 24:959-972
 116. Shlipak MG, Scherzer R, Abraham A, Tien PC, Grunfeld C, Peralta CA, Devarajan P, Bennett M, Butch AW, Anastos K, Cohen MH, Nowicki M, Sharma A, Young MA, Sarnak MJ, Parikh CR (2012) Urinary markers of kidney injury and kidney function decline in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 61:565-573
 117. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V (2021) MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology* 101:107598
 118. Sitter T (2021) Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). *MMW - Fortschritte der Medizin* 163:50-51
 119. Soldin SJ, Henderson L, Hill JG (1978) The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin Biochem* 11:82-86
 120. Speer T, Schunk SJ, Sarakpi T, Schmit D, Wagner M, Arnold L, Zewinger S, Azukaitis K, Bayazit A, Obrycki L, Kaplan Bulut I, Duzova A, Doyon A, Ranchin B, Caliskan S, Harambat J, Yilmaz A, Alpay H, Lugani F, Balat A, Arbeiter K, Longo G, Melk A, Querfeld U, Wühl E, Mehls O, Fliser D, Schaefer F (2023) Urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children with chronic kidney disease: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 7:405-414
 121. Stanganello E, Hagemann AI, Mattes B, Sinner C, Meyen D, Weber S, Schug A, Raz E, Scholpp S (2015) Filopodia-based Wnt transport during vertebrate tissue patterning. *Nat Commun* 6:5846
 122. Stiefelhagen P (2021) Ein Kreatininanstieg kann viele Ursachen haben. *MMW - Fortschritte der Medizin* 163:16-17
 123. Strutz F, Zeisberg M (2006) Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2992-2998
 124. Studies NAPRTaC (2008) NAPRTCS 2008 Annual Report.
 125. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G, Luk CC, Li PK (2010) Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2329-2337

126. Tang PM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY (2019) Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 15:144-158
127. Teppo AM, Törnroth T, Honkanen E, Grönhagen-Riska C (2003) Urinary amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a marker of interstitial fibrosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 75:2113-2119
128. Tesch GH (2008) MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F697-701
129. The ESCAPE Trial Group (Elke Wühl MD, Antonella Trivelli, M.D., Stefano Picca, M.D., Mieczyslaw Litwin, M.D., Amira Peco-Antic, M.D., Aleksandra Zurowska, M.D., Sara Testa, M.D., Augustina Jankauskiene, M.D., Sevinc Emre, M.D., Alberto Caldas-Afonso, M.D., Ali Anarat, M.D., Patrick Niaudet, M.D., Sevgi Mir, M.D., Aysin Bakkaloglu, M.D., Barbara Enke, M.D., Giovanni Montini, M.D., Ann-Margret Wingen, M.D., Peter Sallay, M.D., Nikola Jeck, M.D., Ulla Berg, M.D., Salim Çaliskan, M.D., Simone Wygoda, M.D., Katharina Hohbach-Hohenfellner, M.D., Jiri Dusek, M.D., Tomasz Urasinski, M.D., Klaus Arbeiter, M.D., Thomas Neuhaus, M.D., Jutta Gellermann, M.D., Dorota Drozd, M.D., Michel Fischbach, M.D., Kristina Möller, M.D., Marianne Wigger, M.D., Licia Peruzzi, M.D., Otto Mehls, M.D., and Franz Schaefer, M.D.) (2009) Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *New England Journal of Medicine* 361:1639-1650
130. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J (2009) suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 27:157-172
131. Tönshoff B (2019) Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen.
132. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, Jain A, Bullington N, Devarajan P (2006) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 21:989-994
133. Tsau YK, Chen CH (1999) Urinary Epidermal Growth Factor Excretion in Children with Chronic Renal Failure. *American Journal of Nephrology* 19:400-404
134. Ucakturk A, Avci B, Genc G, Ozkaya O, Aydin M (2016) Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase associated lipocalin in normoalbuminuric diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 29:145-151
135. USRDS (2021a) CKD among Children and Adolescents.
136. USRDS (2021b) ESRD among Children and Adolescents.
137. Van den Eynde J, Schuermans A, Verbakel JY, Gewillig M, Kutty S, Allegaert K, Mekahli D (2022) Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Eur J Pediatr* 181:1909-1921
138. van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO, van Goor H, Stegeman CA, Bonventre JV, Bakker SJ (2007a) High urinary excretion of kidney

- injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 84:1625-1630
139. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA (2007b) Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 212:209-217
 140. VanDeVoorde RG, Mitsnefes MM (2011) Hypertension and CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:355-361
 141. Vianna HR, Soares CM, Silveira KD, Elmiro GS, Mendes PM, de Sousa Tavares M, Teixeira MM, Miranda DM, Simões ESAC (2013) Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 28:463-469
 142. Wang JJ, Chi NH, Huang TM, Connolly R, Chen LW, Chueh SJ, Kan WC, Lai CC, Wu VC, Fang JT, Chu TS, Wu KD (2018a) Urinary biomarkers predict advanced acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Crit Care* 22:108
 143. Wang Y, Zhou CJ, Liu Y (2018b) Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 153:181-207
 144. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Munoz A, Betoko A, Mitsnefes M, Kaskel F, Greenbaum LA, Mak RH, Flynn J, Moxey-Mims MM, Furth S (2015) Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* 65:878-888
 145. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P (2017) Chronic Kidney Disease. *The Lancet* 389:1238-1252
 146. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J (2012) Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 23:2051-2059
 147. Wen Y, Lu X, Ren J, Privratsky JR, Yang B, Rudemiller NP, Zhang J, Griffiths R, Jain MK, Nedospasov SA, Liu BC, Crowley SD (2019) KLF4 in Macrophages Attenuates TNF α -Mediated Kidney Injury and Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 30:1925-1938
 148. White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G (2010) The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health* 46:504-509
 149. WHO (Dezember 2020). Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region
 150. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A,

- Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESD (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 39:3021-3104
151. Wong MG, Perkovic V, Woodward M, Chalmers J, Li Q, Hillis GS, Yaghobian Azari D, Jun M, Poulter N, Hamet P, Williams B, Neal B, Mancina G, Cooper M, Pollock CA (2013) Circulating bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor- β 1 are better predictors of renal end points in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 83:278-284
152. Woroniecki RP, Shatat IF, Supe K, Du Z, Kaskel FJ (2008) Urinary cytokines and steroid responsiveness in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am J Nephrol* 28:83-90
153. Xiao L, Zhou D, Tan RJ, Fu H, Zhou L, Hou FF, Liu Y (2016) Sustained Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Drives AKI to CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 27:1727-1740
154. Xiao L, Xu B, Zhou L, Tan RJ, Zhou D, Fu H, Li A, Hou FF, Liu Y (2019) Wnt/ β -catenin regulates blood pressure and kidney injury in rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1865:1313-1322
155. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, Maddukuri G, Tsai CY, Floyd T, Al-Aly Z (2018) Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 94:567-581
156. Xu L, Sharkey D, Cantley LG (2019) Tubular GM-CSF Promotes Late MCP-1/CCR2-Mediated Fibrosis and Inflammation after Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 30:1825-1840
157. Yang T, Xu C (2017) Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol* 28:1040-1049
158. Yang Y, Mlodzik M (2015) Wnt-Frizzled/planar cell polarity signaling: cellular orientation by facing the wind (Wnt). *Annu Rev Cell Dev Biol* 31:623-646
159. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H (2019) Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 20
160. Yu B, Kiechl S, Qi D, Wang X, Song Y, Weger S, Mayr A, Le Bras A, Karamariti E, Zhang Z, Barco Barrantes ID, Niehrs C, Schett G, Hu Y, Wang W, Willeit J, Qu A, Xu Q (2017) A Cytokine-Like Protein Dickkopf-Related Protein 3 Is Atheroprotective. *Circulation* 136:1022-1036
161. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, Wolf B, Goebel U, Schwer CI, Rosenberger P, Haeberle H, Görlich D, Kellum JA, Meersch M (2015) Effect of

- remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Jama* 313:2133-2141
162. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, Mammoto T, Charytan D, Strutz F, Kalluri R (2003) BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 9:964-968
163. Zeisberg M, Neilson EG (2010) Mechanisms of Tubulointerstitial Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 21:1819-1834
164. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, Federico G, Wagner M, Triem S, Schunk SJ, Petrakis I, Schmit D, Wagenpfeil S, Heine GH, Mayer G, Floege J, Fliser D, Gröne HJ, Speer T (2018) Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *J Am Soc Nephrol* 29:2722-2733
165. Zhang F, Liu H, Liu D, Liu Y, Li H, Tan X, Liu F, Peng Y, Zhang H (2017) Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 19:72
166. Zhou D, Tan RJ, Zhou L, Li Y, Liu Y (2013) Kidney tubular β -catenin signaling controls interstitial fibroblast fate via epithelial-mesenchymal communication. *Sci Rep* 3:1878
167. Zhou D, Tan RJ, Fu H, Liu Y (2016) Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest* 96:156-167
168. Zhou D, Fu H, Zhang L, Zhang K, Min Y, Xiao L, Lin L, Bastacky SI, Liu Y (2017) Tubule-Derived Wnts Are Required for Fibroblast Activation and Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 28:2322-2336
169. Zhou L, Li Y, Hao S, Zhou D, Tan RJ, Nie J, Hou FF, Kahn M, Liu Y (2015) Multiple Genes of the Renin-Angiotensin System Are Novel Targets of Wnt/ β -Catenin Signaling. *Journal of the American Society of Nephrology* 26:107-120
170. Zieg J, Blahova K, Seeman T, Bronsky J, Dvorakova H, Pechova M, Janda J, Matousovic K (2011) Urinary transforming growth factor- β 1 in children with obstructive uropathy. *Nephrology (Carlton)* 16:595-598
171. Zubowska M, Wyka K, Fendler W, Młynarski W, Zalewska-Szewczyk B (2013) Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers* 35:811-818

Tag der Promotion: 15.2.2024
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. sc. nat. Thimoteus Speer
Univ.-Prof. Dr. med. Michael Zemlin