

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



**Bedeutung der metabolischen Azidose für den Verlauf der renalen
Osteopathie bei Hämodialysepatienten.**

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

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

von Alexandra Friederike Brüning
geboren am 02.02.1979 in Erlangen

Gutachter:

1. PD Dr. H. J. Deuber
2. Prof. Dr. H. Heynemann
3. Prof. Dr. J. Braun (Nürnberg)

21.09.2006

02.04.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000011788

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011788>]

Meinem Mann und meiner Familie

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Bei der Entstehung der renalen Osteopathie von Hämodialysepatienten handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Eine wichtige Rolle spielt die sich bei progredienter Niereninsuffizienz entwickelnde metabolische Azidose. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss der metabolischen Azidose auf den Verlauf der renalen Osteopathie und die Effektivität der momentanen antiazidotischen Therapie zu beurteilen.

Methodik: Über max.20 Quartale wurden 137 Patienten beobachtet. Pro Quartal wurden 16 Parameter erhoben. Diese waren die wöchentliche Dialysezeit, die Konzentration des Serumkreatinins, des Phosphats, des Calciums, des Harnstoffs, des Parathormons und der alkalischen Phosphatase, sowie Parameter des Säure-Basen-Haushaltes. Des Weiteren wurde die Gabe der Phosphatbinder Calciumacetat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und Aluminiumhydroxid sowie der Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol und 1α -(OH)-D₃ (oral und i.v.) berücksichtigt. Um weitere Informationen zu erhalten, wurden die Patienten abhängig von der Medikation in 6 Gruppen aufgeteilt. Die statistische Auswertung zur Ermittlung signifikanter Veränderungen ($p < 0,05$) erfolgte mit dem t-Test nach Student.

Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv der Studienpatienten kam es zu einem signifikanten Anstieg des Blut-pH-Werts. Es kam zu keinem signifikanten Anstieg der Parameter Parathormon und Phosphat. Die Calciumkonzentration nahm signifikant zu. Die Konzentration des Serumharnstoffs nahm signifikant ab. Die Datenanalyse innerhalb der Gruppen, die nur Calciumcarbonat und Calciumacetat bzw. zusätzlich auch Magnesiumcarbonat erhielten, zeigte einen vergleichbaren Effekt hinsichtlich der Phosphat bindenden Wirkung. Zudem kann bei geringerem Risiko der Hypercalcämie Magnesiumcarbonat gut bei Patienten mit hohen Calciumwerten eingesetzt werden. Die Daten der mit Magnesiumcarbonat therapierten Gruppe erbrachten zusätzlich einen Hinweis auf den in verschiedenen Studien postulierten Parathormon supprimierenden Effekt des Magnesiums. Der Vergleich der Daten der mit 1α -(OH)-D₃ i.v. bzw. oral therapierten Patienten deutet auf ein geringeres Hypercalcämierisiko und somit eine höhere therapeutische Sicherheit der i.v. Therapieform hin.

Schlussfolgerung: Die gewonnenen Daten bekräftigen die Bedeutung des Azidoseausgleichs (über Diät und z.B. Bikarbonatgehalt des Dialysats) bei Hämodialysepatienten. Soweit eine Beurteilung mit einer nicht kontrollierten oder randomisierten Studie möglich ist, zeigen die Daten, dass im klinischen Alltag die antiazidotische Therapie ergänzt mit einer Kombination aus Phosphatbindergabe und Gabe von Vitamin-D₃-Metaboliten der Progression der renalen Osteopathie wirksam entgegen treten kann.

Brüning, Alexandra Friederike: Bedeutung der metabolischen Azidose für den Verlauf der renalen Osteopathie bei Hämodialysepatienten. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Säure-Basen-Haushalt	1
1.2 Ursachen einer metabolischen Azidose.....	2
1.3 Konsequenzen der metabolischen Azidose	4
1.4 Aufbau des menschlichen Knochens.....	6
1.5 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels.....	7
1.6 Entstehung der renalen Osteopathie	11
1.7 Metabolische Azidose und renale Osteopathie	12
2. Patientengut und Methodik	14
2.1 Patientengut.....	14
2.2 Erhobene Parameter	14
2.3 Statistische Auswertung und Gruppenbildung.....	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Werte der Gesamtgruppe.....	16
3.2 Werte unter Einfluss des Magnesiumcarbonats	23
3.3 Werte unter Einfluss der Vitamin-D ₃ -Metaboliten	33
3.4 Werte unter Einfluss des Aluminiumhydroxids	43
4. Diskussion	43
4.1 Analyse der Daten der Gesamtgruppe.....	43
4.2 Analyse des Einflusses des Magnesiumcarbonats	45
4.3 Analyse des Einflusses der Vitamin-D ₃ -Metaboliten.....	46
4.4 Analyse des Einflusses des Aluminiumhydroxids	47
5. Zusammenfassung.....	48
6. Literaturverzeichnis.....	50
7. Abbildungsverzeichnis	59
8. Tabellenverzeichnis.....	63
9. Anlagen	64
10. Thesen	76
Anhang	

Abkürzungsverzeichnis

alk. Phosphatase	alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
bzw.	beziehungsweise
fT ₃	freies Trijodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin
GH (englisch)	Wachstumshormon
h	Stunde
IGF (englisch)	insulinähnlicher Wachstumsfaktor
iPTH	intaktes Parathormon
i.v.	intravenös
K'	Dissoziationskonstante
Kt/V	Harnstoffclearance x Zeit / Harnstoffverteilungsvolumen
M-CSF (englisch)	Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor
n.s.	nicht signifikant
pH	Wasserstoffionenkonzentration
PTH	Parathormon
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Säure-Basen-Haushalt

Der pH-Wert des menschlichen Blutes liegt in einem Bereich von 7,37 bis 7,45. Die Konstanz dieser physiologischen Wasserstoffionenkonzentration ist für einen regelrechten Ablauf der verschiedenen Stoffwechselforgänge von elementarer Bedeutung. Der tägliche Anfall flüchtiger (CO_2) und nichtflüchtiger (größtenteils NH_4^+ und H_2PO_4^-) Säuren muss demnach ständig kompensiert werden.

Hierzu stehen dem Körper folgende Regulationsmechanismen zur Verfügung:

1. Puffersysteme des Blutes
2. Respiratorische Regulation
3. Renale Regulation

Zu den Puffersystemen des Blutes zählen der Bikarbonat-, der Protein- und der Phosphatpuffer. Die Konzentration aller pufferwirksamen Anionen im arteriellen Blut beträgt 48 mmol/l. Auf Grund der geringen Phosphatkonzentration im Blut ist dessen Pufferkapazität eher gering. Dem Bikarbonatpuffer kommt wegen seiner engen Verknüpfung mit den pulmonalen und renalen Regulationsmechanismen eine besondere Bedeutung zu. Dies lässt sich durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung verdeutlichen:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log (\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2)$$

Das anfallende flüchtige CO_2 kann über die Lunge abgeatmet werden. In Ruhe werden so pro Tag 15 mol CO_2 abgegeben.

Das für die Pufferung benötigte Bikarbonat wird in der Niere gebildet.

Die Niere trägt zudem durch Elimination nichtflüchtiger Säuren zur Konstanz des Blut-pH-Wertes bei. Durchschnittlich scheidet sie am Tag 40-60 mmol H^+ vor allem in Form von Schwefelsäure aus, ist aber in der Lage, dies je nach pH-Wert in gewissen Grenzen bis maximal 1 mol/Tag H^+ zu steigern. Diesen drei Regulationsmechanismen gelingt es unter physiologischen Bedingungen, die Wasserstoffionenkonzentration im arteriellen Blut konstant zu halten (63, 64, 76).

Entgleist der pH-Wert auf Grund eines zu großen Anfalls von Säuren oder Basen, werden anhand der pH-Veränderung verschiedene Störungen differenziert (Abbildung 1).

Liegt der Blut-pH unter einem Wert von 7,37, so spricht man von einer Azidose. Als Alkalose wird ein Wert von über 7,43 bezeichnet. Eine Senkung unter 6,8 ist ebenso wenig wie ein Anstieg über 7,8 mit dem Leben vereinbar.

Nach dem Entstehungsmodus können diese beiden Störungen noch weiter unterschieden werden. Liegt die Ursache der pH-Verschiebung im respiratorischen System, so spricht man von einer respiratorischen Azidose beziehungsweise Alkalose. Sind Stoffwechselstörungen, renale oder intestinale Funktionsstörungen verantwortlich, wird dies als metabolische Azidose beziehungsweise Alkalose bezeichnet.

Respiratorische Säure-Basen-Störungen werden renal kompensiert. Im Falle einer Alkalose vermindert die Niere ihre Bikarbonatresorption. Einen azidotischen pH-Wert gleicht sie durch

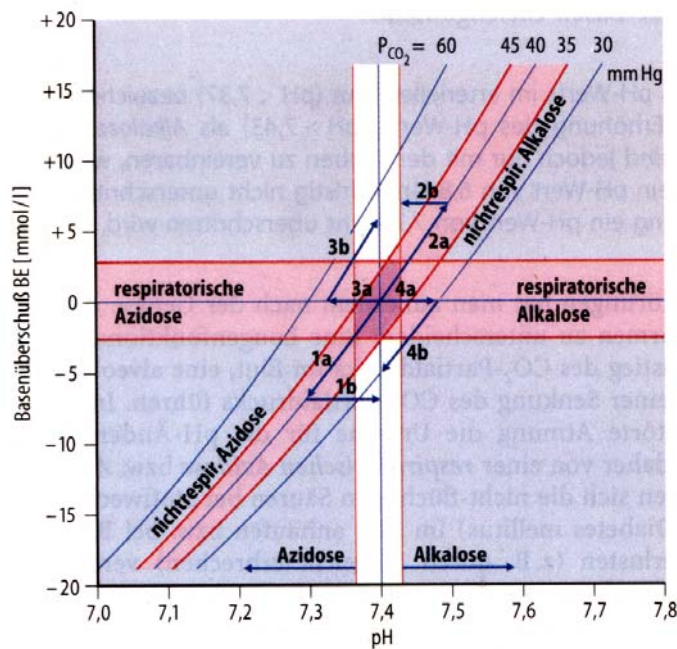


Abbildung 1: Säure-Basen-Störungen und deren Kompensation
 Vektorbezeichnung a: Störung
 Vektorbezeichnung b: Kompensation (nach 64)

vermehrte Säureausscheidung, Bikarbonatbildung und dessen Reabsorption aus.

Metabolische Säure-Basen-Störungen werden hauptsächlich durch Anpassung der Atmung ausgeglichen. Einer Alkalose kann durch Hypoventilation entgegen gewirkt werden. Hyperventilation läßt durch vermehrte CO₂-Abatmung den pH-Wert steigen. Zusätzlich greift auch hier eine renale Gegenregulation (63, 64, 69, 76).

1.2 Ursachen einer metabolischen Azidose

Ursächlich für eine metabolische Azidose können eine Vielzahl von Störungen sein. Hyperkaliämie führt über eine Senkung des transmembranösen K⁺- Gradienten zur intrazellulären Alkalose und zur Hemmung des luminalen Na⁺/H⁺- Austauschers, einer Verminderung der proximal-tubulären H⁺- Sekretion und HCO₃⁻- Produktion und so letztlich zur Azidose.

Auch Erkrankungen des Darmtraktes wie Durchfälle oder seltener Pankreasgangfisteln können über Bikarbonatverluste zu einer pH- Erniedrigung beitragen.

Vermehrte Harnstoffbildung in der Leber kann ebenfalls in einer Azidose münden, da für den Einbau der zwei Ammoniakmoleküle auch jeweils zwei Bikarbonatmoleküle nötig sind (68).

Das gleiche resultiert natürlich aus einer gesteigerten Produktion beziehungsweise einem reduzierten Abbau organischer Säuren. So deckt der Organismus seinen Energiebedarf zum Beispiel bei schwerer körperlicher Arbeit, Herz-Kreislaufinsuffizienz, Tumoren oder Sauerstoffdefizit vermehrt durch anaerobe Glykolyse, welche zur Bildung von Milchsäure führt. Der Abbau von Milchsäure wiederum kann bei Leberfunktionsstörungen herabgesetzt sein. Des Weiteren wird beispielsweise bei Hunger, Hyperthyreose oder Diabetes mellitus vermehrt Fett mobilisiert und es kommt als Konsequenz zu einem gesteigerten Anfall von Fettsäuren, β -Hydroxybuttersäure und Acetessigsäure (68).

Eiweißreiche Ernährung kann eine Senkung des Blut-pH bewirken, da beim Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren (Methionin, Cystin, Cystein) SO_4^{2-} anfällt. Der Abbau von Arginin und Lysin setzt Wasserstoffionen frei (68).

H^+ , das bei der Dissoziation von Phosphat und Bikarbonat im Zuge der Mineralisierung des Knochens frei wird, kann ebenfalls zu einer Azidose beitragen (68).

Des Weiteren kommt es im Falle eines Hyperparathyreoidismus zu einer gesteigerten Bikarbonatausscheidung und bei einem Hypoaldosteronismus zu einer verminderten H^+ - Ausscheidung (68).

Häufigste Ursache einer metabolischen Azidose ist eine gestörte Nierenfunktion. Durch den Transport von Protonen, Bikarbonat und Ammonium in die beziehungsweise aus den Tubuluslumina hat die Niere wesentlichen Anteil am Säure-Basen- Haushalt (Abbildung 2). Angetrieben durch eine basolaterale Na^+/K^+ -ATPase gelangen Wasserstoffionen im proximalen Teil des Tubulus über einen apikalen Na^+/H^+ -Antiporter in das Tubuluslumen. Hier verbinden sie sich mit Anionen. Meist handelt es sich hierbei um sekundäres Phosphat (HPO_4^{2-}). Das entstandene primäre Phosphat (H_2PO_4^-) wird dann als so genannte titrierbare Säure ausgeschieden. Erfordert es der Säure-Basen-Status wirken auch das Verbindungsstück und das Sammelrohr an der H^+ -Sekretion mit. Dies erfolgt vornehmlich durch eine primär-aktive H^+/K^+ -ATPase (75). Den größten Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt nimmt die Niere über den Mechanismus der Ammoniogenese. In den proximalen Tubuluszellen entstehen beim Abbau von Glutamin zwei NH_4^+ (Ammonium). Nach deren Dissoziation in NH_3 (Ammoniak) und H^+ erreicht NH_3 durch Diffusion das Tubuluslumen. Mit H^+ , das über einen Na^+/H^+ -Antiporter in das Lumen gelangt, bildet es NH_4^+ , welches im Urin ausgeschieden wird.

Zusätzlich gelangt NH_4^+ über einen $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$ -Antiporter und eine glutamin-abbauende Transferase in das Lumen (75).

Eine wichtige Rolle innerhalb der renalen Regulationsfähigkeit übernimmt, wie bereits erwähnt, das Bikarbonatsystem. Im Normalzustand beträgt die Bikarbonatkonzentration $24 \pm 3 \text{ mmol/l}$ und das glomerulär filtrierte Bikarbonat wird so gut wie vollständig wieder resorbiert. Die Resorption erfolgt zu 90% im proximalen Tubulus. Weiter distal werden im Falle einer Azidose auch die übrigen 10% resorbiert. Steigt die HCO_3^- -Konzentration im Falle einer alkalotischen Stoffwechsellaage über die Schwelle von 28 mmol/l an, wird der Überschuss ausgeschieden (75).

Um die Resorption des Bikarbonats möglich zu machen, muss es sich erst unter Hinzunahme eines sezernierten H^+ zu H_2CO_3 umwandeln. Dieses gelangt nun entweder direkt in die Tubuluszelle oder wird mit Hilfe einer in der Membran befindlichen Karboanhydrase zu H_2O und CO_2 . CO_2 diffundiert in die Zelle und wird durch den umgekehrten Prozess wieder zu HCO_3^- . Über verschiedene Transporter gelangt es schließlich in das Interstitium (75).

1.3 Konsequenzen der metabolischen Azidose

In der Regel wird die renal bedingte metabolische Azidose klinisch manifest, wenn die glomeruläre Filtrationsrate auf weniger als 30 ml/min absinkt. Kennzeichnend ist die erniedrigte Bikarbonatkonzentration und vergrößerte Anionenlücke. Das Serumchlorid liegt im Normbereich oder darüber (43).

Klinisch zeigt sich die Azidose durch eine Zunahme der Atemtiefe und Erhöhung der Atemfrequenz. Im Falle einer fortgeschrittenen Azidose kann es zum Auftreten von Lethargie und zunehmender Desorientiertheit bis hin zum Stupor kommen. Der Betroffene hat eine warme, gerötete Haut, leidet unter Hypotonie und Tachykardie (65).

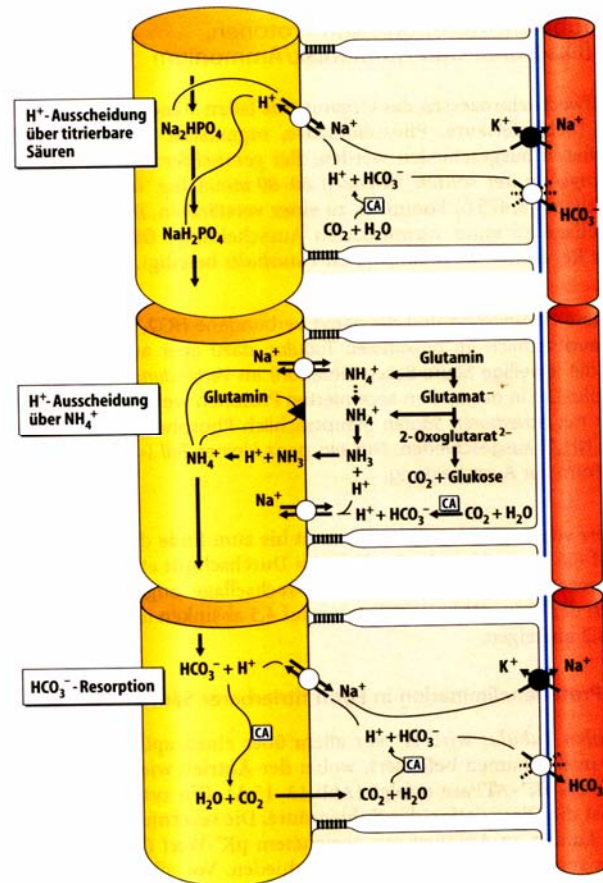


Abbildung 2: Mechanismen der Hydrogencarbonat-resorption und Wasserstoffionensekretion sowie -ausscheidung (nach 75)

Bereits seit vielen Jahren weiß man um den negativen Effekt der metabolischen Azidose auf das Herz-Kreislaufsystem (58). Sie reduziert die kardiale Kontraktionskraft und erhöht das Risiko für Herzrhythmusstörungen. Der negativ inotrope Effekt beruht unter anderem auf einer verminderten myokardialen Reaktion auf zirkulierende Katecholamine. Des Weiteren zeigten Orchard und Kentish, dass sich im Zuge einer Azidose sowohl die Zufuhr von Ca^{2+} zu den Myofilamenten als auch deren Antwort darauf verändert und dies die Kontraktionskraft des Herzes vermindert (58) (Tabelle1).

Nach Watson und Gold verändern extra-und intrazelluläre Azidose den Na^+ -Einstrom in die Myozyten und beeinflussen so die Erregungsleitung. Dies kann zu Extrasystolen führen (81). Zudem lässt die Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration den Widerstand der peripheren Gefäße sinken, den des kleinen Kreislaufes dagegen ansteigen (65).

Auch die Auswirkungen der metabolischen Azidose auf den Proteinstoffwechsel beeinflussen den menschlichen Organismus. Dialysepatienten mit präterminaler Niereninsuffizienz leiden häufig unter einem Eiweißmangel, welcher erhöhte Morbidität und Mortalität nach sich ziehen kann (4). Der Proteinkatabolismus eines Dialysepatienten und somit sein Proteinbedarf ist aus vielen Gründen gesteigert. Mangelhafte Nahrungsaufnahme, hormonelle Störungen, Infektionen und fehlende körperliche Aktivität seien nur als ein paar Möglichkeiten genannt (4). Die metabolische Azidose scheint auch hierbei als ein weiterer die Katabolie steigernder Faktor eine wichtige Rolle zu spielen (60) (Tabelle 1). Möglicherweise stimuliert sie die ATP-Ubiquitin-abhängige Proteolyse und bewirkt so eine vermehrte Proteindegradation im Muskel (53).

Des Weiteren steigert sie den oxidativen Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren durch eine direkte Stimulation der verzweigtkettigen Ketonsäuredehydrogenase (51).

Ballmer et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine chronische metabolische Azidose eine negative Stickstoffbilanz sowie eine verminderte Albuminsynthese zur Folge hat (3). Die Ursache hierfür könnte zumindest teilweise in der azidosebedingten Konzentrationsabnahme der insulin like growth factor (IGF), fT_3 und fT_4 liegen (3).

Ein weiteres Problem stellen die durch die azidotische Stoffwechsellage bedingten hormonellen Störungen dar. So steigert nach May, Kelly und Mitch die chronische Azidose die Glucocorticoidproduktion, was wiederum zu einer Steigerung der Proteolyse im Muskel führt (52). Wichtige Enzyme des Glucosestoffwechsels werden in ihrer Funktion eingeschränkt. Dies führt zu Hyperglykämie und relativer Insulinresistenz (16). In seiner Studie zeigte Mak, dass bei azidotischen, urämischen Patienten eine verminderte Insulinsensitivität und -sekretion vorliegt, beide Parameter aber durch Korrektur der Azidose gesteigert werden können (50). Auch das Körperwachstum wird durch eine schwere metabolische Azidose beeinflusst. Die IGF-1-Konzentration nimmt ab (8), und sowohl der IGF-1- als auch der GH (Growth Hormone) -Rezeptor werden weniger stark exprimiert (37). Wird die azidotische Stoffwechsellage behoben, bessert sich auch das Körperwachstum (43). Eine Studie von Brünger et al. zeigte, dass die Sekretion von Schilddrüsenhormonen unter azidotischen Bedingungen abnimmt, und lässt die Vermutung zu, dass diese Abnahme der Schilddrüsenfunktion für einen Teil der Azidosefolgen wie zum Beispiel für den gesteigerten Proteinumsatz oder die negativen Stickstoffbilanz mit verantwortlich ist (9).

Seit längerer Zeit ist bereits bekannt, dass auch der Knochenstoffwechsel durch eine chronische metabolische Azidose beeinflusst wird (Tabelle 1). Inwieweit die Azidose zu der bei

Niere	Knochen	Ernährung	Herz/Lunge
1 α -Hydroxylase ↓ Phosphat ↑	Calcitriol ↓ Mineralisation ↓ Knochenumsatz ↓ PTH ↑ Glukokortikoide ↑ IGF-1 ↓	Übelkeit ↑ Appetit ↓ Albuminsynthese ↓ Proteolyse ↑ Katabolie ↑ IGF-1 ↓	Atemarbeit ↑ Herzfunktion ↓

Tabelle 1 Konsequenzen der metabolischen Azidose (nach 43)

vielen Dialysepatienten vorliegenden renalen Osteopathie beiträgt, was und ist Gegenstand zahlreicher Studien (10, 13, 45, 55).

1.4 Aufbau des menschlichen Knochens

Das menschliche Skelett muss sich auch nach dem Ende des Längenwachstums im Alter von 16 bis 18 Jahren an die sich verändernden Belastungen anpassen, nach Frakturen regenerieren und seine Aufgaben im Stoffwechsel erfüllen. So werden pro Jahr 10% bis 15% des Skeletts umgebaut (10).

Der menschliche Knochen besteht aus einer organischen und einer anorganischen Phase. Zur organischen Phase gehören die verschiedenen Knochenzellen und die Matrix, das Osteoid.

Die Osteoblasten als knochenbildende Zellen produzieren das unverkalkte Osteoid. Dieses setzt sich aus kollagenen Faserbündeln, hauptsächlich Typ-1-Kollagen, und einer proteoglykanreichen Grundsubstanz, vornehmlich Osteocalcin und Osteonectin,

zusammen (10, 62). Zudem besitzen diese Zellen Rezeptoren für PTH (Parathormon) und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-Dihydroxycholecalciferol) (10). Hat ein Osteoblast aufgehört, Osteoid abzusondern, und liegt eingebettet in der verkalkten Matrix, so heißt er Osteozyt.

Osteoklasten bauen den Knochen mit Hilfe von lysosomalen Enzymen und der Sekretion von Protonen ab (10, 42). Sie verfügen auch über die, für die Dephosphorilierung von Knochenproteinen wichtige, tartratresistente saure Phosphatase (42).

Die anorganische Phase sorgt für die Festigkeit des Knochens. Durch den Einbau von hauptsächlich Kalziumphosphat in Form von Hydroxylapatit, Kalziumcarbonat sowie geringen Mengen Natrium-, Magnesium- und Fluorsalzen wird das Osteoid stabilisiert. Die Bildung des Hydroxylapatits geschieht unter dem Einfluss der alkalischen Phosphatase, welche aus dem organischen Anteil des Knochens Phosphat mobilisiert, das sich wiederum mit Kalzium zu Hydroxylapatit verbindet (42).

Über 99% des gesamten im menschlichen Körper enthaltenen Calciums und ungefähr 80% des Carbonats sind in dieser anorganischen Phase enthalten (10).

Die Anpassung des Knochens an die sich immer wieder ändernden Erfordernisse erfolgt in einem Umbauzyklus bestehend aus vier Phasen. In der Abbauphase sind die Osteoklasten aktiv. In der darauf folgenden Umschaltphase wird der „angeneigte“ Knochen wieder von Osteoblasten besetzt, welche in der Aufbauphase für neues Knochengewebe sorgen. Mit der Ruhephase endet ein Zyklus und die Osteoblasten werden zu inaktiven Osteozyten (42).

1.5 Hormonelle Regulation des Knochenstoffwechsels

Sowohl Quantität als auch Qualität des neu gebildeten Knochens unterliegen hormoneller Regulation. Die Balance des Calcium- und Phosphatstoffwechsels wird durch das Zusammenspiel von Parathormon, dem Vitamin - D-Hormon $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und Calcitonin gewährleistet. Das Peptidhormon Parathormon wird in der Nebenschilddrüse gebildet und von dieser sezerniert. Der Normbereich der Konzentration des intakten Parathormons im Serum liegt zwischen 11 und 54 pg/ml beziehungsweise zwischen 1 und 6 pmol/l. Die Calciumionenkonzentration im Serum bestimmt die freigesetzte Menge. Sinkt die Calciumkonzentration, wird vermehrt PTH ausgeschüttet. Bei dem Calciumrezeptor handelt es sich um einen Rezeptor mit sieben transmembranösen Domänen (48).

Langfristig regulieren hohe Serumcalciumspiegel zudem die Genexpression des Parathormons nach unten und wirken hyperplastischem Wachstum der Parathyreoidea entgegen. Das Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol übt auf den Parathormonstoffwechsel einen dem Calcium vergleichbaren Effekt aus (23) (Abbildung 3). Die Wirkdauer des

1,25-Dihydroxycholecalciferols ist jedoch länger als die des Calciums. Neben der Calciumkonzentration nimmt auch die Phosphatkonzentration Einfluss auf das Parathormonniveau im Serum. Zum einen steigert erhöhtes Serumphosphat unmittelbar die Genexpression des PTH, zum anderen bewirkt es mittels Beeinflussung des Calciumspiegels, welcher bei Überschreiten des Calcium-Phosphat-Produktes sinkt, sowohl eine gesteigerte Ausschüttung von PTH als auch eine Größenzunahme der Nebenschilddrüse (20, 21, 22, 23, 41, 59).

Auch die Konzentration an Serum-Magnesium nimmt Einfluss auf den Parathormonspiegel. Navarro et al. fanden heraus, dass mittels der Magnesiumkonzentration die Konzentration des Parathormons vorausgesagt werden kann (56).

Sowohl in In-vitro-Experimenten als auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass erhöhte Magnesiumkonzentrationen im Serum eine Reduktion der Parathormon-Sekretion bewirken (38, 57, 61, 67, 73).

Ein Anstieg der PTH- Konzentration bewirkt am Knochen durch Aktivierung der Osteoklasten eine Calciumfreisetzung. Dies geschieht indirekt über eine Parathormon- bedingte vermehrte Expression des Osteoklasten-Differenzierungsfaktors, welcher sich auf der Oberfläche von Osteoblasten befindet. Kommt dieser Differenzierungsfaktor in Anwesenheit von Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (M-CSF) mit dem Osteoklasten-Differenzierungsfaktor auf der Oberfläche der Präosteoklasten in Kontakt, reifen die Präosteoklasten zu Osteoklasten (72, 74). Abgesehen von Parathormon fördern auch Prostaglandin E₂, Interleukin-1 und 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Expression dieses Faktors auf den Osteoblasten (46, 74, 77, 79, 80). Ist der Parathormonspiegel über einen längeren Zeitraum erhöht, so nimmt die Zahl der aktiven Osteoklasten zu. In physiologischen Mengen erhöht PTH die Anzahl der Präosteoblasten und bewirkt eine vermehrte Bildung von wachstumsfördernden IGF's durch die Osteoblasten. Bei kontinuierlicher Gabe von PTH steht die katabole, bei intermittierender Zufuhr hingegen die anabole Wirkung im Vordergrund, was in der Therapie der Osteoporose genutzt werden kann (15, 44, 47, 54).

Renal hemmt PTH einerseits die Phosphatwiederaufnahme sowohl im proximalen als auch im distalen Tubulus und führt so zu Phosphaturie. Andererseits steigert es die Calciumwiederaufnahme im distalen Nephron. Des Weiteren fördert Parathormon die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol in die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol durch die in den proximalen Tubuluszellen lokalisierte mitochondriale 1α -Hydroxylase (Abbildung 3). Die Menge des umzuwandelnden 25-Hydroxycholecalciferol steigt, da PTH dessen Hydroxylierung durch die Vitamin-D-24-Hydroxylase reduziert (7, 17, 23, 35, 48, 70).

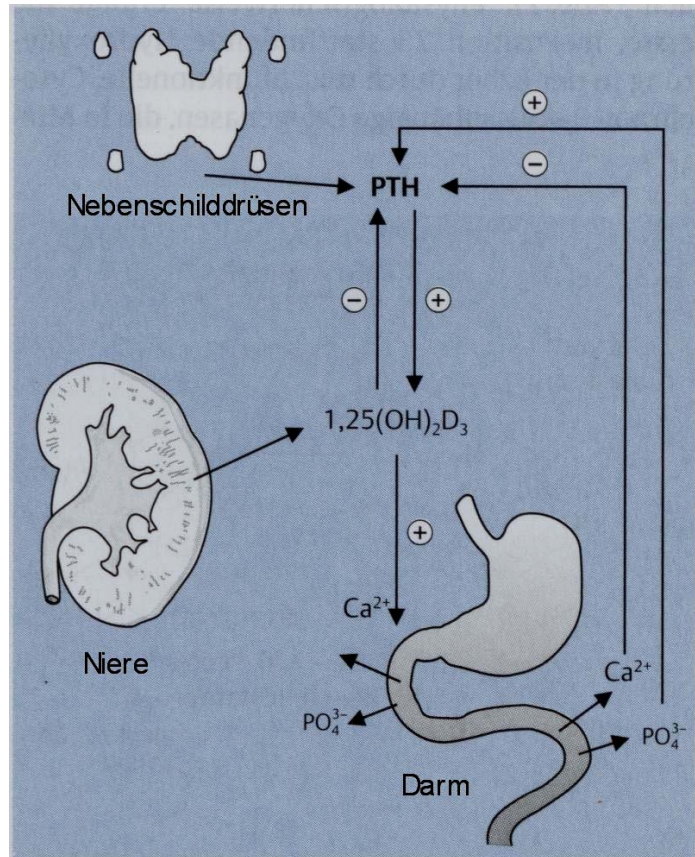


Abbildung 3: Wechselspiel des Parathormons, 1,25-Dihydroxycholecalciferols und Calciums (nach 29)

An der Dünndarmmucosa werden unter dem Einfluss von Parathormon sowohl Calcium als auch Magnesium vermehrt resorbiert (48).

Einen weiteren wichtigen Faktor des Knochenstoffwechsels stellt das Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol dar. Seine Normwerte liegen im Bereich von 30 bis 70 pg/ml beziehungsweise 75 bis 175 pmol/l. Es entsteht aus Cholecalciferol durch zweifache Hydroxylierung. Dies geschieht erst in der Leber an Position 25 und anschließend durch das Enzym 1α -Hydroxylase in der Niere an Position 1 (48).

Zehnder et al. konnten das Vorkommen der 1α -Hydroxylase auch in vielen extrarenalen Geweben nachweisen wie zum Beispiel in Haut, Pankreas und Gehirn. Welche Funktion sie hier ausübt, ist noch unklar. Allerdings lässt die Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Plazenta und den Endothelzellen ein immunologisches Geschehen vermuten (82).

Die Menge des letztlich gebildeten 1,25-Dihydroxycholecalciferols wird von verschiedenen Faktoren bestimmt. Zum einen ist die Bildung des 1,25-Dihydroxycholecalciferols abhängig von dem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Spiegel, dem Substrat der 1α -Hydroxylase (33). Zum anderen reguliert

1,25-Dihydroxycholecalciferol seine Bildung selbst über eine Hemmung der 25(OH)-Vitamin-D₃-Hydroxylase und einer daraus resultierenden, geringeren Konzentration seines Vorläufers 25-Hydroxycholecalciferol (25). Eine Abnahme der Calcium- und Phosphat-Serumkonzentrationen sowie Parathormon rufen eine gesteigerte Produktion von 1,25(OH)₂D₃ durch die 1 α -Hydroxylase hervor (25). Im Darm induziert es die Bildung eines Calciumtransportsystems und steigert so die intestinale Calciumaufnahme. Renal lässt es die Wiederaufnahme von Calcium und Phosphat im distalen Tubulus ansteigen (42, 48).

In physiologischen Konzentrationen beeinflusst 1,25-Dihydroxycholecalciferol gleichermaßen knochenabbauende und knochenbildende Zellen positiv und fördert so die notwendige Knochenneu- und -umbildung. Steigt der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel über die Norm an, bewirkt dies allerdings eine osteoblastäre Aktivitätsminderung und der Knochenabbau gewinnt Überhand (42). Ebenso negativ wirkt sich ein Mangel dieses Hormons aus. Physiologischer Weise verbindet es sich mit dem Vitamin-D-Rezeptor zu einem Komplex und reduziert so über eine Hemmung der Gentranskription des Prä-Pro-PTH letztlich die Parathormonbildung. Entfällt diese Wirkung, kommt es zum sekundären Hyperparathyreoidismus (42).

Anders als die beiden bereits beschriebenen Hormone führt das in den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Thyreocalcitonin nicht zu einer Calciummobilisation, sondern bewirkt dessen Einbau in den Knochen. Zur Freisetzung dieses Polypeptids kommt es bei einem Anstieg der Plasmakonzentration von ionisiertem Calcium. Unter seinem Einfluss wird die Aktivität der Osteoklasten vermindert und der Knochenaufbau verstärkt. Des Weiteren lässt es die Calcium- und Phosphatspiegel auf Grund geringerer renaler Ausscheidung ansteigen. Auch interferiert Thyreocalcitonin durch Stimulierung der 1 α -Hydroxylase mit dem Vitamin-D-Hormonstoffwechsel (42,48).

Im Falle einer Niereninsuffizienz wird dieses komplexe Gleichgewicht massiv gestört. Der Knochenmetabolismus und schließlich die Knochenstruktur alterieren und es entsteht die renale Osteopathie.

1.6 Entstehung der renalen Osteopathie

Der Verlust funktionsfähiger Tubuluszellen führt fast unmittelbar zu einem Sinken der 1,25-Dihydroxycholecalciferolkonzentration, da auch die in den proximalen Tubuluszellen befindliche 1α -Hydroxylase abnimmt (31). Ausserdem wird mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate weniger 25-Dihydroxyvitamin-D filtriert und in den Tubuluszellapparat aufgenommen. Als Konsequenz steht es auch nur in geringeren Menge als Substrat der 1α -Hydroxylase zur Verfügung (31). Das Vitamin-D-Hormon kann seiner Aufgabe der Calciummobilisierung nicht mehr in ausreichendem Maße gerecht werden. So käme es alsbald zu einer manifesten Hypocalcämie, würde dem nicht durch eine erhöhte Parathormonausschüttung entgegengewirkt. Hierfür wird die Genexpression des PTH gesteigert. Bleibt dieser Zustand länger bestehen, entwickelt sich ein sekundärer bzw. tertiärer Hyperparathyreoidismus. Die Zunahme der PTH-Sekretion wird zusätzlich noch dadurch gefördert, dass der hemmende Einfluss des 1,25-Dihydroxycholecalciferols auf die PTH-Genexpression abnimmt (20).

Im Zuge der Reduktion der Nierenfunktion sinkt auch die renale Ausscheidungsfähigkeit.

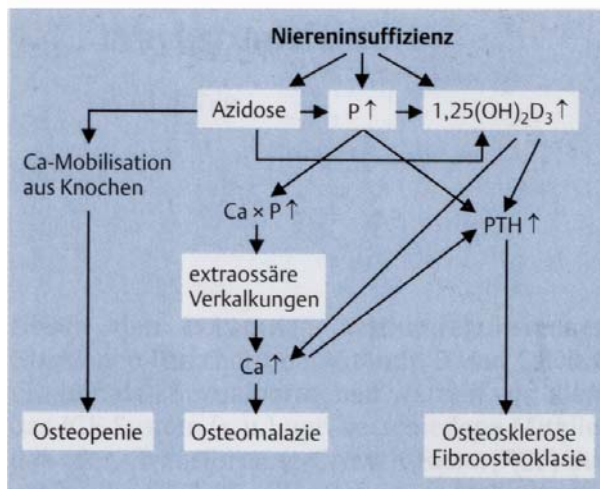


Abbildung 4: Entstehung der renalen Osteopathie (nach 29)

Dies führt unter anderem zur Phosphatretenion. Phosphat steigert die PTH-Ausschüttung und reduziert die Aktivität der 1α -Hydroxylase. Wird mit steigender Phosphatkonzentration das Calcium-Phosphat-Produkt überschritten, bilden sich Calcium-Phosphat-Kristalle und fallen aus. Die Serumcalciumkonzentration fällt und es entstehen Weichteilverkalkungen (25).

Die Nebenschilddrüse reagiert auf die gestiegenen Anforderungen mit hyperplastischem Wachstum, eine monoklonale Zellproliferation beginnt. Diese neuen monoklonalen Zellverbände weisen weniger beziehungsweise funktionsgeminderte Vitamin-D-Rezeptoren auf (30). Auch die auf die Rezeptorbindung folgenden Abläufe zur Regulation der PTH-Genexpression sind gestört (31). Die für einen balancierten Knochenstoffwechsel notwendige wechselseitige Regulation von Parathormon und 1,25-Dihydroxycholecalciferol nimmt ab. Am Ende dieser Entwicklung steht der tertiäre Hyperparathyreoidismus (25).

All die genannten Mechanismen zielen darauf ab, den Calciumspiegel des Serums im physiologischen Bereich zu halten. Sie ziehen hierfür allerdings den Calciumvorrat des Knochens heran und induzieren so die Entwicklung der renalen Osteopathie.

Bei dieser lassen sich zwei verschiedene Arten unterscheiden, zum einen die mit einem Anteil von 70 % häufigere high-turnover Osteopathie (Osteitis fibrosa) und zum anderen mit 30% die low-turnover Osteopathie (adynamische oder aplastische Osteopathie). Bei ersterer liegt ein Hyperparathyreoidismus mit PTH-Werten von mehr als dem Dreifachen der Norm vor und man findet die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten erhöht. Meist sind auch die Konzentrationen an alkalischer Phosphatase und Phosphat erhöht, die Kalziumkonzentration aber erniedrigt. Die low-turnover Osteopathie zeichnet sich durch einen maximal dreifach erhöhten Parathormonspiegel sowie infolge verringerter Aktivität der Knochenzellen normale bis leicht erhöhte Werte für Calcium, Phosphat und die alkalische Phosphatase aus (27).

Die Differenzierung dieser beiden Störungen ist richtungweisend für die Therapie. So muss bei der low-turnover Osteopathie die Zufuhr an Calcium und Vitamin-D₃ reduziert werden mit dem Ziel, die Parathormonaktivität nicht zu sehr zu mindern. Im Falle der high-turnover Form hingegen zielt die Gabe hoher Calcium- und Vitamin-D₃-Dosen auf eine Senkung des Parathormonspiegels ab. Die Einhaltung einer Diät und die Einnahme von Phosphatbindern sollen eine Senkung des Phosphatspiegels bewirken und dadurch Weichteilverkalkungen und einen weiteren Anstieg der PTH- Konzentrationen verhindern (27). Wichtiger Bestandteil der Therapie ist die Korrektur einer Azidose (18, 34).

1.7 Metabolische Azidose und renale Osteopathie

Die Erforschung der Auswirkungen der metabolischen Azidose auf den Knochenstoffwechsel war bereits Ziel einiger wissenschaftlicher Arbeiten (5, 10, 11, 12, 14, 36, 49, 55, 71).

Studien zeigten, dass im Falle einer akuten Azidose der Calciumspiegel im Serum ansteigt, und konnten dies auf eine direkte Herauslösung von Calcium aus dem Knochen zurückführen (10). Dies ist allerdings nicht die einzige Reaktion des Knochens auf eine Senkung des pH-Wertes. Der Knochen ist zudem in der Lage, anfallende Wasserstoffionen zu puffern und so pH-Veränderungen abzumildern. Dies geschieht zum einen an der Knochenoberfläche durch einen Austausch von Natrium und Kalium gegen H⁺-Ionen, zum anderen durch Verbrauch der Bikarbonatpuffer des Knochens.

Liegt eine chronische Azidose vor, trifft dies ebenfalls zu. Zusätzlich aber stimuliert diese die zellvermittelte Knochenresorption und hemmt die Knochenneubildung. Langanhaltende Azidose bewirkt eine vermehrte Calciumresorption durch Knochenzellen. Osteoklasten werden in

ihrer Funktion gefördert, Osteoblasten dagegen gehemmt. Die Freisetzung der β -Glucuronidase durch knochenabbauende Zellen wird stimuliert und die zellvermittelte Knochenresorption nimmt zu. Die reduzierte osteoblastäre Aktivität zeigt sich durch Abnahme der Konzentration der alkalischen Phosphatase und eingeschränkte Kollagensynthese (10). All dies gilt nur für eine metabolische, nicht aber für eine respiratorische Azidose (10). Unter den Bedingungen einer metabolischen Azidose kommt es nicht nur zu einer stärkeren Herauslösung von Calcium aus dem Knochen, sondern auch zu einem grösseren Verlust an Natrium, Kalium und Hydrogencarbonat (11, 12, 14). Des Weiteren werden die verschiedenen Knochenzellen durch eine respiratorische Azidose anders als durch eine metabolische Azidose kaum beeinflusst (71).

Auch der Frage nach einer direkten Erhöhung des Parathormonspiegels durch die metabolische Azidose wird seit längerem nachgegangen (5, 36, 55).

Eine prospektive Studie durchgeführt von Movilli et al. konnte zeigen, dass eine Korrektur der Azidose bei Hämodialysepatienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus die Konzentration an intaktem Parathormon verringert. Da Parameter wie das Körpergewicht, der prädialytische Blutdruck, Kt/V, Kalium, Natrium, Serumkreatinin und Hämoglobin keine Veränderung aufwiesen, konnten sie andere Ursachen für die Abnahme wie zum Beispiel eine effektivere Dialyse ausschließen. Eine multiple Regressionsanalyse zeigte zudem, dass die Konzentration an iPTH in größerem Maße vom pH-Wert als von der Serumcalcium- oder Plasmaphosphatkonzentration abhing (55).

In die gleiche Richtung weisen die Resultate einer Studie von Graham et al.. Bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus kann durch Ausgleichen der metabolischen Azidose die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüse für Calcium gesteigert und so die PTH- Ausschüttung reduziert werden (36).

In Tierversuchen, durchgeführt von Bichara et al., stellte sich heraus, dass eine akute metabolische Azidose die Menge des zirkulierenden Parathormons erhöht und dass PTH wiederum die Ansäuerung des Urins durch die Niere als Reaktion auf die Azidose unterstützt (5).

Der diesem PTH- steigernden Effekt zu Grunde liegende Mechanismus ist noch nicht geklärt. Bekanntermaßen können Proteine durch ein azidotisches Milieu in ihrer biologischen Funktion beeinträchtigt werden, da sich in diesem ihre Tertiärstruktur verändert. Die Vermutung, dass dies auch für die Calciumbindungsstellen des Calciumrezeptors zutreffen könnte, und so deren Empfindlichkeit gegenüber zirkulierendem Calcium verringert, liegt nahe (36).

Der beim Krankheitsbild der renalen Osteopathie vorliegende 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Mangel wird durch die metabolische Azidose noch verstärkt, da sich diese hemmend auf die 1 α -Hydroxylase niereninsuffizienter Patienten auswirkt.

Lu et al. konnten zeigen, dass bei Vitamin-D defizienten Hämodialysepatienten eine schnelle Korrektur der Azidose den 1,25-Dihydroxycholecalciferol -Spiegel im Serum ansteigen lässt. Sie betonen die Bedeutung eines balancierten Säure-Basen-Haushaltes insbesondere bei Vorliegen eines sekundären Hyperparathyreoidismus (49).

All diese Studien verdeutlichen die negativen Konsequenzen der metabolischen Azidose beziehungsweise die positiven Auswirkungen ihrer Korrektur bei urämischen Hämodialysepatienten. Allerdings handelt es sich durchwegs um Kurzzeitstudien. Ergebnisse aus längerfristig angelegten Studien, die die Bedeutung der metabolischen Azidose für den Verlauf der renalen Osteopathie bei Hämodialysepatienten zum Gegenstand haben, liegen bislang nicht vor. Die hier vorliegende Studie soll helfen, diese Lücke zu füllen, und versuchen eine Antwort auf die Frage zu geben, in wieweit die antiazidotische Therapie im klinischen Alltag in der Lage ist, einer Progression der renalen Osteopathie entgegenzuwirken.

2. Patientengut und Methodik

2.1 Patientengut

Die für diese Studie erhobenen Daten entstammen dem Patientenkontingent zweier Dialysezentren. Es wurden 137 Patienten berücksichtigt, 98 Männer und 39 Frauen. Ihr mittleres Alter betrug 64 Jahre. Der älteste Patient war 85, der jüngste 35 Jahre. 21 von ihnen wiesen ein Malignom in der Patientengeschichte auf. Die häufigsten Ursachen der Dialysepflichtigkeit waren mit 24,8% die diabetische Nephropathie, mit 17,8% die Glomerulonephritiden und mit 10,9% die hypertensiven Nierenerkrankungen. Der Zeitraum der Hämodialysebehandlung betrug im Mittel 55,6 Monate, minimal 11 Monate und maximal 292 Monate.

2.2 Erhobene Parameter

Betrachtet wurde ein Zeitraum von wenigstens 4 Quartalen und höchstens 20 Quartalen. Pro Quartal wurden 16 Parameter erhoben. Diese waren die wöchentliche Dialysezeit in Stunden, die Konzentration des Serumkreatinins in mg/dl, die Phosphatkonzentration in mmol/l, die Calciumkonzentrationen in mmol/l, die Harnstoffkonzentration in mg/dl, die Konzentration

des Parathormons in pmol/l und der alkalischen Phosphatase in U/l. Zudem wurden auch der pH-Wert und die Basenabweichung in mmol/l sowie das Standardbikarbonat ebenfalls in mmol/l berücksichtigt. Bezüglich der Medikation wurde die Gabe der Phosphatbinder Calciumacetat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat und Aluminiumhydroxid beachtet. Des Weiteren wurde die orale Gabe von Calcitriol (Rocaltrol®) sowie die orale (Bondiol®, GRY Pharma, Eins Alpha®, LEO-Pharma) beziehungsweise die intravenöse Gabe von 1α -(OH)-D₃ (Eins Alpha®, LEO-Pharma) in die Erhebung mit aufgenommen. Die Studie wurde unter dem Aspekt der Qualitätssicherung durchgeführt, weshalb auf die Berücksichtigung von Knochenhistologie und -stoffwechselmarkern verzichtet wurde.

2.3 Statistische Auswertung und Gruppenbildung

Von allen gewonnenen Daten wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet sowie Minimum, Maximum und der Median ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test nach Student. Ein p-Wert von kleiner als 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Des Weiteren wurden die Korrelationen zwischen den Mittelwerten der Parameter wöchentliche Dialysezeit, Harnstoffkonzentration, Parathormonkonzentration und Serumkreatininkonzentration berechnet. Die Korrelationen der Mittelwerte Azidoseparameter (pH, Basenabweichung, Standardbikarbonat) mit den übrigen Mittelwerten der in der Studie erhobenen Werte wurden ebenfalls ermittelt. Zur Prüfung der Signifikanz wurden die t-Werte berechnet. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 lag bei $t \geq 1,734$ Signifikanz vor.

Um weitergehende Informationen zu erhalten, wurden die Patienten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten hinsichtlich der Medikamenteneinnahme in Gruppen aufgeteilt. Die erhaltenen Daten wurden nach obigem Schema beurteilt und verglichen. Zusätzlich zur statistischen Auswertung der Daten innerhalb einer Gruppe wurden auch die Daten der jeweils ersten bzw. jeweils letzten Quartale der zu vergleichenden Gruppen mittels des t-Tests ausgewertet. Ein p-Wert von 0,05 wurde wiederum als signifikant gewertet.

Alle Patientengruppen waren mischtherapiert. Dies bedeutet, sie erhielten sowohl Phosphatbinder als auch Vit-D-Präparate. Die erste Patientengruppe (Gruppe 1) besteht aus all jenen Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes Magnesiumcarbonat erhalten hatten ($n_1=41$). Die Vergleichsgruppe (Gruppe 2) umfasste diejenigen, die kein Magnesiumcarbonat eingenommen hatten ($n_2=96$).

Gruppe 3 wurde gebildet aus Patienten, die 1α -(OH)-D₃ oral erhalten hatten ($n_3=38$), Gruppe 4 aus jenen, die intravenös mit 1α -(OH)-D₃ behandelt worden waren ($n_4=55$). Patienten, wel-

che im Laufe der zwanzig Quartale das Medikament in beiden Applikationsformen bekommen hatten, wurden zeitbezogen zu der dritten Gruppe und zu der vierten Gruppe gezählt.

Gruppe 5 besteht aus all jenen Patienten, die innerhalb der Beobachtungsphase für einige Quartale Aluminiumhydroxid eingenommen hatten, ohne innerhalb dieser Quartale gleichzeitig auch mit einem anderen Phosphatbinder behandelt worden zu sein ($n_5=5$). Die zugehörige Vergleichsgruppe (Gruppe 6) wiederum konstituiert sich aus all jenen, die nie Aluminiumhydroxid erhalten hatten ($n_6=114$).

3. Ergebnisse

3.1 Werte der Gesamtgruppe

Folgende Diagramme basieren auf den Daten der gesamten Patientengruppe (Gruppe 0). Sie veranschaulichen den Verlauf der Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von 20 Quartalen.

Nach Auswertung mittels t-Test nach Student weisen die Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit ($p_0=0,02$), des Serumkreatinins ($p_0=0,000000001$), des Calciums ($p_0=0,000001$) sowie des Harnstoffs ($p_0=0,04$) und des pH-Werts ($p_0=0,0001$) statistisch signifikante ($p<0,05$) Veränderungen auf.

Es lässt sich eine Zunahme der wöchentlichen Dialysezeit von durchschnittlich $11,50 \pm 1,38$ Stunden auf $11,74 \pm 1,49$ Stunden verzeichnen (Abbildung 5). Diese ist mit $p_0=0,02$ signifikant.

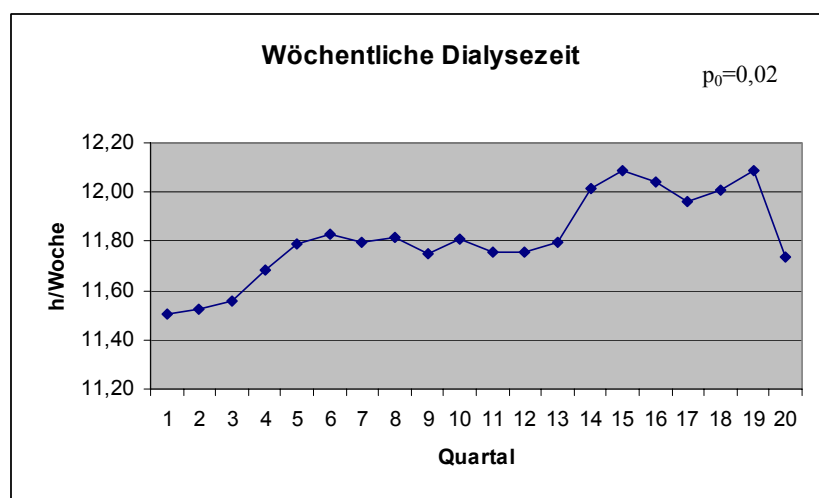


Abbildung 5: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit ($n_0=137$, $p_0=0,02$)

Mit einem p-Wert von 0,000000001 steigen die mittleren Serumkonzentrationen des Kreatinins signifikant von $8,27 \pm 2,64$ mg/dl im ersten Quartal auf $9,74 \pm 2,82$ mg/dl im letzten Quartal (Abbildung 6).

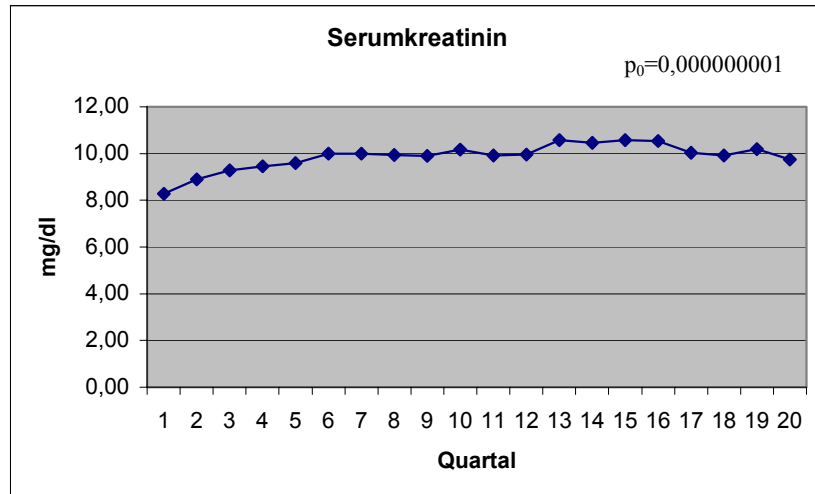


Abbildung 6: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,000000001$)

Bei den gemittelten Calciumkonzentrationen zeigt sich über die 20 Quartale hinweg ein Anstieg von $2,24 \pm 0,24$ mmol/l auf $2,37 \pm 0,21$ mmol/l (Abbildung 7). Der p-Wert liegt bei 0,0000001.

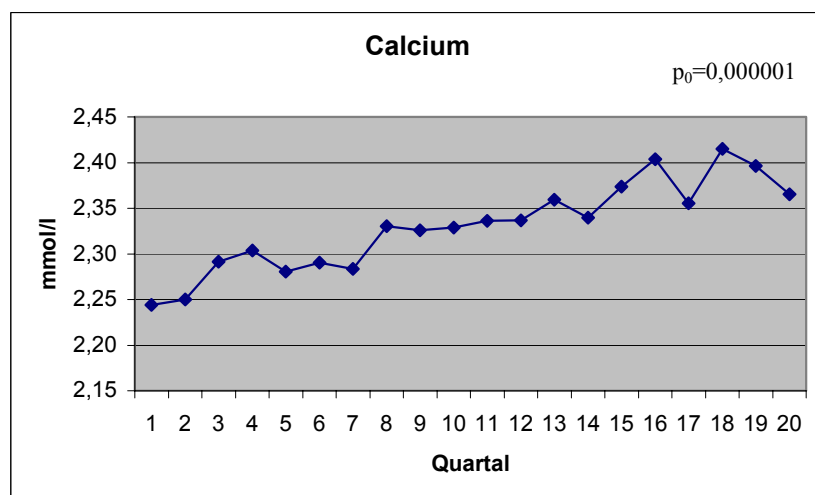


Abbildung 7: Verlauf der Calciummittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,0000001$)

Die durchschnittlichen Konzentrationen des Serumharnstoffs zeigen eine signifikante Abnahme ($p_0=0,04$). Im ersten Quartal belaufen sich die Werte auf $142,35 \pm 40,54$ mg/dl, im zwanzigsten Quartal auf $135,91 \pm 36,58$ mg/dl (Abbildung 8).

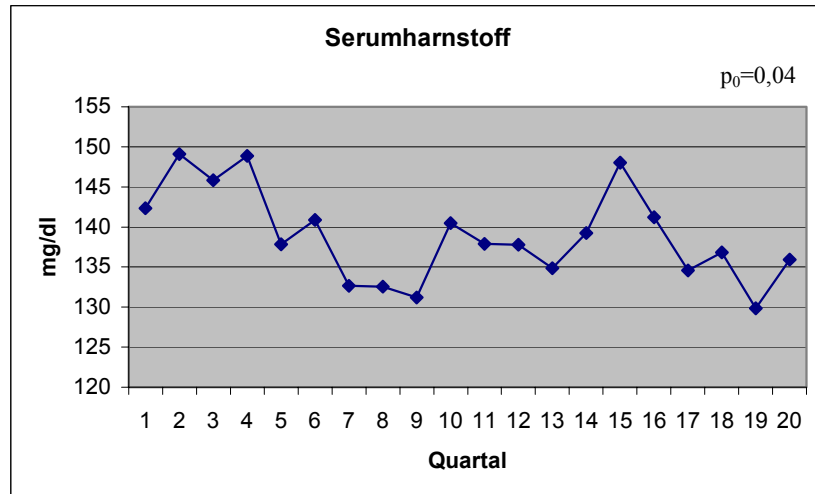


Abbildung 8: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,04$)

Der pH-Wert steigt signifikant von anfänglich $7,37 \pm 0,05$ auf $7,39 \pm 0,05$ (Abbildung 9). Der p-Wert beträgt in diesem Fall 0,00001.

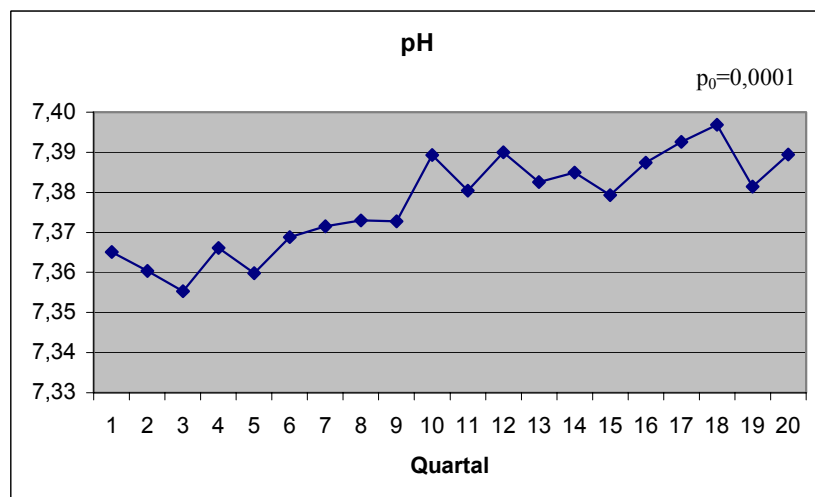


Abbildung 9: Verlauf der mittleren pH-Werte ($n_0=137$, $p_0=0,00001$)

Die Werte des Parathormons (Abbildung 10), des Phosphats (Abbildung 11), der alkalischen Phosphatase (Abbildung 12), des Standardbicarbonats (Abbildung 13) sowie der Basenabweichung (Abbildung 14) weisen im Verlauf zwar Schwankungen auf, lassen aber weder Anstieg noch Abnahme deutlich werden.

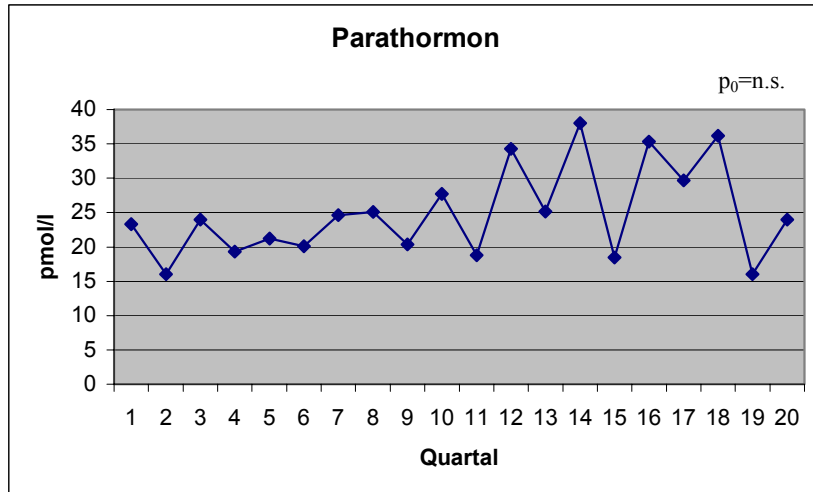


Abbildung 10: Verlauf der Parathormonmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)

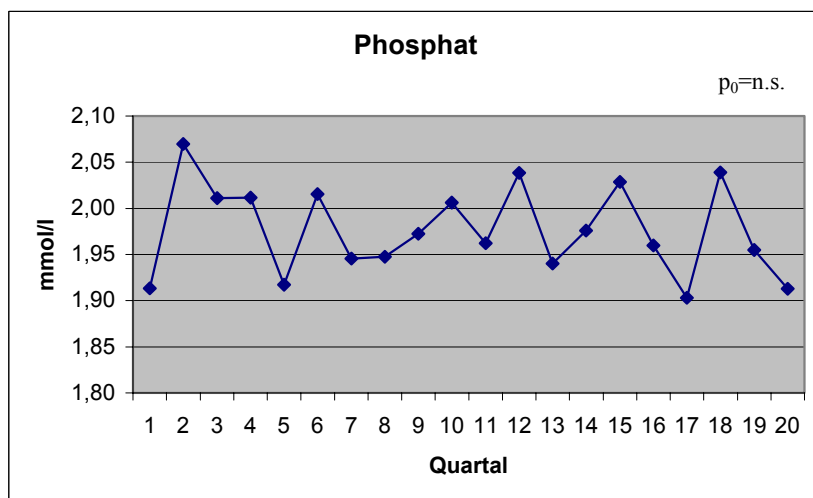


Abbildung 11: Verlauf der Phosphatmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)

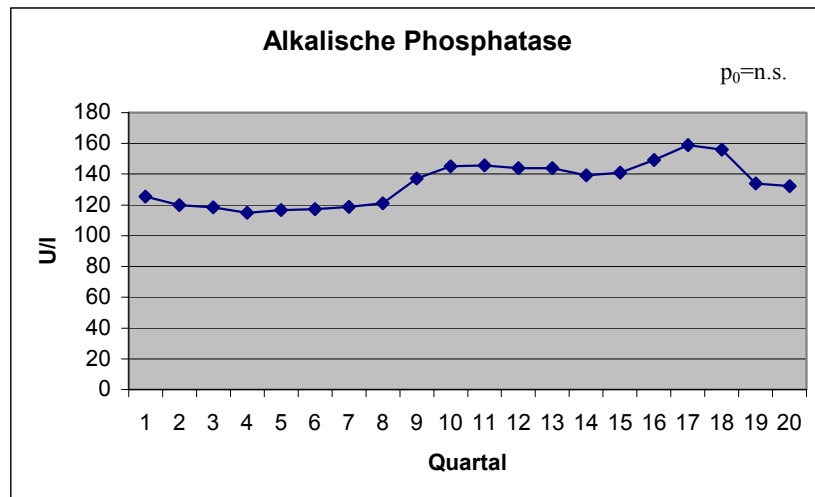


Abbildung 12: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)

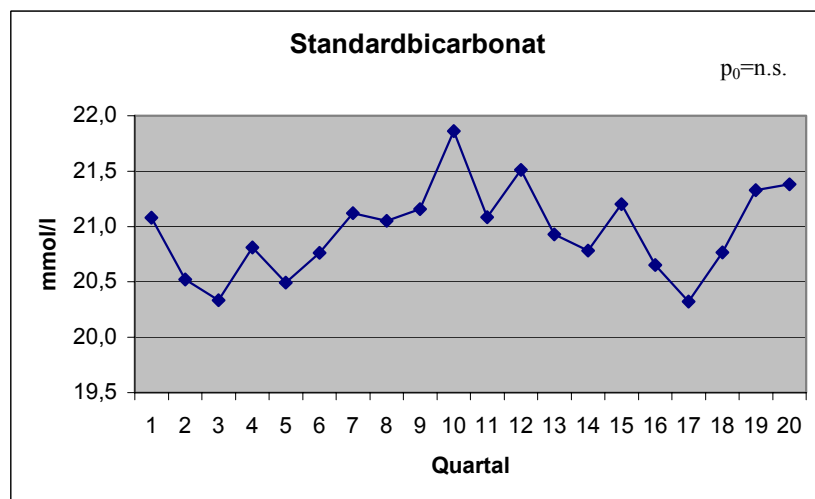


Abbildung 13: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)

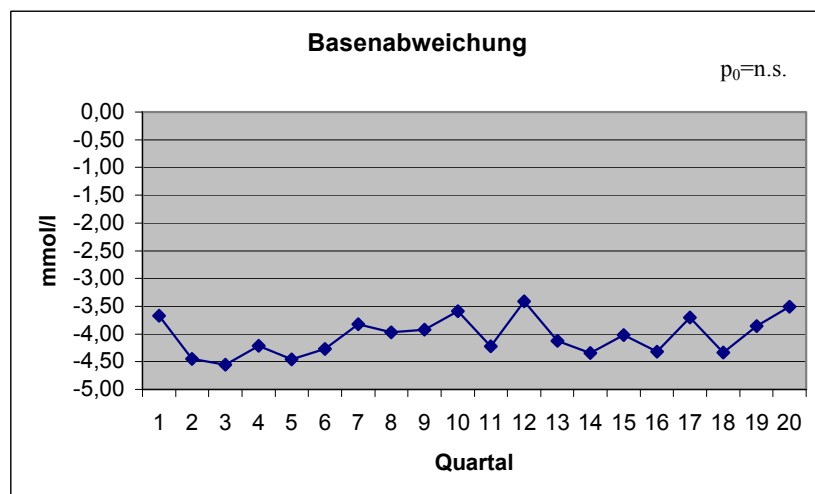


Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)

Die folgenden Diagramme haben die mittleren Dosen der in der Studie berücksichtigten Medikamente als Grundlage.

Eine signifikante Zunahme ($p_0=0,01$) der gemittelten Wochendosis lässt sich bei der Medikation mit Calciumacetat finden. Diese steigt von anfänglich $14.940,79 \pm 6.697,17$ mg/Woche auf $16.347,12 \pm 6.228,15$ mg /Woche im zwanzigsten Quartal (Abbildung 15).

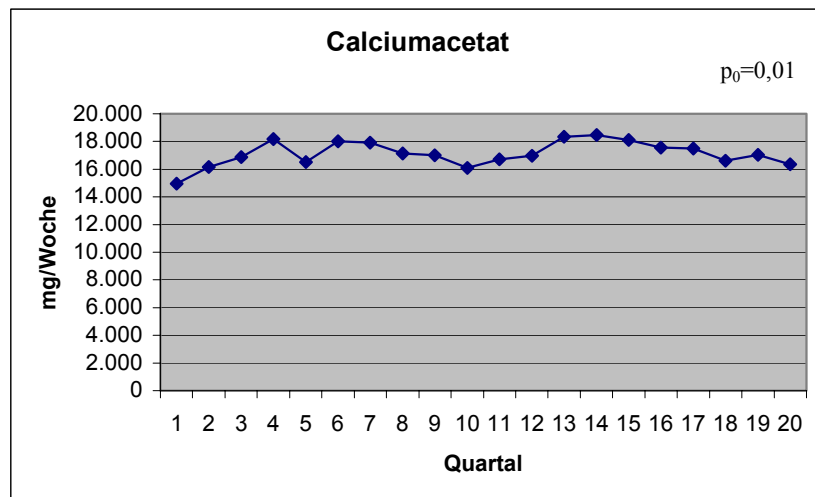


Abbildung 15: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumacetat ($n_0=101$, $p_0=0,01$)

Die mittlere Wochendosis des Calciumcarbonats bewegt sich zwischen $7.136,36 \pm 3.546,22$ mg und $9.800 \pm 3.775,52$ mg. Eine deutliche Tendenz in eine Richtung lässt sich nicht erkennen (Abbildung 16).

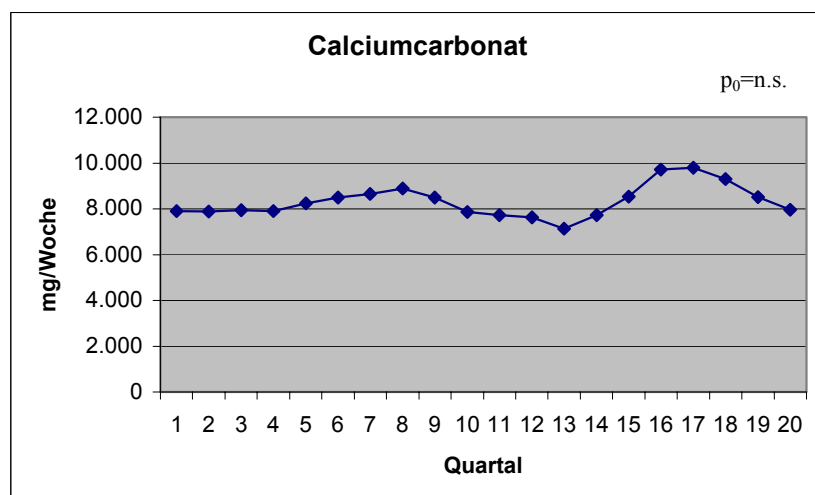


Abbildung 16: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumcarbonat ($n_0=91$, $p_0=n.s.$)

Die Mittelwerte der Aluminiumhydroxid- und Calcitrioldosen (Abbildung 17, 19) verringern sich erst und steigen dann gegen Ende der beobachteten Zeit wieder an. Die durchschnittliche

Wochendosis des Aluminiumhydroxids beträgt minimal $15.225 \pm 5.916,45$ mg und maximal $24.675 \pm 6.451,31$ mg, die des Calcitriols minimal $1,04 \pm 0,55$ μg und maximal $2,12 \pm 1,53$ μg .

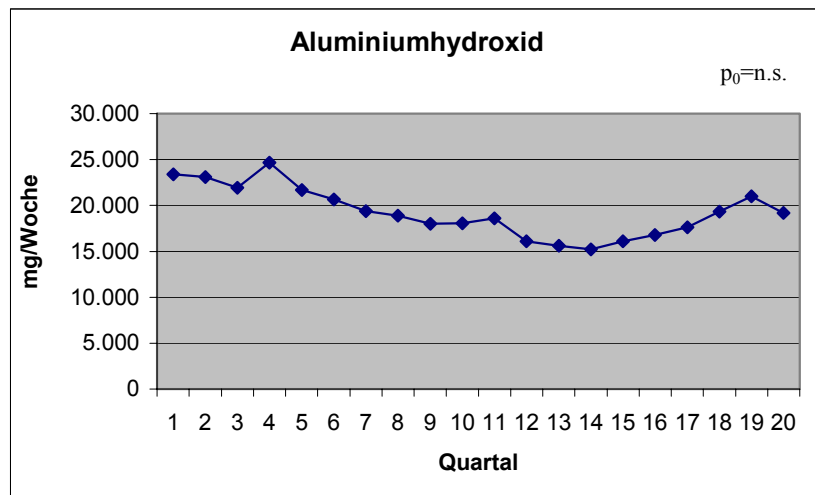


Abbildung 17: Verlauf der mittleren Dosis an Aluminiumhydroxid ($n_0=23, p_0=n.s.$)

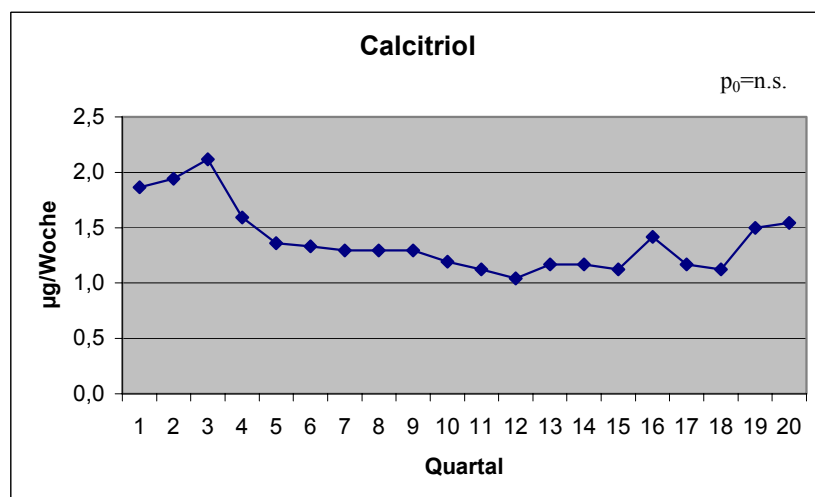


Abbildung 18: Verlauf der mittleren Dosis an Calcitriol ($n_0=28, p_0=n.s.$)

Auf die Medikation mit Magnesiumcarbonat sowie mit oral und intravenös applizierten $1\alpha\text{-(OH)-D}_3$ wird weiter unten im Text eingegangen.

Berechnet man die Korrelationen der Mittelwerte der Parameter wöchentliche Dialysezeit, Parathormon, Harnstoff und Serumkreatinin unter einander, ergeben sich die folgenden Werte (Tabelle 2).

Parameter 1	Parameter 2	r für Mittelwerte	Errechnete Werte von t auf Signifikanzniveau 0,05 (Signifikanz bei $t \geq 1,734$)
Dialysezeit	Parathormon	0,36	1,64
Dialysezeit	Harnstoff	-0,34	-1,63
Dialysezeit	Kreatinin	0,82	6,08
Parathormon	Harnstoff	-0,16	-0,69
Parathormon	Kreatinin	0,34	1,53
Kreatinin	Harnstoff	0,24	1,04

Tabelle 2: Korrelationen der mittleren Werte der Dialysezeit, des Parathormons, des Harnstoffs und des Kreatinins unter einander

Es besteht demnach eine signifikante, stark positive Korrelation zwischen der wöchentlichen Dialysezeit und den Serumkreatininwerten. Die Werte der wöchentlichen Dialysezeit und des Parathormons weisen eine nicht signifikante, schwach positive Korrelation auf. Eine schwache, negative Korrelation, wenngleich nicht signifikant, zeigt sich zwischen der wöchentlichen Dialysezeit und den Harnstoffwerten.

3.2 Werte unter Einfluss des Magnesiumcarbonats

Um eine vergleichende Beurteilung zu erleichtern, sind in den nächsten Schaubildern sowohl die Mittelwerte basierend auf den Daten der Patienten, die Magnesiumcarbonat erhielten (Gruppe 1, in den Legenden der Abbildungen als „mit MgC“ bezeichnet), als auch die Mittelwerte der Daten der Patientengruppe, die kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2, in den Legenden der Abbildungen als „ohne MgC“ bezeichnet), abgebildet.

Statistisch signifikante Veränderungen lassen sich in der Gruppe mit Magnesiumcarbonatmedikation (Gruppe 1) für die Mittelwerte der Serumkreatininkonzentration ($p_1=0,01$), der Calciumkonzentrationen ($p_1=0,00004$) und des pH-Werts ($p_1=0,0003$) ausmachen. Die Patientengruppe, die kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2), zeigt ebenfalls für die Parameter Serumkreatininkonzentration ($p_1=0,000000004$), Calciumkonzentration ($p_1=0,001$) und pH-Wert ($p_2=0,003$), aber zudem auch für die wöchentliche Dialysezeit ($p_2=0,01$) und die Serum-

harnstoffkonzentration ($p_2=0,01$) signifikante Veränderungen. Werden jeweils die Mittelwerte der ersten (p_{1-1}) bzw. letzten Quartale (p_{20-20}) der beiden Gruppen verglichen, ergeben sich ebenfalls einige signifikante Unterschiede. Die Mittelwerte der Calcium-konzentration ($p_{20-20}=0,0007$) und des pH-Werts ($p_{20-20}=0,02$) der beiden Gruppen unterscheiden sich im letzten Quartal signifikant.

Die mittleren Serumkreatininwerte zeigen sehr ähnliche Kurvenverläufe (Abbildung 19). Es liegt in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Erhöhung vor. Die p-Werte liegen hier bei $p_1=0,01$ und $p_2=0,000000004$. Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen lassen sich weder im ersten ($p_{1-1}=n.s.$) noch im letzten Quartal ($p_{20-20}=n.s.$) ermitteln.

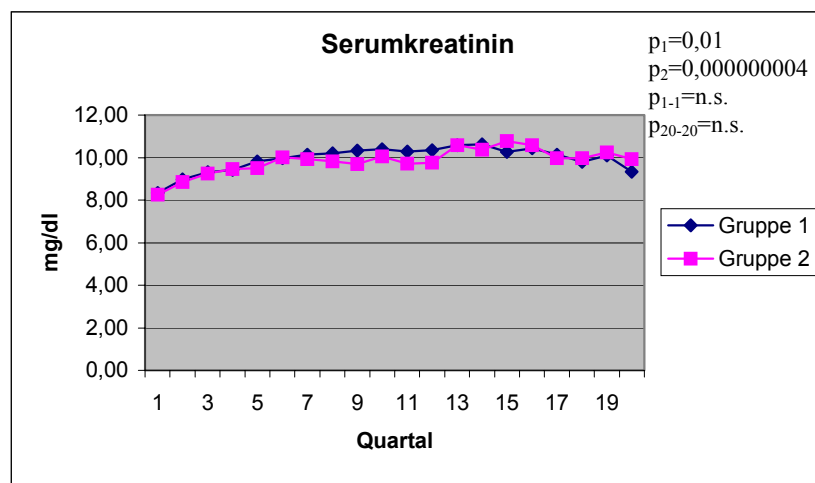


Abbildung 19: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,01$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,000000004$)

Die durchschnittlichen Calciumkonzentrationen steigen in beiden Gruppen signifikant an ($p_1=0,00004$, $p_2=0,001$). Die Werte der mit Magnesiumcarbonat behandelten Patientengruppe (Gruppe 1) übersteigen meist die der Vergleichsgruppe (Gruppe 2) und liegen im letzten Quartal signifikant höher ($p_{20-20}=0,0007$) (Abbildung 20).

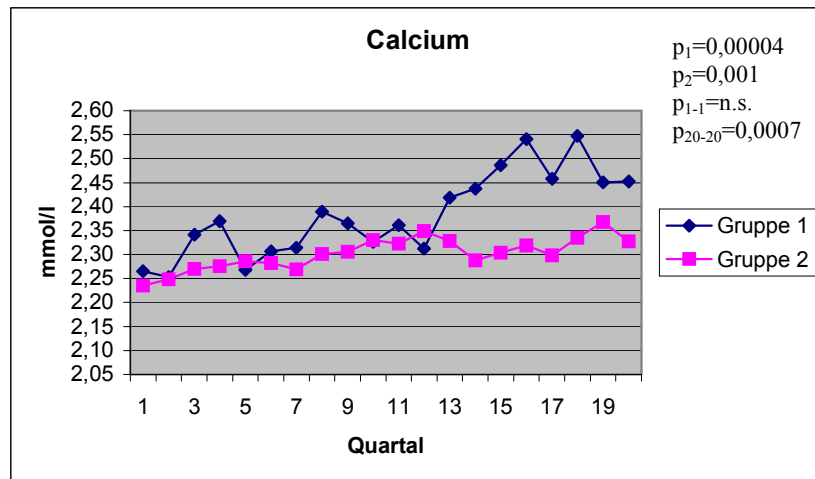


Abbildung 20: Verlauf der Calciummittelwerte
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,00004$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,001$)

Die pH-Werte lassen ebenfalls in beiden Gruppen einen signifikanten Anstieg erkennen (Abbildung 21). Der durchschnittliche pH-Wert der Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 1) liegt meist höher als in der Vergleichsgruppe. Er nimmt von $7,36 \pm 0,05$ auf $7,40 \pm 0,06$ zu ($p_1=0,0003$). Bei der zu vergleichenden Gruppe (Gruppe 2) lässt sich ein Anstieg von $7,37 \pm 0,05$ auf $7,38 \pm 0,04$ verzeichnen ($p_2=0,003$). Im letzten Quartal liegen die pH-Werte der Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 2) signifikant über denen der Vergleichsgruppe (Gruppe 3) ($p_{20-20}=0,02$).

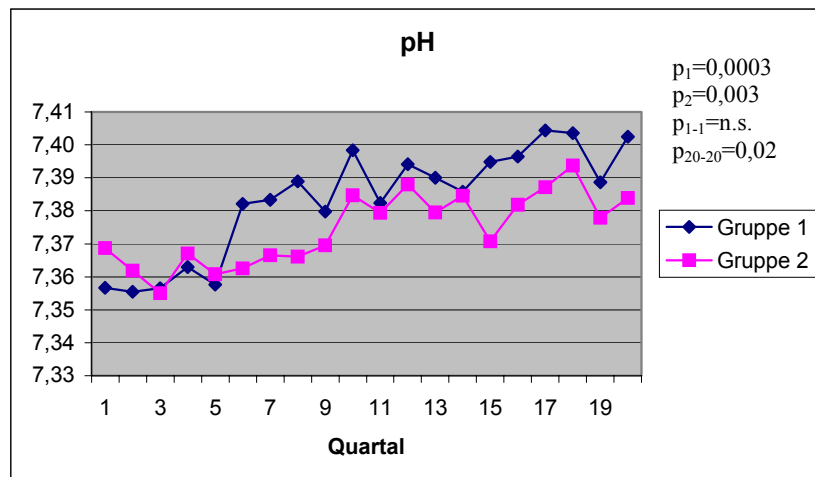


Abbildung 21: Verlauf der mittleren pH-Werte
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,0003$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,003$)

Die wöchentliche Dialysezeit nimmt in der Patientengruppe, die kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2), signifikant von durchschnittlich $11,41 \pm 1,50$ Stunden auf $11,74 \pm 1,50$ Stunden zu ($p_2=0,01$). Innerhalb der Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 1) kann

mit Schwankungen in einem Bereich von $11,27 \pm 1,78$ Stunden und $11,83 \pm 1,69$ Stunden kein wesentlicher Anstieg verzeichnet werden (Abbildung 22). Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen liegen weder im ersten ($p_{1-1}=\text{n.s.}$) noch im letzten Quartal ($p_{20-20}=\text{n.s.}$) vor.

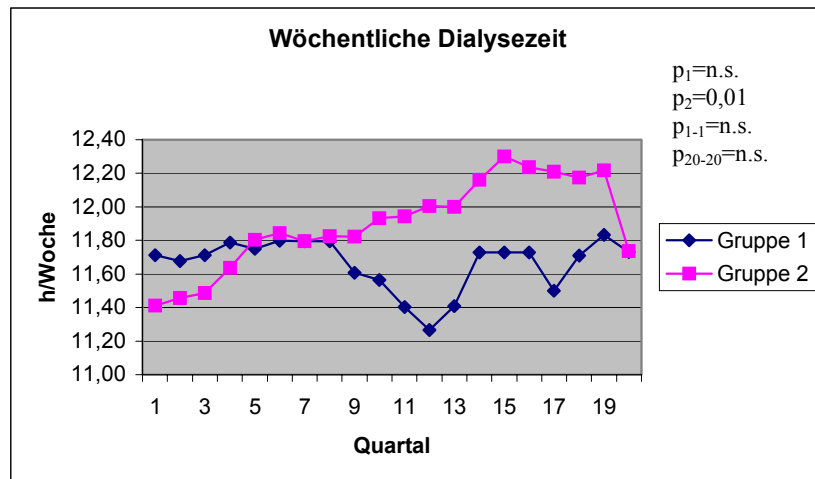


Abbildung 22: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit
Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=\text{n.s.}$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,01$)

Die Mittelwerte der Harnstoffkonzentrationen der nicht mit Magnesiumcarbonat behandelten Patienten (Gruppe 2) sinken im beobachteten Zeitraum signifikant von $144,98 \pm 40,52$ mg/dl auf $133,23 \pm 36,70$ mg /dl ($p_2=0,01$) (Abbildung 23). Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen lassen sich weder im ersten ($p_{1-1}=\text{n.s.}$) noch im letzten Quartal ($p_{20-20}=\text{n.s.}$) feststellen.

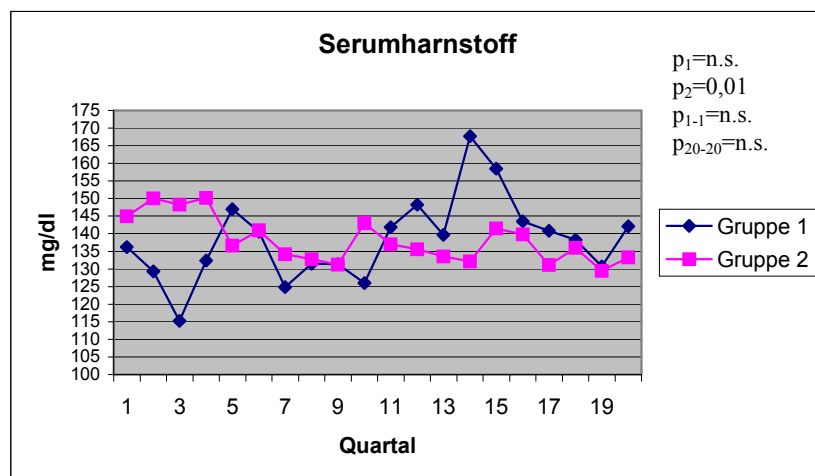


Abbildung 23: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte
Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=\text{n.s.}$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,01$.)

Bezüglich der mittleren Phosphatkonzentrationen sowie der Parathormonkonzentrationen lassen sich in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen feststellen (Abbildung 24, Abbildung 25). Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen liegen ebenfalls nicht vor.

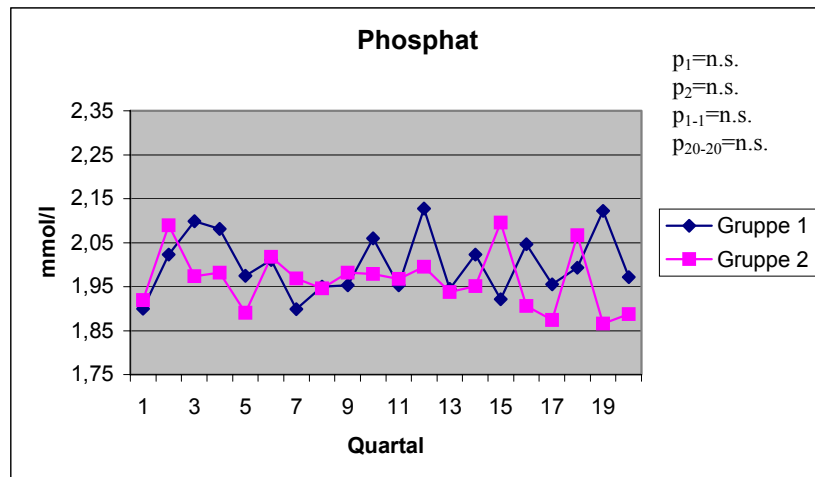


Abbildung 24: Verlauf der Phosphatmittelwerte
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)

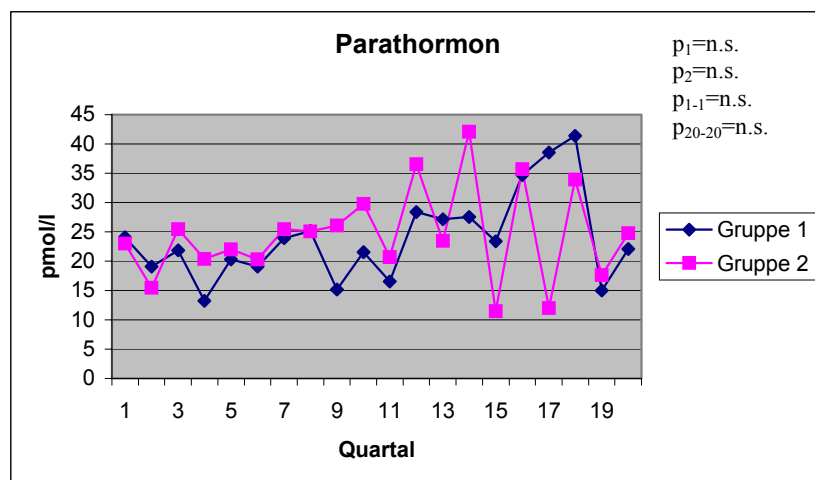


Abbildung 25: Verlauf der Parathormonmittelwerte
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$); Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)

Die mittleren Konzentrationen der alkalischen Phosphatase sind zu Anfang der betrachteten Phase in beiden Gruppen sehr ähnlich (Abbildung 26). Vom achten bis zum achtzehnten Quartal liegen die Werte der Patientengruppe, die kein Magnesiumcarbonat erhielt, höher. Im Vergleich unterscheiden sich die Werte des ersten und des letzten Quartals der beiden Gruppen nicht signifikant von einander ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

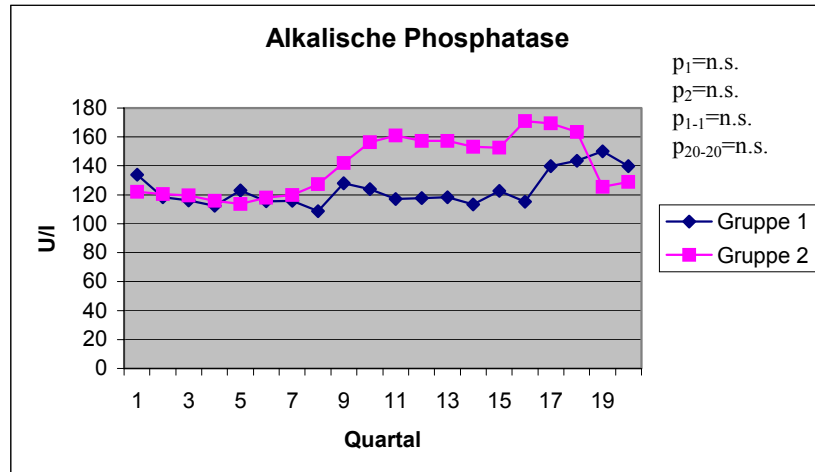


Abbildung 26: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase
Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)

Die durchschnittlichen Werte des Standardbicarbonats zeigen in beiden Fällen keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 27). Die Werte der Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 1) unterliegen Schwankungen in einem Bereich von $19,43 \pm 5,25$ mmol/l und $23,07 \pm 6,46$ mmol/l, wohingegen die der anderen Gruppe (Gruppe 2) relativ ruhig in einem Bereich von $20,49 \pm 2,75$ mmol/l und $21,55 \pm 2,30$ mmol/l verlaufen. Signifikante Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen können weder im ersten ($p_{1-1}=n.s.$) noch im letzten Quartal ($p_{20-20}=n.s.$) ermittelt werden.

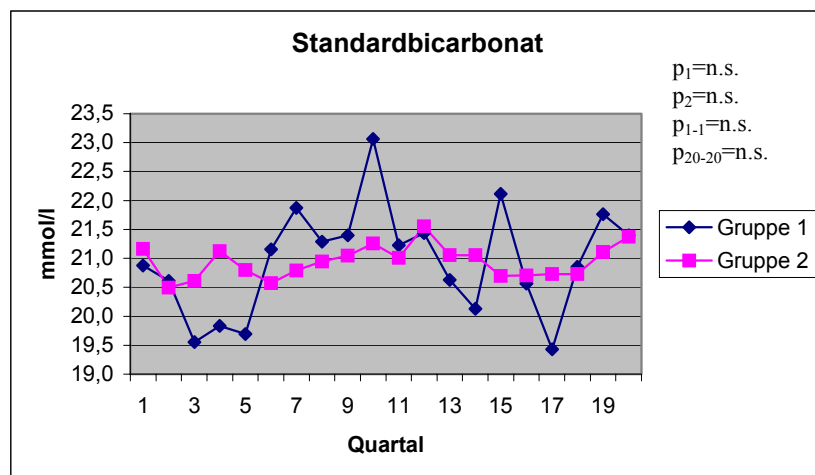


Abbildung 27: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte
Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)

Die Basenabweichung ist in der Patientengruppe, die kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2), über den Großteil der erfassten Quartale stärker. Ein signifikanter Anstieg oder Abfall liegt nicht vor (Abbildung 28). Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen findet sich weder im ersten ($p_{1-1}=n.s.$) noch im letzten Quartal ($p_{20-20}=n.s.$).

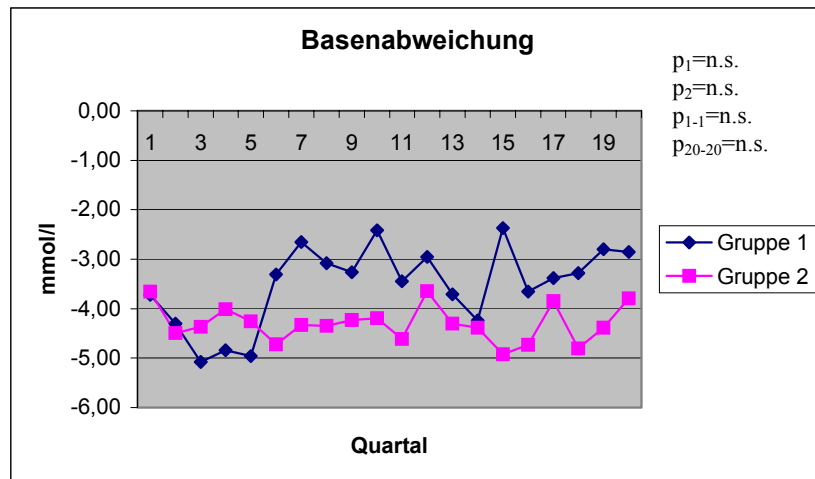


Abbildung 28: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)

Die folgenden Diagramme basieren ebenfalls auf den Daten der beiden betrachteten Gruppen und zeigen die mittleren Dosen der in der Studie berücksichtigten Medikamente.

Der Verlauf der mittleren Wochendosis des Magnesiumcarbonats zeigt eine signifikante Zunahme ($p_1=0,002$). Die Wochendosis nimmt von $8.545,98 \pm 3.294,40$ mg/Woche auf $9.458,75 \pm 3.201,42$ mg/Woche zu (Abbildung 29).

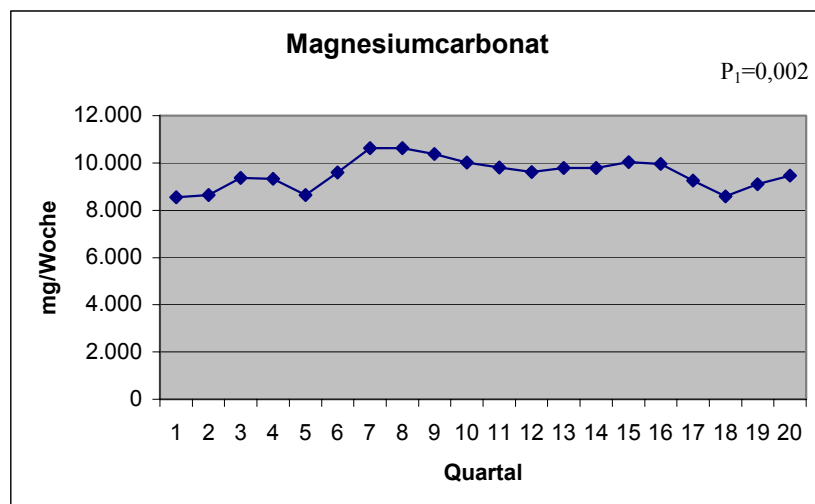


Abbildung 29: Verlauf der mittleren Dosis an Magnesiumcarbonat ($n_1=41$, $p_1=0,002$)

Innerhalb der mit Magnesiumcarbonat medizierten Patientengruppe (Gruppe 1) liegen signifikante Zunahmen der Dosierungen bezüglich des Calciumacetats ($p_1=0,03$) und des intravenös applizierten 1α -(OH)-D₃ vor ($p_1=0,03$). Im Vergleich der Werte der letzten Quartale der Gruppen mit einander lassen sich ebenfalls sowohl bezüglich des Calciumacetats ($p_{20-20}=0,03$) als auch des intravenös applizierten 1α -(OH)-D₃ ($p_{20-20}=0,01$) signifikante Differenzen erkennen. Die Patientengruppe, welche Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 1), erhielt insgesamt höhere Dosen an Calciumacetat, da diese beiden Salze in einer Tablette kombiniert sind ($p_1=0,03$, $p_{20-20}=0,03$) (Abbildung 30).

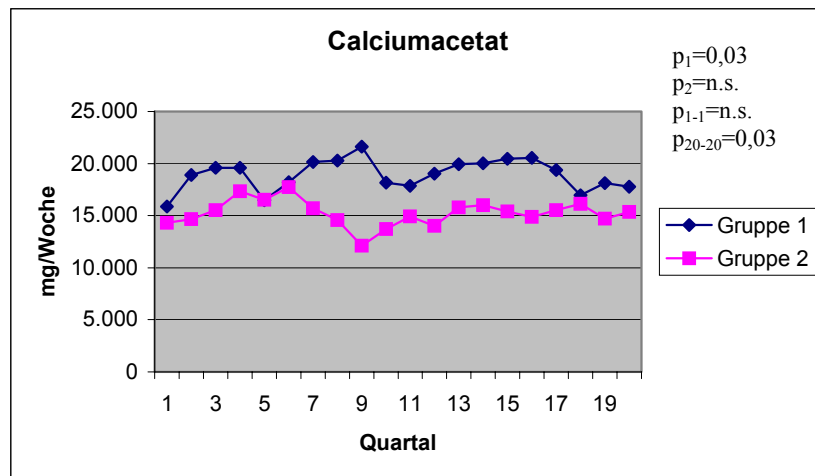


Abbildung 30: Verlauf der mittleren Dosis des Calciumacetats
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,03$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=60$, $p_2=n.s.$)

Die durchschnittlichen Calciumcarbonatdosen unterscheiden sich über weite Teile der Beobachtungsphase kaum (Abbildung 31). In der mit Magnesiumcarbonat behandelten Gruppe (Gruppe 1) reichen sie, abgesehen von den Ausreißern im siebzehnten bis neunzehnten Quartal, von $7.000 \pm 4.489,99$ mg /Woche bis 10.500 ± 6.300 mg/Woche. Die mittleren Dosen der zweiten Gruppe bewegen sich in einem Rahmen von $7.173,08 \pm 3.244,59$ mg/Woche bis $9.584,62 \pm 2.949,28$ mg/Woche. Signifikante Unterschiede zwischen den Dosierungen der beiden Gruppen sind im ersten und letzten Quartal ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$) nicht erkennbar.

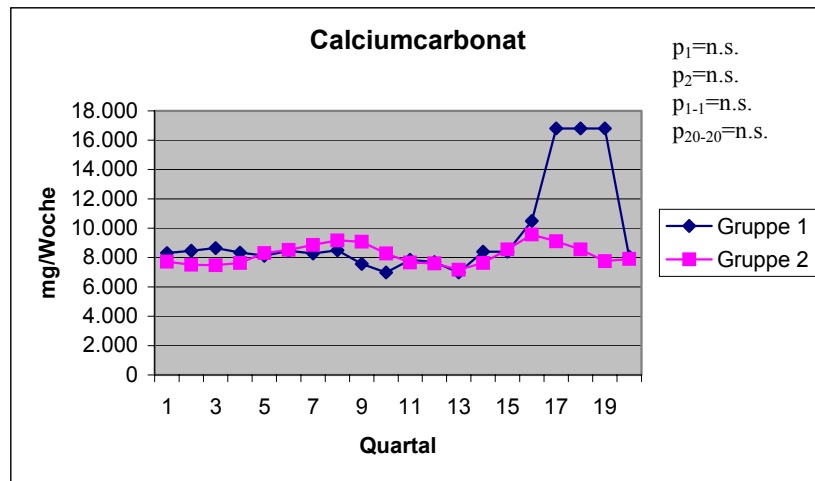


Abbildung 31: Verlauf der mittleren Dosis des Calciumcarbonats
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=28$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=63$, $p_2=n.s.$)

Die Aluminiumhydroxiddosen, die die mit Magnesiumcarbonat behandelte Gruppe erhielt, sind meist niedriger als die der Vergleichsgruppe (Gruppe 2) (Abbildung 33). Die Dosierungen des Medikaments zeigen aber weder zu Beginn noch am Ende des Beobachtungszeitraums signifikante Unterschiede ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

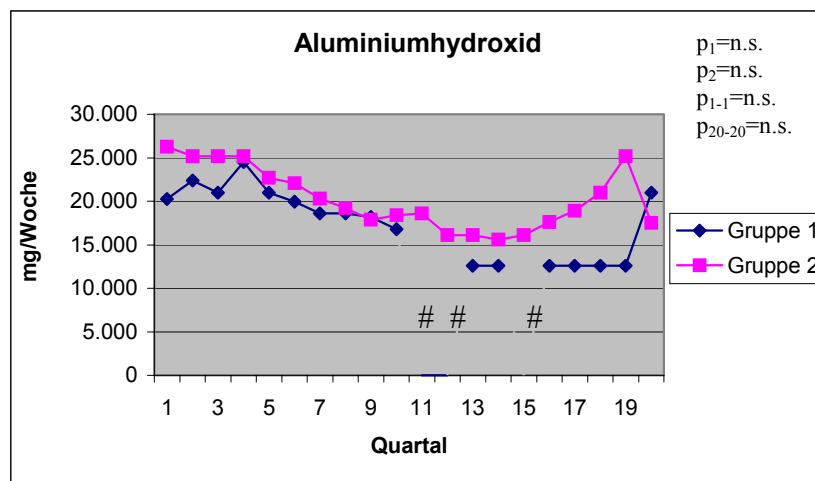


Abbildung 32: Verlauf der mittleren Dosis des Aluminiumhydroxids
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=11$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=12$, $p_2=n.s.$)
 (#= Für dieses Quartal ist aufgrund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar.)

Die Dosierung des Calcitriols nimmt in beiden Gruppen ab (Abbildung 34), deutlicher allerdings in der Patientengruppe, die Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 1). Signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen oder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht vorhanden ($p_1=n.s.$, $p_2=n.s.$, $p_{1-1}=n.s.$).

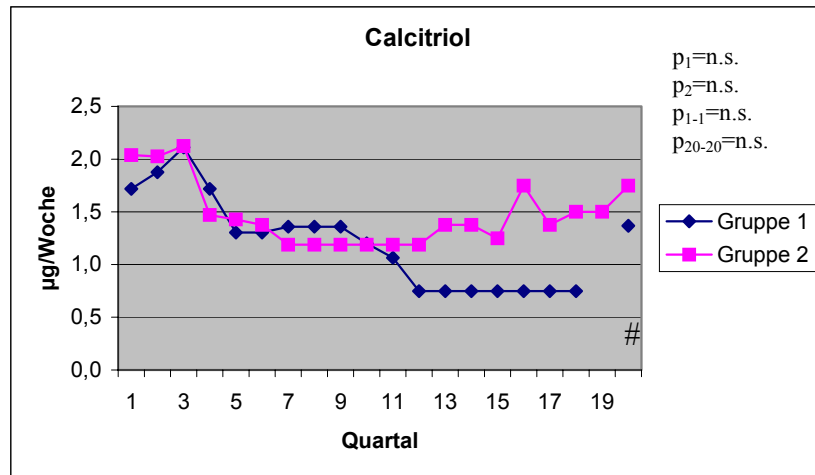


Abbildung 33: Verlauf der mittleren Dosis des Calcitriols
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=15$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=13$, $p_2=n.s.$)
 (#= Für dieses Quartal ist aufgrund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar.)

Betrachtet man die Dosisverläufe der intravenösen (Abbildung 35) und der oralen Darreichungsform des 1α -(OH)- D_3 (Abbildung 36), so zeigt sich, dass die Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 1) mehr 1α -(OH)- D_3 intravenös, allerdings weniger von der oralen Zubereitung des Präparats erhält als die Vergleichsgruppe (Gruppe 2). Eine signifikante Dosiserhöhung liegt nur bei der intravenösen Medikation in der Magnesiumcarbonatgruppe vor ($p_1=0,03$). Die Dosen dieser Gruppe liegen im letzten Quartal signifikant über denen der Vergleichsgruppe (Gruppe 2) ($p_{20-20}=0,01$).

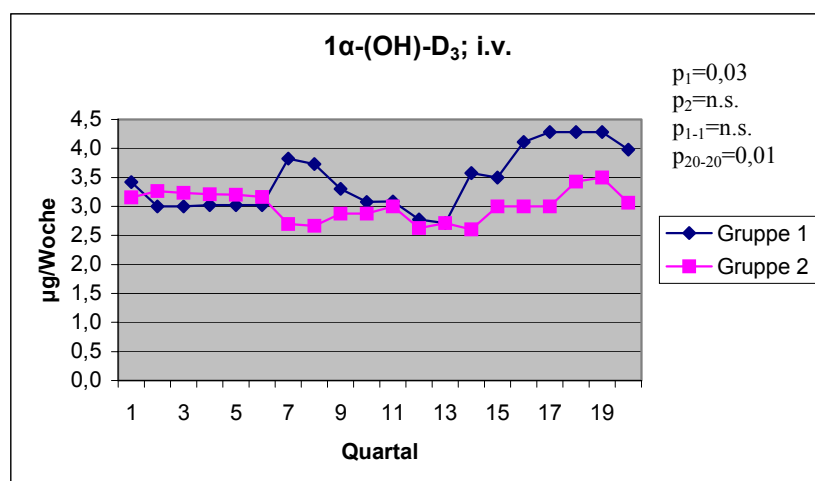


Abbildung 34: Verlauf der mittleren Dosis des 1α -(OH)- D_3 ; i. v.
 Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=23$, $p_1=0,03$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=32$, $p_2=n.s.$)

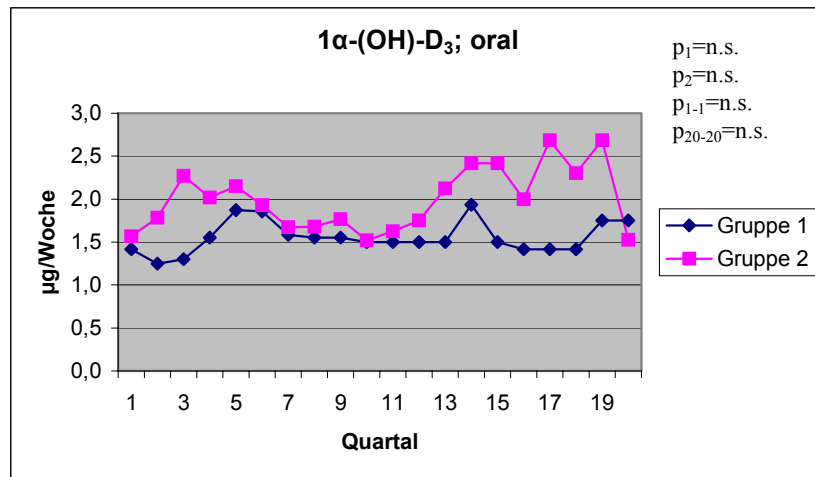


Abbildung 35: Verlauf der mittleren Dosis des 1α-(OH)-D₃; oral
 Gruppe 1: Mit MgC (n₁=9, p₁=n.s.), Gruppe 2: Ohne MgC (n₂=29, p₂=n.s.)

3.3 Werte unter Einfluss der Vitamin-D₃-Metaboliten

Die Mittelwerte der nächsten Schaubilder fußen auf den Daten zweier weiterer Gruppen. Die eine Gruppe (Gruppe 3, in den Legenden der Abbildungen als „1α-oral“ bezeichnet) besteht aus Patienten, die eine orale Medikation mit 1α-(OH)-D₃ erhielten, die andere Gruppe (Gruppe 4, in den Legenden der Abbildungen als „1α-i.v.“ bezeichnet) aus Patienten, die 1α-(OH)-D₃ intravenös erhielten.

Zu einem statistisch signifikanten Anstieg kommt es in beiden Gruppen (Gruppe 3, Gruppe 4) bei den Parametern Serumkreatinin (p₃=0,0000005, p₄=0,001), Calcium (p₃=0,01, p₄=0,0004) und pH-Wert (p₃=0,003, p₄=0,01). Werden jeweils die Mittelwerte der ersten (p₁₋₁) bzw. letzten Quartale (p₂₀₋₂₀) der beiden Gruppen verglichen, zeigt sich nur für die Harnstoffkonzentrationen im zwanzigsten Quartal ein signifikanter Unterschied (p₂₀₋₂₀=0,02).

Die durchschnittlichen Serumkreatininwerte nehmen in beiden Gruppen zu (Abbildung 36), in der Patientengruppe, die das Präparat oral erhielt (Gruppe 3), signifikant von 8,22 ± 2,67 mg/dl auf 10,33 ± 2,50 mg/dl (p₃=0,0000005), in der intravenös medizierten Gruppe (Gruppe 4) von 7,97 ± 2,71 mg/dl auf 9,34 ± 3,16 mg/dl (p₄=0,001). Die Serumkonzentrationen des Kreatinins der beiden Gruppen unterscheiden sich im ersten und im zwanzigsten Quartal nicht signifikant (p₁₋₁=n.s., p₂₀₋₂₀=n.s.).

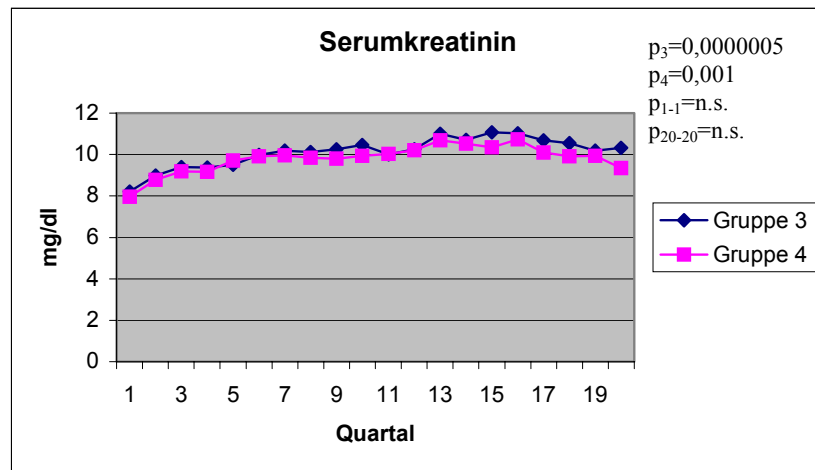


Abbildung 36: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte
 Gruppe 3: 1 α -oral (n₃=38, p₃=0,0000005), Gruppe 4: 1 α -i.v. (n₄=55, p₄=0,001)

Auch die Calciumwerte steigen in beiden Patientengruppen signifikant an (Abbildung 37). Die oral behandelte Gruppe (Gruppe 3) zeigt einen Anstieg von $2,20 \pm 0,26$ mmol/l auf $2,31 \pm 0,16$ mmol/l ($p_3=0,01$). Die Werte der Patientengruppe, die das intravenöse Präparat erhielt (Gruppe 4), liegen meist darüber. Sie nehmen von $2,20 \pm 0,25$ mmol/l auf $2,34 \pm 0,24$ mmol/l zu ($p_4=0,0004$). Die Calciumkonzentrationen der beiden Gruppen differieren weder in Quartal eins noch in Quartal zwanzig signifikant ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

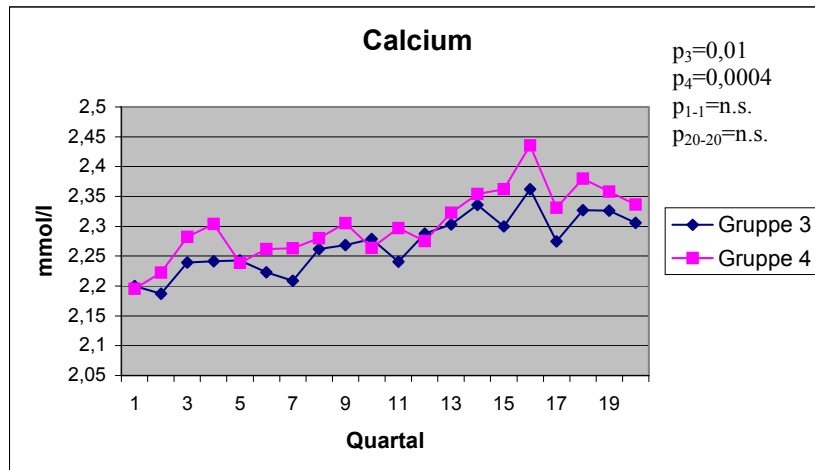


Abbildung 37: Verlauf der Calciummittelwerte
 Gruppe 3: 1 α -oral (n₃=38, p₃=0,01), Gruppe 4: 1 α -i.v. (n₄=55, p₄=0,0004.)

Ein signifikanter Anstieg der gemittelten pH-Werte liegt in beiden Gruppen vor (Abbildung 38). In der Patientengruppe mit oraler Medikation (Gruppe 3) nehmen sie von $7,35 \pm 0,06$ auf $7,39 \pm 0,04$ zu ($p_3=0,003$). Die Werte der intravenös behandelten Patienten (Gruppe 4) liegen meist höher. Sie steigen von $7,37 \pm 0,06$ auf $7,40 \pm 0,05$ ($p_4=0,01$). Die pH-Werte der Gruppen zeigen allerdings weder im ersten noch im letzten Quartal eine signifikante Differenz ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

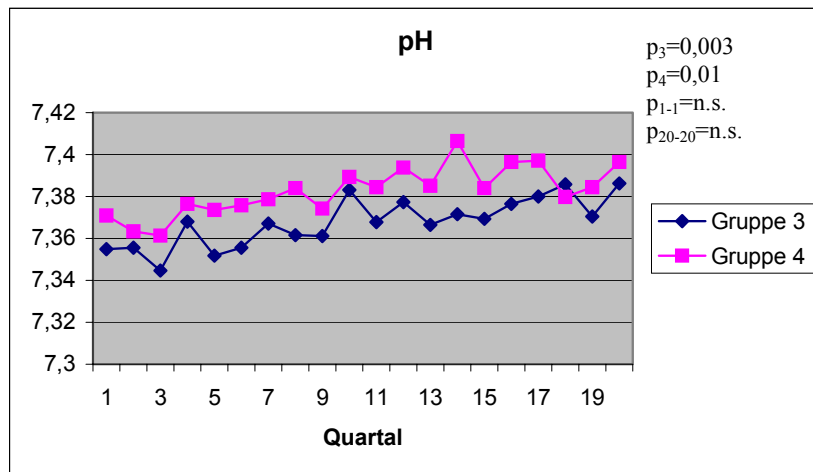


Abbildung 38: Verlauf der mittleren pH-Werte
 Gruppe 3: 1 α -oral (n₃=38, p₃=0,003), Gruppe 4: 1 α -i.v. (n₄=55, p₄=0,01)

Die mittleren Harnstoffwerte lassen in beiden Gruppen weder einen wesentlichen Anstieg, noch Abfall erkennen (Abbildung 39). Die Konzentrationen liegen bei der Gruppe, die das orale Präparat erhielt, meist etwas höher (Gruppe 3). Die Werte von Gruppe 3 bewegen sich in einem Rahmen von $136,85 \pm 25,88$ mg/dl und $153,26 \pm 38,26$ mg/dl, die der Vergleichsgruppe (Gruppe 4) zwischen $121,62 \pm 27,66$ mg/dl und $158,52 \pm 47,32$ mg/dl. Im letzten Quartal liegen die Harnstoffkonzentrationen der oral behandelten Patientengruppe signifikant über denen der Vergleichsgruppe (p₂₀₋₂₀=0,02).

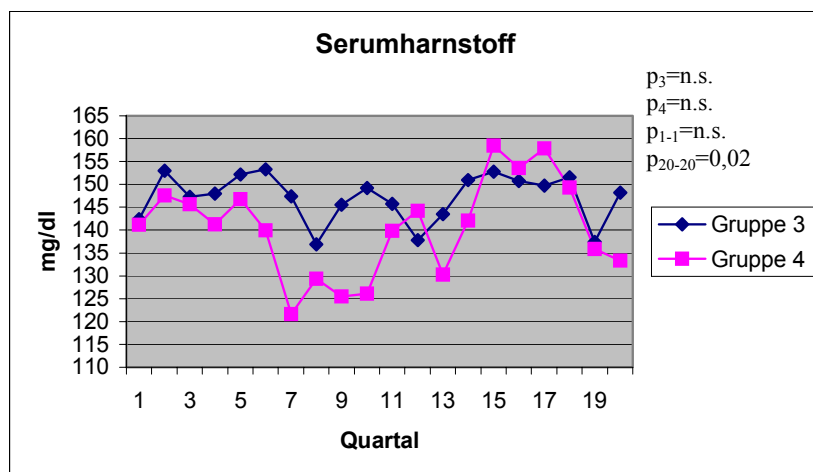


Abbildung 39: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte
 Gruppe 3: 1 α -oral (n₃=38, p₃=n.s.), Gruppe 4: 1 α -i.v. (n₄=55, p₄=n.s.)

Die wöchentliche Dialysezeit steigt in beiden Gruppen über die berücksichtigte Zeit hinweg an (Abbildung 40). Weder im ersten noch im zwanzigsten Quartal unterscheiden sich die Zeiten signifikant von einander ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$). In der oral behandelten Gruppe (Gruppe 3) kommt es zu einem Anstieg von $11,63 \pm 1,17$ Stunden auf $11,70 \pm 1,57$ Stunden. Die mittlere wöchentliche Dialysezeit der Patientengruppe mit intravenöser Medikation (Gruppe 4) ist kürzer. Sie nimmt von $11,23 \pm 1,56$ Stunden auf $11,42 \pm 1,65$ Stunden zu.

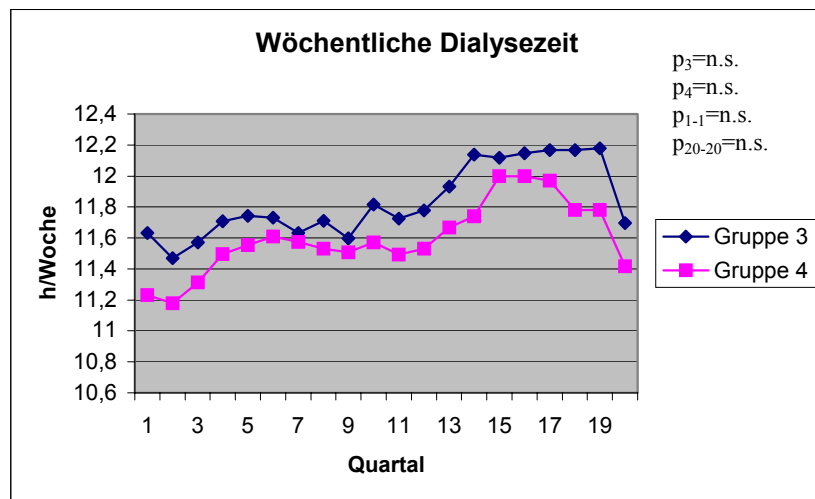


Abbildung 40: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit
Gruppe 3: 1 α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1 α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Die mittleren Phosphatkonzentrationen der intravenös behandelten Gruppe (Gruppe 4) sind meist größer als die der oral behandelten Gruppe (Gruppe 3) (Abbildung 41). Sie bewegen sich in der vierten Gruppe zwischen $1,86 \pm 0,60$ mmol/l und $2,18 \pm 0,64$ mmol/l, in Gruppe 3 zwischen $1,78 \pm 0,50$ mmol/l und $2,08 \pm 0,52$ mmol/l. Der Vergleich der Konzentrationen in den beiden Patientengruppen ergibt weder im ersten noch im letzten Quartal einen signifikanten Unterschied ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

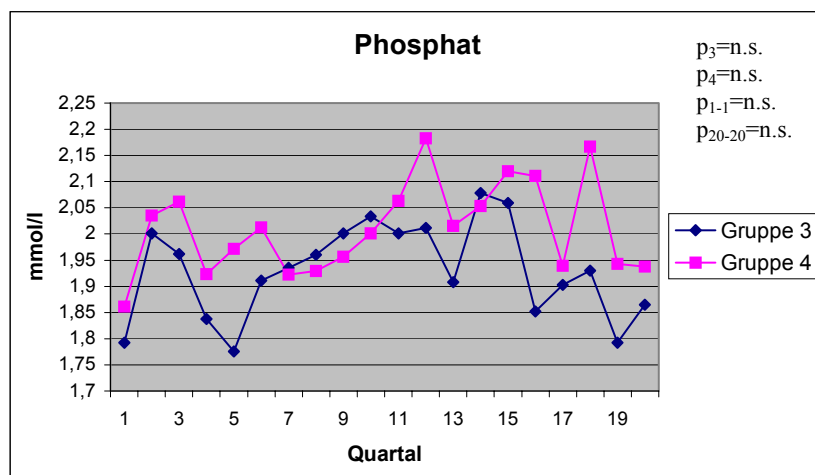


Abbildung 41: Verlauf der Phosphatmittelwerte
Gruppe 3: 1 α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1 α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Die Kurven der gemittelten Konzentrationen der alkalischen Phosphatase laufen nahezu deckungsgleich (Abbildung 42). Eine signifikante Veränderung lässt sich nicht verzeichnen. Ebenso wenig lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten der beiden Gruppen im ersten oder zwanzigsten Quartal ausmachen ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

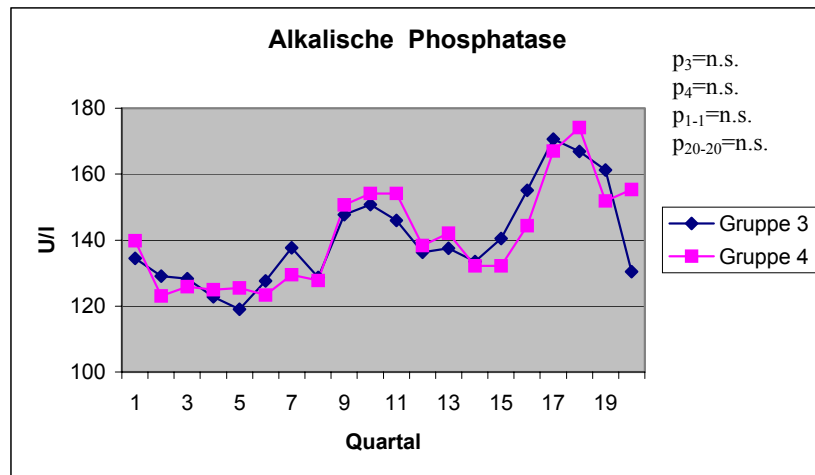


Abbildung 42: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase
Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Die mittleren Parathormonwerte schwanken in beiden Gruppen (Abbildung 43). Die Werte der beiden Gruppen differieren im ersten und letzten Quartal nicht signifikant ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

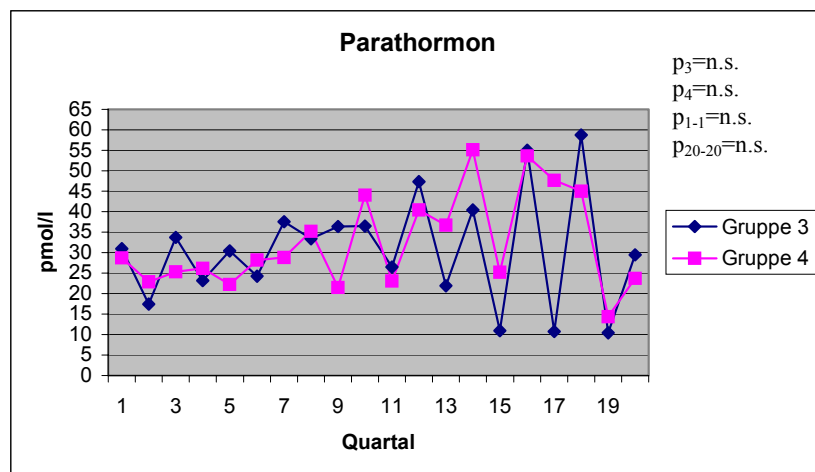


Abbildung 43: Verlauf der Parathormonmittelwerte
Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Die Kurvenverläufe der Standardbicarbonatwerte zeigen keine eindeutige Tendenz in eine Richtung (Abbildung 44). Die Werte der oral medizierten Gruppe (Gruppe 3) befinden sich in einem Bereich zwischen $19,99 \pm 1,45$ mmol/l und $21,74 \pm 2,89$ mmol/l, die der Vergleichs-

gruppe zwischen $19,83 \pm 3,26$ mmol/l und $22,31 \pm 6,45$ mmol/l. Auch der Vergleich der Werte der Patientengruppen im ersten und zwanzigsten Quartal zeigt keine signifikanten Unterschiede ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

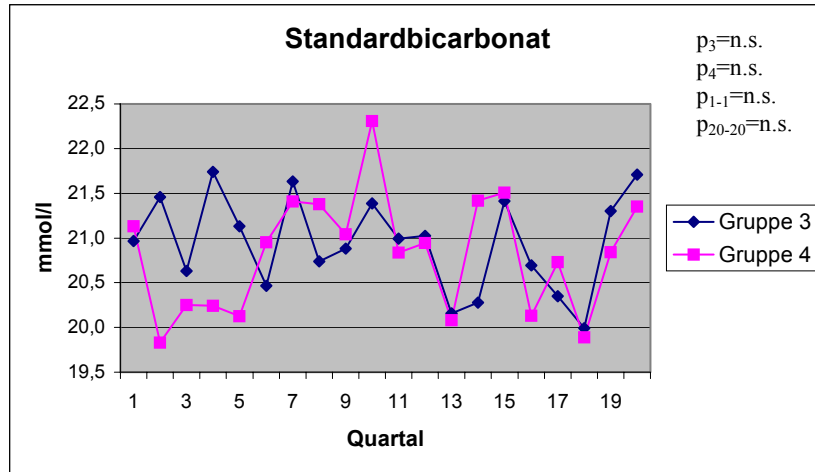


Abbildung 44: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte
Gruppe 3: 1α-oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α-i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Auch bei den Werten der Basenabweichung lassen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen (Abbildung 45). Von Quartal sechs bis siebzehn liegen die Werte der intravenös behandelten Patienten ein wenig höher. Weder in Quartal eins noch in Quartal zwanzig liegen die Werte einer Gruppe signifikant über oder unter denen der Vergleichsgruppe ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

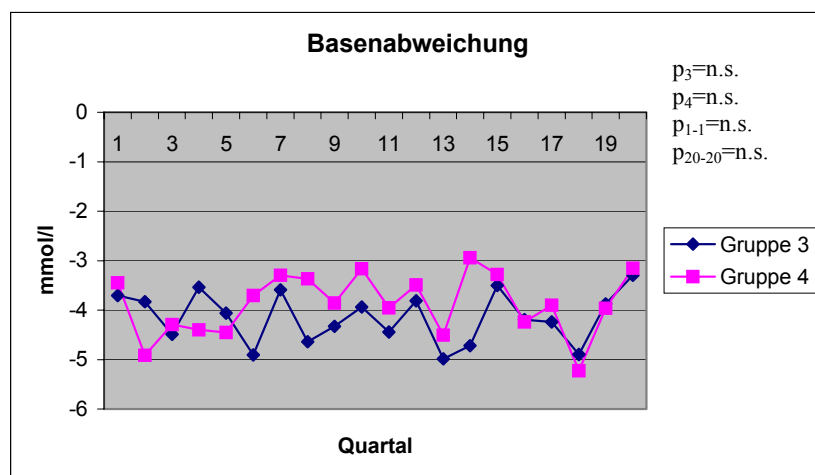


Abbildung 45: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung
Gruppe 3: 1α-oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α-i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)

Die folgenden Schaubilder basieren ebenfalls auf den Daten der beiden betrachteten Gruppen und zeigen die mittleren Dosen der in der Studie berücksichtigten Medikamente.

An den Kurvenverläufen der Abbildungen 46 und 47 ist zu erkennen, dass die Wochendosen des intravenös applizierten $1\alpha\text{-(OH)-D}_3$ größer sind als die des oral verabreichten. Die Wochendosis beider Medikamente nimmt über den Beobachtungszeitraum hinweg zu. Die orale Gabe steigt von $1,53 \pm 0,81 \mu\text{g/Woche}$ im ersten Quartal auf $1,58 \pm 0,90 \mu\text{g/Woche}$ im letzten (Abbildung 46), die intravenöse Gabe von $3,27 \pm 1,14 \mu\text{g/Woche}$ auf $3,45 \pm 1,47 \mu\text{g/Woche}$ (Abbildung 47).

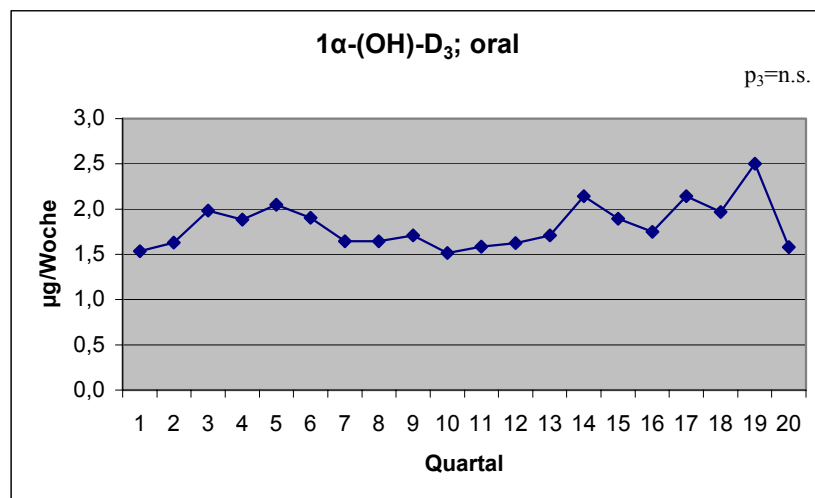


Abbildung 46: Verlauf der mittleren Dosis des $1\alpha\text{-(OH)-D}_3$; oral ($n_3=38$, $p_3= \text{n.s.}$)

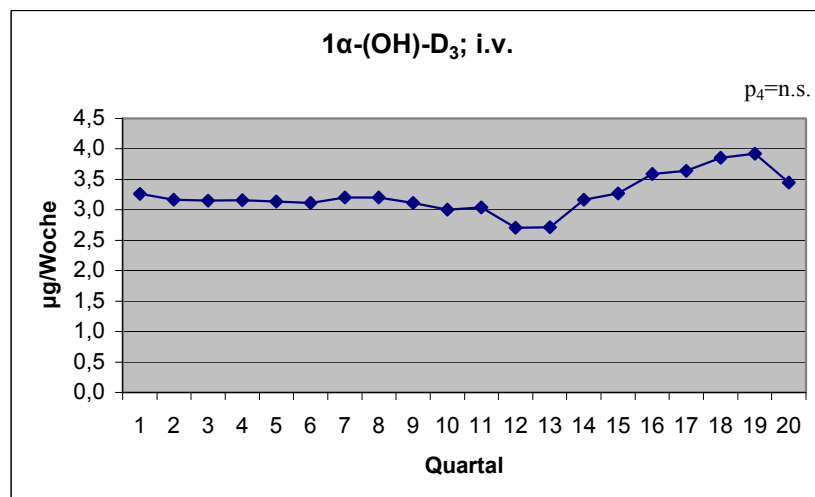


Abbildung 47: Verlauf der mittleren Dosis des $1\alpha\text{-(OH)-D}_3$; i. v. ($n_4=55$, $p_4= \text{n.s.}$)

Signifikante Veränderungen lassen sich in der intravenös behandelten Gruppe (Gruppe 4) bei der Dosierung des Magnesiumcarbonats ($p_4=0,01$) sowie des Calciumacetats feststellen ($p_4=0,02$). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der ersten bzw. letzten Quartale zwischen den Patientengruppen ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

Die durchschnittliche Dosis an Magnesiumcarbonat liegt in der oral behandelten Gruppe (Gruppe 3) weitestgehend konstant bei $9.870 \pm 0 \mu\text{g}/\text{Woche}$. Die der intravenös medizierten Patienten (Gruppe 4) nimmt signifikant von $8.368,04 \pm 3.691,52 \mu\text{g}/\text{Woche}$ auf $9.346,59 \pm 3.520,68 \mu\text{g}/\text{Woche}$ zu ($p_4=0,01$) (Abbildung 48). Weder im ersten noch im letzten Quartal lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppen ermitteln ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

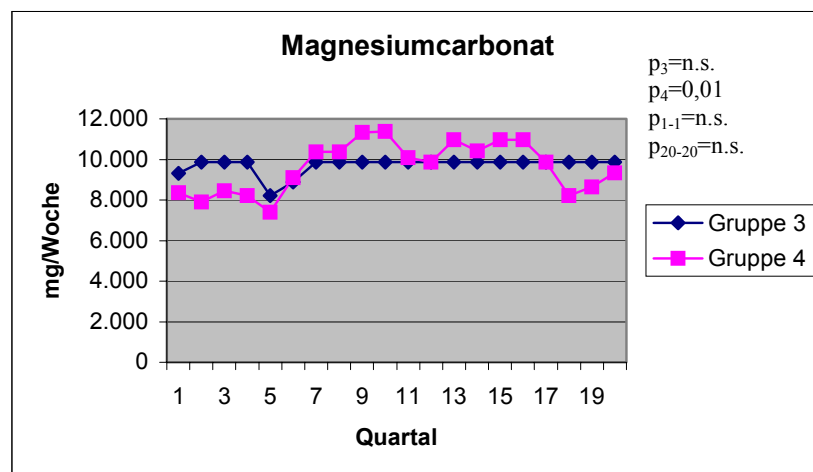


Abbildung 48: Verlauf der mittleren Dosis an Magnesiumcarbonat
 Gruppe 3: 1 α -oral ($n_3=9$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1 α -i.v. ($n_4=23$, $p_4=0,01$)

In der Gruppe, welche 1α -(OH)-D₃ intravenös erhält (Gruppe 4), steigt die Dosierung des Calciumacetats signifikant an ($p_4=0,02$). Diese Gruppe bekommt zudem durchschnittlich mehr Calciumacetat (Abbildung 49), allerdings eher weniger Calciumcarbonat als die Vergleichsgruppe (Gruppe 3) (Abbildung 50). In beiden Fällen unterscheiden sich die Gruppen weder im ersten noch im letzten Quartal signifikant bezüglich der Höhe der Dosierungen (jeweils $p_{1-1}=n.s.$ und $p_{20-20}=n.s.$).

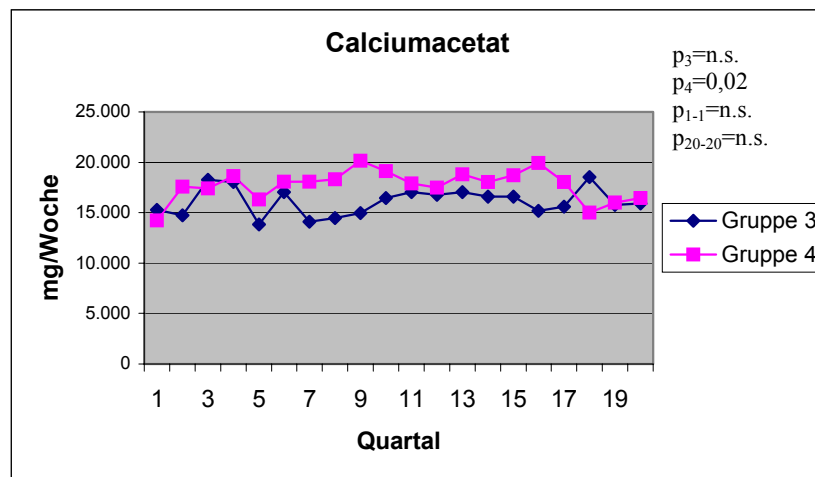


Abbildung 49: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumacetat
Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=25$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=37$, $p_4=0,02$)

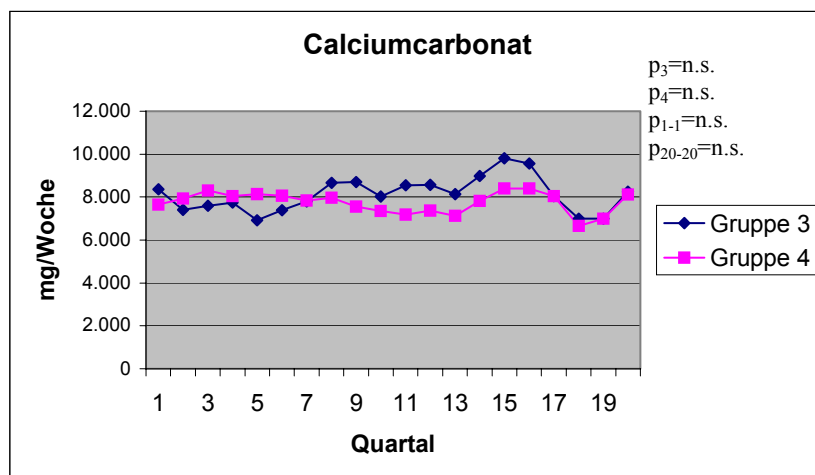


Abbildung 50: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumcarbonat
Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=30$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=40$, $p_4=n.s.$)

Die Aluminiumhydroxidosen, die in der intravenös behandelten Gruppe (Gruppe 4) durchschnittlich eingenommen werden, übersteigen meist die der oral behandelten Gruppe (Abbildung 51), liegen aber weder im ersten noch im zwanzigsten Quartal signifikant über ihnen ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

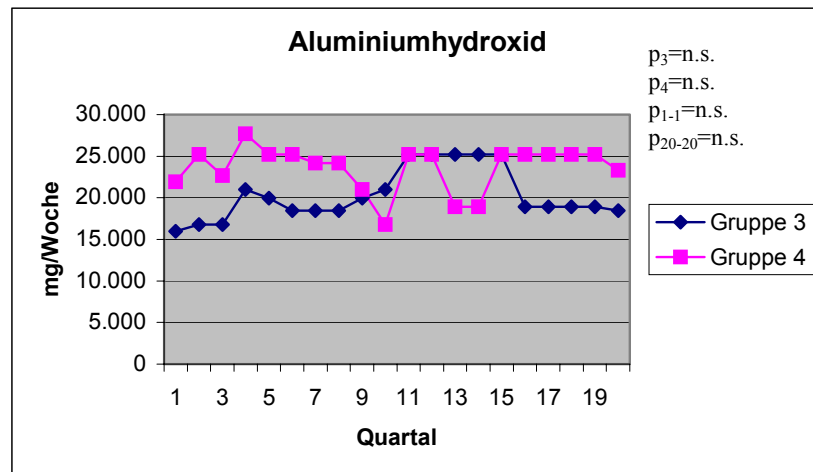


Abbildung 51: Verlauf der mittleren Dosis an Aluminiumhydroxid
Gruppe 3: 1 α -oral ($n_3=5$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1 α -i.v. ($n_4=9$, $p_4=n.s.$)

Die mittlere Wochendosis an Calcitriol liegt in der Patientengruppe mit oraler Medikation (Gruppe 3) meist höher. (Abbildung 52). Weder im ersten noch im letzten Quartal zeigen sich signifikante Dosisunterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p_{1-1}=n.s.$, $p_{20-20}=n.s.$).

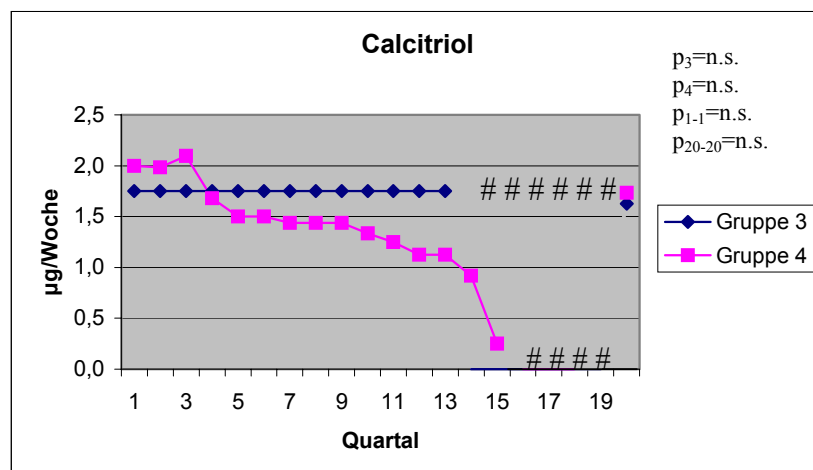


Abbildung 52: Verlauf der mittleren Dosis an Calcitriol
Gruppe 3: 1 α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1 α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)
(# = Für dieses Quartal ist aufgrund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar.)

3.4 Werte unter Einfluss des Aluminiumhydroxids

Um auch die Auswirkungen einer Gabe von Aluminiumhydroxid zu beurteilen, wurden die Patienten wiederum in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die eine Gruppe (Gruppe 5) basiert auf den Daten der Patienten, die über einige Quartale hinweg Aluminiumhydroxid erhielten, ohne innerhalb dieser Quartale gleichzeitig einen anderen Phosphatbinder eingenommen zu haben. Die andere Gruppe (Gruppe 6) konstituiert sich aus all jenen Patienten, die über den gesamten beobachteten Zeitraum hinweg kein Aluminiumhydroxid erhielten. Da die mit Aluminiumhydroxid behandelte Gruppe (Gruppe 5, $n_5=5$) lediglich aus fünf Personen besteht, ist hier eine allgemeine Aussage nur bedingt möglich. Auf eine graphische Darstellung dieser Werte wurde demzufolge verzichtet. Die Daten der Patientengruppe (Gruppe 6, $n_6=114$), welche nie Aluminiumhydroxid erhalten hat, entsprechen weitestgehend denen der Gesamtgruppe (Gruppe 0).

Die Menge des verabreichten Aluminiumhydroxids schwankt je nach Patient zwischen 25.200 mg/Woche und 8.400 mg/Woche. Der pH-Wert nimmt auch bei diesen Patienten zu und liegt gegen Ende des Beobachtungszeitraums bei allen im Normbereich. Abgesehen von den Serumcalciumwerten liegen alle weiteren erhobenen Blutparameter außerhalb des Normbereichs. Die Parathormonwerte sind teils über das Dreifache der Norm erhöht.

4. Diskussion

4.1 Analyse der Daten der Gesamtgruppe

Die negativen Auswirkungen der metabolischen Azidose auf den gesamten Organismus sind bekannt, weshalb ein Azidose-Ausgleich zur Therapie niereninsuffizienter Patienten gehört. Festzustellen, in wieweit die antiazidotische Therapie im klinischen Alltag in der Lage ist den Knochenstoffwechsel der urämischen Hämodialysepatienten positiv zu beeinflussen und der Progression der renalen Osteopathie entgegenzuwirken, war Fragestellung dieser Studie.

Im Verlauf der zwanzig Quartale lässt sich ein signifikanter Anstieg des pH-Werts von durchschnittlich $7,37 \pm 0,05$ im ersten Quartal auf $7,39 \pm 0,05$ im letzten erkennen. Bis zum siebten Quartal ist er azidotisch, anschließend liegt er im Normbereich. Dies liegt zum einen daran, dass 60–80% der terminal niereninsuffizienten Patienten im Zustand der Azidose die Hämodialysebehandlung beginnen (24), zum anderen auch daran, dass die Qualität der Hämodialyse vor einigen Jahren noch schlechter und das Wissen um die Notwendigkeit des Azidoseausgleichs geringer waren.

Die Werte des Standardbikarbonats reichen von minimal $20,32 \pm 4,43$ mmol/l bis maximal $21,86 \pm 4,40$ mmol/l und liegen demnach im unteren beziehungsweise unter dem Normbereich. Nach Zuccheli et al. hat die metabolische Azidose terminal niereninsuffizienter Patienten ab einer Blutbikarbonatkonzentration von unter 24 mmol/l klinische Schäden zur Folge. Um im Bereich dieses Wertes zu bleiben, ist eine prädialytische Bikarbonatkonzentration von 22 mmol/l und eine postdialytische von 27 mmol/l anzustreben (83). Ähnliches gilt für die Werte der Basenabweichung, welche mit maximal $-4,55 \pm 3,61$ mmol/l und minimal $-3,41 \pm 3,17$ mmol/l durchweg unter dem Normbereich liegen.

Über den Beobachtungszeitraum hinweg wird als Reaktion auf die steigenden Serumkreatininwerte der Patienten, welche unter anderem als Ausdruck der Azidose zu werten sind (z.B. durch gesteigerten Muskelabbau), die Dauer der wöchentlichen Dialyse angehoben. In dieser Verlängerung der Behandlungszeit beziehungsweise der damit verbundenen längeren Einwirkdauer des HCO_3^- des Dialysats ist, neben den gängigen Begleitmaßnahmen (Medikation, Ernährung), eine entscheidende Ursache für den Anstieg der pH-Werte zu sehen (24). Dieser Azidoseausgleich führt zu einer Abnahme der Katabolie. Sowohl die Verringerung der Katabolie als auch diätetische Einstellung führen zu einem Abfall der Serumharnstoffkonzentration.

Aus der Korrelation der Mittelwerte der Azidoseparameter (pH-Wert, Basenabweichung, Standardbikarbonat) mit den Mittelwerten der übrigen in der Studie erhobenen Parameter wird die besondere Bedeutung des pH-Werts deutlich. Der Großteil der berücksichtigten Daten korreliert weit mehr mit dem pH-Wert als mit dem Standardbikarbonat oder der Basenabweichung. Neuere Arbeiten weisen allerdings daraufhin, dass bezüglich der Auswirkungen auf den Knochen die Höhe des Standardbicarbonat und der Basenabweichung von ähnlicher wenn nicht größerer Bedeutung sind (24).

In den ersten sieben Quartalen der Studie, das heißt unter azidotischen Bedingungen, lassen sich im Vergleich zum Zeitraum unter normalen pH-Werten niedrigere Calciumwerte feststellen. Die Konzentration des Calciums steigt über den Beobachtungszeitraum hinweg signifikant an. Die Werte der alkalischen Phosphatase liegen stets im Normbereich, die des Parathormons und des Phosphats darüber. Es kommt bei diesen Werten zu keinem signifikanten Anstieg.

Die kontinuierliche Zunahme der Calciumkonzentration parallel zur Zunahme des pH-Werts ist wohl auf die Einnahme von calciumhaltigen Phosphatbindern zurück zu führen. Diese tragen zum Azidoseausgleich bei und stellen gleichzeitig vermehrt Calcium zur Resorption zur Verfügung. Die über den Beobachtungszeitraum hinweg relativ konstante Dosis der

Phosphatbinder ließe sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Einnahmezeiten ebenfalls damit vereinbaren. Zum Essen eingenommen, bewirken diese eher eine Phosphatbindung, getrennt von den Mahlzeiten mehr die Resorption von Calcium (21). Unterschreitet die Phosphatkonzentration die Bindungskapazität des Calciums steht ebenfalls mehr Calcium zur Resorption zur Verfügung. Einen weiteren Grund für die Zunahme der Calciumkonzentration stellt die Gabe von Vitamin-D₃-Metaboliten dar. Diese steigern die renale und intestinale Calciumresorption. Die Höhe der Phosphatkonzentration bleibt relativ konstant. Abgesehen von der Medikation ist diese auch von verschiedenen anderen Faktoren wie zum Beispiel Ernährung, Zellzerfall, Parathormon, Dialysedauer abhängig und lässt sich nicht einer Ursache zuordnen (21, 29, 78).

Weitere Hinweise auf einen positiven Einfluss des Azidoseausgleichs auf den Knochenstoffwechsel lassen sich bei differenzierterer Betrachtung der verschiedenen die Hämodialyse begleitenden Therapien finden.

4.2 Analyse des Einflusses des Magnesiumcarbonats

Durch die im Zuge einer abnehmenden Nierenfunktion eingeschränkte renale Exkretionsfähigkeit steigt die Serumphosphatkonzentration bis hin zur Hyperphosphatämie an. Diese Hyperphosphatämie fördert durch Hemmung der 1 α -Hydroxylase und Steigerung der Parathormonausschüttung die Entstehung der renalen Osteopathie (29) und muss demnach konsequent therapiert werden.

Alleinige phosphatarme Diät (66) ist zumeist nicht ausreichend und muss mit der Einnahme oraler Phosphatbinder verbunden werden (28). Bei diesen handelt es sich heute meist um calcium- bzw. magnesiumhaltige Salze organischer Säuren wie der Essigsäure (Calciumacetat) oder der Kohlensäure (Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat).

Die calciumhaltigen Phosphatbinder bieten den Vorteil, dass das nicht zur Phosphatbindung benötigte Calcium zur Calciumsubstitution genutzt werden kann (17). Übersteigt das Calciumangebot beziehungsweise die Resorption das gewünschte Maß, besteht allerdings die Gefahr einer Hypercalcämie. Entsprechend besteht die Möglichkeit einer Magnesiumsubstitution bei Verwendung der magnesiumhaltigen Präparate. Diese Medikamentengruppe birgt zudem bei Patienten mit höheren Serumcalciumkonzentrationen kein Risiko der Hypercalcämie (28). Um die Auswirkungen der verschiedenen Phosphatbinder zu beurteilen, wurden zwei weitere Gruppen gebildet. Die erste Gruppe (Gruppe 1) besteht aus all jenen Patienten, die außer Cal-

ciumcarbonat oder -acetat auch Magnesiumcarbonat erhielten, die zweite (Gruppe 2) aus denen die nur Calciumcarbonat oder Calciumacetat erhielten.

Eine Abnahme der Phosphatkonzentration lässt sich in keiner der beiden Gruppen feststellen. Sie liegt durchweg über dem Normbereich. Allerdings kommt es in beiden Gruppen auch zu keinem wesentlichen Anstieg.

Die Parathormonwerte sinken in keiner der beiden Gruppen. Auffällig ist, dass diese in der Magnesiumcarbonatgruppe (Gruppe 1) meist unter denen der Gruppe ohne Magnesiumcarbonatmedikation (Gruppe 2) liegen. Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen verschiedener Studien, welche einen supprimierenden Einfluss des Magnesiums auf die Parathormonkonzentration postulieren (22).

4.3 Analyse des Einflusses der Vitamin-D₃-Metaboliten

Eine entscheidende Rolle bei dem Versuch, der Entwicklung beziehungsweise dem Fortschreiten der renalen Osteopathie bei Hämodialysepatienten entgegen zu wirken, spielt die Therapie mit 1 α -hydroxilierten Vitamin-D₃-Metaboliten. Diese soll die Progression des sekundären renalen Hyperparathyreoidismus verlangsamen (39).

Eine Senkung des Parathormons kann hierbei sowohl durch Gabe von 1 α -25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) als auch 1 α -Hydroxycholecalciferol (Alfacalcidol) erreicht werden (2, 6).

Hammerschmidt et al. konnten allerdings zeigen, dass sich Alfacalcidol gegenüber Calcitriol durch ein geringeres Risiko der Hypercalcämie auszeichnet. Zudem scheint es durch Akkumulation im Knochen den ossären Stoffwechsel stärker zu beeinflussen. Die Entscheidung zwischen oraler und intravenöser Gabe sollte hinsichtlich der verbesserten Compliance und der verminderten enteralen Wirkung (geringere Gefahr einer Hypercalcämie und Hyperphosphatämie) zu Gunsten intravenöser Applikation gefällt werden (19, 40).

Zur Therapie der Patienten in dieser Studie wurde sowohl Alfacalcidol oral oder intravenös als auch Calcitriol oral gegeben. Die Menge des verabreichten Alfacalcidols steigt, wenn auch nicht kontinuierlich, über den Beobachtungszeitraum hinweg an. Diese Dosiserhöhung soll den Mangel an Vitamin-D₃-Metaboliten auf Grund der Hemmung der 1 α -Hydroxylase durch die Hyperphosphatämie ausgleichen. Der positive Effekt der Alfacalcidolbehandlung zeigt sich in der vorliegenden Studie in dem Ausbleiben eines stärkeren PTH-Anstiegs. Die Phosphatkonzentration liegt in beiden Gruppen (Gruppe 3 und 4) über dem Normbereich. Die Zufuhr von Vit-D₃-Metaboliten begrenzt in der oral behandelten Gruppe (Gruppe 3) die weitere Zunahme der Konzentration. Der scheinbar geringere Erfolg der intravenösen Therapie

(d.h. die Werte der intravenös behandelten Gruppe liegen über denen der oral behandelten Gruppe) lässt sich erklären, wenn berücksichtigt wird, dass diese Therapieform bei Patienten gewählt wurde, die von vornherein eventuell wegen mangelnder Compliance höhere Phosphatwerte zeigten.

Im Vergleich der oral (Gruppe 3) mit der intravenös (Gruppe 4) behandelten Patientengruppe fällt auf, dass die intravenösen Dosen sich bis auf das Doppelte der oral verabreichten Mengen belaufen. Eine eventuell zu befürchtende Hypercalcämie bleibt aber aus und auch die Phosphatkonzentration nimmt kaum zu. Dies spricht für die von Hammerschmidt et al. und Deuber bereits festgestellte therapeutische Sicherheit dieser Medikationsform (19, 40).

4.4 Analyse des Einflusses des Aluminiumhydroxids

Schon seit längerem weiß man um die negativen Auswirkungen einer erhöhten Aluminiumkonzentration im Serum und der nachfolgenden Einlagerung des Aluminiums in Körpergewebe. Bereits vor über dreißig Jahren wurde von Alfrey et al. die Dialyseenzephalopathie beschrieben, welche sich, verursacht durch Aluminiumablagerungen in der grauen Substanz des Gehirns, unter anderem als zunehmende Demenz äußert (1, 32). Abgesehen von dieser neurologischen Symptomatik wirkt sich die Aluminiumbelastung auch auf die Hämatopoese und auf den Knochenstoffwechsel aus.

Die durch Aluminium verursachte Veränderung des Knochenstoffwechsels zeigt sich in Form einer adynamen Osteopathie (26). Um diesen Nebenwirkungen des Aluminiums zu entgehen, bemüht man sich bei niereninsuffizienten Patienten, auf aluminiumhaltige Medikamente wie Antazida oder Phosphatbinder zu verzichten. In manchen Fällen ist es jedoch nicht möglich, ganz auf die calcium- oder magnesiumhaltigen Phosphatbinder umzusteigen. Es kann durch die zusätzliche Calciumresorption zu Hypercalcämien kommen, oder die Phosphatbindung ist nicht ausreichend, so dass doch auf die aluminiumhaltigen Phosphatbinder zurückgegriffen werden muss, welche Phosphat zwei- bis dreimal stärker als Calciumsalze binden (17).

Bei der untersuchten Patientengruppe (Gruppe 5) war dies vermutlich auch der Grund für die Therapie mit Aluminiumhydroxid. Wie an Hand der Laborparameter Parathormon, alkalische Phosphatase und Calcium ersichtlich (27), hat sich bei diesen Patienten keine low-turnover beziehungsweise keine adynamen Osteopathie entwickelt. Die Parathormonwerte sind teilweise über das Dreifache der Norm erhöht, die der alkalischen Phosphatase und des Phosphats liegen über dem Normbereich und nur die Calciumkonzentration befindet sich innerhalb physiologischer Grenzen. Knochenhistologie oder Knochenstoffwechselmarker wurden im Rahmen

dieser Arbeit nicht erhoben, da sie ausschließlich als klinische Studie unter dem Aspekt der Qualitätssicherung angelegt war.

5. Zusammenfassung

Die in dieser klinischen Studie gewonnenen Daten untermauern die Bedeutung des Azidoseausgleichs bei Hämodialysepatienten. Die negativen Effekte der Azidose auf den Gesamtmetabolismus und im Speziellen auf den Knochenstoffwechsel können durch eine konsequente antiazidotische Therapie beseitigt oder zumindest verringert werden. Zu Beginn der Studie befanden sich die Blut-pH-Werte der Patienten im sauren Bereich. Ursächlich hierfür ist unter anderem das im ausgewerteten Zeitraum mangelnde Bewusstsein für, beziehungsweise die unzureichende Kenntnis über die Notwendigkeit der Azidosebehandlung.

Die Therapie der Azidose setzt sich aus mehreren Elementen zusammen. Diätetische Maßnahmen im Sinne einer verminderten Säureaufnahme durch die Nahrung sind direkt von der Compliance des Patienten abhängig und daher nur bedingt beeinflussbar. Eine Begrenzung der täglich zugeführten Proteinmenge, welche eine Sulfat- und somit Säure-Quelle ist, auf 0,6-0,8 g wäre nötig. Dies trägt allerdings die Gefahr der Mangelernährung in sich. Einen weiteren Pfeiler der Azidoseherapie stellt die Gabe von Bikarbonat oder Citrat dar. In dieser Studie erfolgt dies über den Bikarbonatgehalt des Dialysats. Im vorliegenden Fall betrug die Bikarbonatkonzentration des Dialysats 30-34 mmol/l. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die Dauer und Häufigkeit der einzelnen Dialyseeinheiten. Sind diese zu kurz oder zu selten angesetzt, kann kein optimales Ergebnis erzielt werden.

Ein konsequenter Azidoseausgleich bewirkt eine Abnahme des Proteinkatabolismus erkennbar an der Abnahme der Harnstoffkonzentration, einer Verringerung der Kreatininkonzentration (einerseits aufgrund des Azidoseausgleichs, andererseits aufgrund der verlängerten Dialysedauer) und einer Abnahme der Parathormonwerte bei geringerem Knochenumbau. Die Calciumkonzentration sollte ansteigen. Im klinischen Alltag ist dies allerdings nicht allein durch die Azidosebehandlung zu erreichen. Die Gabe von Vitamin-D₃-Metaboliten und Phosphatbindern ist meist unverzichtbar. Unter einer solchen Kombinationsbehandlung wäre idealerweise bezüglich des Knochenstoffwechsels eine Zunahme des pH-Werts, eine Abnahme des Parathormonspiegels sowie eine Abnahme der Phosphatkonzentration und Zunahme der Calciumkonzentration zu erwarten.

Aus therapeutischer Sicht sind bereits ansatzweise Veränderungen als Erfolg zu werten. Soweit eine Beurteilung mit einem nicht kontrollierten oder randomisierten Studiendesign möglich ist, zeigt die Auswertung der Daten, dass die Therapie gemäß des momentanen wissen-

schaftlichen Erkenntnisstandes, welche den Ausgleich der metabolischen Azidose beinhaltet, einer Progression der renalen Osteopathie entgegenwirken kann. Im Gesamtkollektiv der Patienten konnte im Studienzeitraum der Blut-pH-Wert in den Normbereich angehoben werden, es kam zu keinem signifikanten Anstieg der Parameter Parathormon und Phosphat und die Calciumkonzentration nahm signifikant zu. Zusammenfassend muss nochmals die klinische Relevanz des Azidoseausgleichs sowohl über die orale Medikation als auch über das Dialysat betont werden. Die Kontrolle des pH-Status sollte Routine sein. Auch die wirtschaftlichen Aspekte dieser Therapie sind nicht außer Acht zu lassen. Die Kosten des Azidoseausgleichs z.B. via Dialysat sind gering. Zusätzlich bietet sich durch eine konsequente antiazidotische Therapie die Chance kostenintensivere Medikamente wie z.B. Eins Alpha® etc. einzusparen und letztlich auch die Folgekosten der renalen Osteopathie (z.B. Frakturen etc.) und des Hyperparathyreoidismus (z.B. Gefäß-, Klappenverkalkung etc.) zu reduzieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. *New Engl J Med* 294 (1976) 184-188
2. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky E, Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *New Engl J Med* 321 (1989) 274-279
3. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R: Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 95 (1995) 39-45
4. Bergström J, Wang T, Lindholm B: Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients. *Miner Electrol Metab* 24 (1998) 92-101
5. Bichara M, Mercier O, Borenstein P, Paillard M: Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone, which contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J Clin Invest* 86 (1990) 430-443
6. Bosselmann H-P, Arndt D, Neumann KH, Arndt B, Schmidt-Gayk H: Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatienten – versus Kalzitriol versus Alfacalcidol. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 24 (1995) 524
7. Bringhurst FR: Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions. In: De Groot LJ (ed.): *Endocrinology*. 2nd ed. Vol. 2. W.B. Saunders, Philadelphia, 1989, S. 805-843
8. Brünger M, Hulter HN, Krapf R: Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 51 (1997) 216-221
9. Brünger M, Hulter HN, Krapf R: Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol* 272 (1997) F648-653

10. Bushinsky DA: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47 (1995) 1816-1832
11. Bushinsky DA, Lam BC, Nespeca R, Sessler NE, Grynopas MD: Decreased bone carbonate content in response to metabolic, but not to respiratory, acidosis. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol)* 34) 265 (1993) F530-F536
12. Bushinsky DA, Sessler NE, Krieger NS: Greater unidirectional calcium efflux from bone during metabolic, than respiratory, acidosis. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol)* 31) 262 (1992) F425-F431
13. Bushinsky DA, Smith SB, Gavrillov KL, Gavrillov LF, Li J, Levi-Setti R: Chronic acidosis-induced alteration in bone bicarbonate and phosphate. *Am J Renal Physiol* 285 (2003) F532-539
14. Chabala JM, Levi-Setti R, Bushinsky DA: Alteration in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory, acidosis. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol)* 30) 261 (1991) F76-F84
15. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: Effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 16 (2001) 925-931
16. DeFronzo RA, Beckles AD: Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 236 (1979) E 328-334
17. Deuber HJ: *Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie*. Thieme, Stuttgart, 1995
18. Deuber HJ: Pathophysiologie des Vitamin-D₃-Stoffwechsels bei renaler Osteopathie. *Osteologie forum* 2 (1995) 148-150
19. Deuber HJ: Vitamin-D₃-Therapie der renalen Osteopathie. *Osteologie forum* 3 (1998) 89-92

20. Deuber HJ: Kalzium-/Phosphat-Haushalt im frühen Stadium renaler Osteodystrophie. Osteologie forum 5 (1999) 42-47
21. Deuber HJ: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. 1. Hyperphosphatämie. Osteologie forum 7 (2001) 2-5
22. Deuber HJ: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. 2. Magnesium-Stoffwechsel. Osteologie forum 7 (2001) 16-22
23. Deuber HJ: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. 3. Hyperparathyreoidismus. Osteologie forum 7 (2001) 30-37
24. Deuber HJ: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. 4. Metabolische Azidose. Osteologie forum 9 (2003) 60-67
25. Deuber HJ: Vitamin D₃. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg): Renale Osteopathie. Thieme, Stuttgart, 2001, S.11-13
26. Deuber HJ: Aluminium. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg.): Renale Osteopathie. Thieme, Stuttgart, 2001, S.21
27. Deuber HJ: „High turnover“- und „low turnover“-Osteopathie. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg): Renale Osteopathie. Thieme, Stuttgart, 2001, S.25-27
28. Deuber HJ: Phosphatbinder. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg): Renale Osteopathie. Thieme, Stuttgart, 2001, S.55-57
29. Deuber HJ: Vitamin D. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg): Renale Osteopathie. Thieme, Stuttgart, 2001, S.59-62
30. Drüeke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 11 (2000) 1141- 1152

31. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D bei renaler Osteodystrophie. 11th Workshop on Vitamin D, Nashville (Tennessee, USA), 27.05.-01.06.2000; Abstracts S.215
32. Flendrig JA, Kruis H, Das HA: Aluminium intoxication: the cause of dialysis dementia? In: Robinson BHB (ed.): Dialysis Transplantation Nephrology, Pitman Medical 13 (1976) 355-361
33. Fournier A, Moriniere P, Boudailliez B, Renaud H, Marie A, Westeel PF, Hocine C, Belbrik S: 1,25(OH)₂ Vitamin D3 deficiency and renal osteodystrophy: Should its well-accepted pathogenetic role in secondary hyperparathyroidism lead to its systematic preventive use? *Nephrol Dial Transplant* 2 (1987) 498-503
34. Franch HA, Mitch WE: Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 9 (1998) 78-81
35. Fraser DR, Kodicek E: Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature* 241 (1973) 163-166
36. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, Ward MK, Goodship TH: Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 8 (1997) 627-631
37. Green J, Maor G: Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis in skeletal growth centers. *Kidney Int* 57 (2000) 2258-2267
38. Habener JF, Potts Jr JT: Relative effectiveness of magnesium and calcium on the secretion and biosynthesis of parathyroid hormone in vitro. *Endocrinology* 98 (1976) 197-202
39. Hammerschmidt M, Bunnemann U, Deuber HJ: Vergleich oraler und parenteraler Applikation aktiver Vitamin-D3-Metaboliten zur Behandlung des renalen sekundären Hyperparathyroidismus. *Osteologie forum* 4 (1998) 29-30

40. Hammerschmidt M, Deuber HJ, Bunnemann U, Osten B: Comparison of clinical efficacy of alfacalcidol and calcitriol in suppression of renal secondary hyperparathyroidism. 10th Workshop on Vitamin D, Straßburg (Frankreich), 24.-29.5.1997; Poster 26, Abstracts S.215
41. Inomata N, Akiyama M, Kubota N, Jüppner H: Characterization of a novel PTH-receptor with specificity for the carboxyl-terminal region of PTH (1-84). *Endocrinology* 136 (1995) 4732-4740
42. Jehle PM: Knochenstoffwechsel. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg.): *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 3-6
43. Jehle PM: Azidose. In: Jehle PM, Deuber HJ (Hrsg.): *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 51-53
44. Kostenuik PJ, Harris J, Halloran BP, Turner RT, Morey Holton ER, Bikle DD: Skeletal unloading causes resistance of osteoprogenitor cells to parathyroid hormone and to insulin-like growth factor-I. *J Bone Miner Res* 14 (1999) 21-31
45. Lefebvre A, De Vernejoul Guerin J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C: Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 36 (1989) 1112-1118
46. Lee K, Lanske B, Karaplis AC: Parathyroid hormone-related peptide delays terminal differentiation of chondrocytes during endochondral bone development. *Endocrinology* 137 (1996) 5109-5118
47. Locklin RM, Khosla S, Riggs BL: Mechanismen der biphasischen anabolen und katabolen Wirkungen von Parathormon (PTH) auf Knochenzellen. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society, Madrid (Spanien), 5.-10.6.2001, *Bone* 28, 5 (suppl): S. 127-128 (2001)
48. Löffler G: *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 3.Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1999, S. 495-498

49. Lu KC, Shieh SD, Li BL, Chu P, Jan SY, Lin YF: Rapid correction of metabolic acidosis in chronic renal failure: effect on parathyroid hormone activity. *Nephron* 67 (1994) 419-424
50. Mak RHK: Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 54 (1998) 603-607
51. May RC, Hara Y, Kelly RA, Block KP, Buse MG; Mitch WE: Branched-chain aminoacid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis. *Am J Physiol* 252 (1987) E712-718
52. May RC, Kelly RA, Mitch WE: Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. *J Clin Invest* 77 (1986) 614-621
53. Mitch WE, Medina R, Griebler S, May RC, England BK, Price SR, Bailey JL, Goldberg AL: Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosin triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 93 (1994) 2127-2133
54. Mohan S: Insulin-like growth factor binding proteins in bone cell regulation. *Growth Reg* 3 (1993) 67-70
55. Movilli E, Zani R, Carli O, Sangalli L, Pola A, Camerini C, Scolari F, Cancarini GC, Maiorca R: Direct effect of the Correction of Acidosis on Plasma Parathyroid Hormone Concentrations, Calcium and Phosphate in Hemodialysis Patients: A Prospective Study. *Nephron* 87 (2001) 257-262
56. Navarro JF, Mora C, Jimenéz A, Torres A, Macia M, Garcia J: Relationship between serum magnesium parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Disease* 34 (1999) 43-48
57. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C, Parsons V: Substitution of aluminium salts by magnesium in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* (1986) 880-882

58. Orchard CH, Kentish JC: Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 258 (1990) C 967-981
59. Potts JT, Jüppner H: Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: the proteins, their genes, and receptors. In: Avioli LV, Krane SM (Eds.): *Metabolic bone disease*. 3.ed. Academic Press, New York, 1997, S.51-94
60. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, Goodship TH: Ammonium chloride-induced acidosis increases protein breakdown and amino acid oxidation in humans. *Am J Physiol* 263 (1992) E 735-739
61. Ritz E, Lenhard V, Bommer J, Hackeng W: The effect of dialysate magnesium concentration on serum PTH levels in patients on maintenance hemodialysis. *Klin Wschr* 52 (1974) 51-53
62. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: *Funktionelle Histologie*. 3.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 1996, S.116
63. Schmidt RF: *Physiologie kompakt*. 3.Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1999, S. 242-245
64. Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S.615-622
65. Schönweiß G: *Dialysefibel*. 2.Aufl. Abakiss, Bad Kissingen, 1996, S. 47
66. Schulz W, Deuber HJ, Delling G, Eßel N: Bedeutung des Diätverhaltens, der Phosphatbinder-Therapie und des Dialyseregimes für die Entwicklung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels bei chronischen Hämodialysepatienten. *Akt Ernährungsmed* 11 (1986) 136-141

67. Sherwood LM, Hanley DA, Takatsuki K, Birnbaumer ME, Schneider AB, Wells SA, Jr: Regulation of parathyroid hormone secretion. In: Copp, Talmage (eds.): Endocrinology of calcium metabolism. Excerpta Medica, Amsterdam, 1978, S. 301-307
68. Silbernagel S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 88
69. Silbernagel S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 90
70. Silver J, Kronenberg HM: Parathyroid hormone: molecular biology and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.): Principles of bone biology. Academic Press, New York, 1996, S. 325-346
71. Sprague SM, Krieger NS, Bushinsky DA: Greater inhibition of in vitro bone mineralization with metabolic than respiratory acidosis. *Kidney Int* 46 (1994) 1199-1206
72. Suda T, Udagawa N, Takahashi N: Cells of bone: osteoclast generation. In: Bilezikian JP; Raisz LG, Rodan GA (eds.): Principles of bone biology. Academic Press, New York, 1996, S. 87-102
73. Targovnik JH, Rodman JS, Sherwood LM: Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium control. *Endocrinology* 88 (1971) 1477-1482
74. Teti A, Rizzoli R, Zallone AZ: Parathyroid hormone binding to cultured avian osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 174 (1991) 1217-1222
75. Thews G, Vaupel P: Vegetative Physiologie. 3.Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 439-442
76. Thews G, Vaupel P: Vegetative Physiologie. 3.Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 466-480

77. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S: Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 234 (1997) 137-142
78. Urbainczyk H, Markau S: Pathogenese, Diagnostik und Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus. *Osteologie forum* 4 (1998) 24-28
79. Usdin TB: Evidence for a parathyroid hormone-2 receptor selective ligand in the hypothalamus. *Endocrinology* 138 (1997) 831-834
80. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI: Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem* 270 (1995) 15455-15458
81. Watson CL, Gold MR: Effect of intracellular and extracellular acidosis on sodium current in ventricular myocytes. *Am J Physiol* 268 (1995) H 1749-1756
82. Zehnder D, Bland R, Hughes SV, Chana RS, Bradwell AR, Stewart PM, Hewison M: Die Auswertung der Verteilung der 1- α -Hydroxylase in Geweben zeigt neue extrarenale Stellen mit 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-Syntheseaktivität. 11th Workshop on Vitamin D, Nashville (Tennessee, USA), 27.05-01.06.2000; S. 162
83. Zucchelli P, Santoro A: How to achieve optimal correction of acidosis in end-stage renal failure patients. *Blood Purif* 13 (1995) 375-384

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Säure-Basen-Störungen und deren Kompensation	2
Abbildung 2: Mechanismen der Hydrogencarbonatresorption und Wasserstoffionensekretion sowie -ausscheidung	4
Abbildung 3: Wechselspiel des Parathormons, 1,25-Dihydroxycholecalciferols und Calciums	9
Abbildung 4: Entstehung der renalen Osteopathie	11
Abbildung 5: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit ($n_0=137$, $p_0=0,02$)	16
Abbildung 6: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,000000001$)	17
Abbildung 7: Verlauf der Calciummittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,000001$)	17
Abbildung 8: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=0,04$)	18
Abbildung 9: Verlauf der mittleren pH-Werte ($n_0=137$, $p_0=0,00001$)	18
Abbildung 10: Verlauf der Parathormonmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)	19
Abbildung 11: Verlauf der Phosphatmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)	19
Abbildung 12: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)	20
Abbildung 13: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)	20
Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung ($n_0=137$, $p_0=n.s.$)	20
Abbildung 15: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumacetat ($n_0=101$, $p_0=0,01$)	21
Abbildung 16: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumcarbonat ($n_0=91$, $p_0=n.s.$)	21
Abbildung 17: Verlauf der mittleren Dosis an Aluminiumhydroxid ($n_0=23$, $p_0=n.s.$)	22

Abbildung 18: Verlauf der mittleren Dosis an Calcitriol ($n_0=28$, $p_0=n.s.$).....	22
Abbildung 19: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,01$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,000000004$)	24
Abbildung 20: Verlauf der Calciummittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,00004$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,001$)	25
Abbildung 21: Verlauf der mittleren pH-Werte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,0003$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,003$)	25
Abbildung 22: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,01$)	26
Abbildung 23: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=0,01$)	26
Abbildung 24: Verlauf der Phosphatmittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$).....	27
Abbildung 25: Verlauf der Parathormonmittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$); Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$).....	27
Abbildung 26: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$).....	28
Abbildung 27: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)	28
Abbildung 28: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=96$, $p_2=n.s.$)	29
Abbildung 29: Verlauf der mittleren Dosis an Magnesiumcarbonat ($n_1=41$, $p_1=0,002$).....	29
Abbildung 30: Verlauf der mittleren Dosis des Calciumacetats Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=41$, $p_1=0,03$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=60$, $p_2=n.s.$)	30
Abbildung 31: Verlauf der mittleren Dosis des Calciumcarbonats Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=28$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=63$, $p_2=n.s.$)	31

Abbildung 32: Verlauf der mittleren Dosis des Aluminiumhydroxids Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=11$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=12$, $p_2=n.s.$).....	31
Abbildung 33: Verlauf der mittleren Dosis des Calcitriols Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=15$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=13$, $p_2=n.s.$)	32
Abbildung 34: Verlauf der mittleren Dosis des 1α -(OH)-D ₃ ; i. v. Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=23$, $p_1=0,03$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=32$, $p_2=n.s.$)	32
Abbildung 35: Verlauf der mittleren Dosis des 1α -(OH)-D ₃ ; oral Gruppe 1: Mit MgC ($n_1=9$, $p_1=n.s.$), Gruppe 2: Ohne MgC ($n_2=29$, $p_2=n.s.$)	33
Abbildung 36: Verlauf der Serumkreatininmittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=0,0000005$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=0,001$).....	34
Abbildung 37: Verlauf der Calciummittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=0,01$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=0,0004$).....	34
Abbildung 38: Verlauf der mittleren pH-Werte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=0,003$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=0,01$).....	35
Abbildung 39: Verlauf der Serumharnstoffmittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)	35
Abbildung 40: Verlauf der mittleren wöchentlichen Dialysezeit Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$).....	36
Abbildung 41: Verlauf der Phosphatmittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)	36
Abbildung 42: Verlauf der Mittelwerte der alkalischen Phosphatase Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$).....	37
Abbildung 43: Verlauf der Parathormonmittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)	37
Abbildung 44: Verlauf der Standardbicarbonatmittelwerte Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)	38

Abbildung 45: Verlauf der Mittelwerte der Basenabweichung Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$).....	38
Abbildung 46: Verlauf der mittleren Dosis des 1α -(OH)- D_3 ; oral ($n_3=38$, $p_3= n.s.$)	39
Abbildung 47: Verlauf der mittleren Dosis des 1α -(OH)- D_3 ; i. v. ($n_4=55$, $p_4= n.s.$)	39
Abbildung 48: Verlauf der mittleren Dosis an Magnesiumcarbonat Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=9$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=23$, $p_4=0,01$)	40
Abbildung 49: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumacetat Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=25$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=37$, $p_4=0,02$)	41
Abbildung 50: Verlauf der mittleren Dosis an Calciumcarbonat Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=30$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=40$, $p_4=n.s.$).....	41
Abbildung 51: Verlauf der mittleren Dosis an Aluminiumhydroxid Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=5$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=9$, $p_4=n.s.$).....	42
Abbildung 52: Verlauf der mittleren Dosis an Calcitriol Gruppe 3: 1α -oral ($n_3=38$, $p_3=n.s.$), Gruppe 4: 1α -i.v. ($n_4=55$, $p_4=n.s.$)	42

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Konsequenzen der metabolischen Azidose	5
Tabelle 2: Korrelationen der mittleren Werte der Dialysezeit, des Parathormons, des Harnstoffs und des Kreatinins unter einander.	23

9. Anlagen

Anlage 1:

Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von zwanzig Quartalen basierend auf den Daten der gesamten Patientengruppe (Gruppe 0, $n_0=137$).

Quartal	Wöchentl. Dialysezeit (h)	Phosphat (mmol/l)	Serum-kreatinin (mg/dl)	Calcium (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	Alk. Phosphatase (U/l)	Parathormon (pmol/l)	pH	Standard bicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)
1	11,50	1,91	8,27	2,24	142,35	125,60	23,30	7,37	21,08	-3,67
2	11,53	2,07	8,89	2,25	149,10	119,90	16,06	7,36	20,52	-4,45
3	11,56	2,01	9,27	2,29	145,84	118,55	23,97	7,36	20,33	-4,55
4	11,68	2,01	9,45	2,30	148,89	114,91	19,34	7,37	20,81	-4,22
5	11,79	1,92	9,60	2,28	137,84	116,53	21,21	7,36	20,49	-4,45
6	11,83	2,02	9,99	2,29	140,87	117,14	20,09	7,37	20,76	-4,27
7	11,80	1,95	9,99	2,28	132,65	118,62	24,66	7,37	21,12	-3,83
8	11,81	1,95	9,94	2,33	132,53	121,03	25,09	7,37	21,05	-3,97
9	11,75	1,97	9,91	2,33	131,19	137,34	20,39	7,37	21,16	-3,93
10	11,81	2,01	10,17	2,33	140,49	145,24	27,75	7,39	21,86	-3,59
11	11,76	1,96	9,91	2,34	137,92	145,56	18,81	7,38	21,09	-4,22
12	11,76	2,04	9,95	2,34	137,76	144,01	34,26	7,39	21,51	-3,41
13	11,80	1,94	10,58	2,36	134,84	143,83	25,18	7,38	20,93	-4,13
14	12,02	1,98	10,46	2,34	139,22	139,11	38,03	7,38	20,78	-4,34
15	12,09	2,03	10,57	2,37	148,02	140,88	18,47	7,38	21,20	-4,02
16	12,04	1,96	10,53	2,40	141,19	149,29	35,32	7,39	20,65	-4,32
17	11,96	1,90	10,03	2,36	134,55	158,80	29,68	7,39	20,32	-3,71
18	12,00	2,04	9,91	2,41	136,83	155,94	36,22	7,40	20,77	-4,34
19	12,09	1,95	10,19	2,40	129,85	134,02	16,01	7,38	21,33	-3,86
20	11,74	1,91	9,74	2,37	135,91	132,26	23,98	7,39	21,38	-3,51

(Blutparameter, Gruppe 0, $n_0=137$)

Anlage 2:

Mittlere Dosen, der in der Studie berücksichtigten Medikamente, basierend auf den Daten der gesamten Patientengruppe (Gruppe 0, n₀=137).

Quartal	Calciumacetat (mg/W)	Calciumcarbonat (mg/Woche)	Aluminiumhydroxid (mg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W)Oral	Calcitriol (µg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W) i.v.	Magnesiumcarbonat (mg/W)
1	14940,79	7906,59	23373,91	1,53	1,87	3,27	8545,98
2	16166,61	7878,43	23100,00	1,63	1,94	3,17	8636,25
3	16877,00	7950,00	21933,33	1,99	2,12	3,15	9376,50
4	18163,75	7907,41	24675,00	1,88	1,59	3,16	9321,67
5	16515,48	8240,68	21700,00	2,05	1,36	3,14	8636,25
6	17998,94	8501,69	20650,00	1,90	1,33	3,11	9595,83
7	17923,00	8640,74	19384,62	1,64	1,30	3,20	10629,23
8	17145,66	8892,31	18900,00	1,64	1,30	3,20	10629,23
9	17014,24	8497,87	18000,00	1,71	1,30	3,11	10384,06
10	16106,51	7859,46	18060,00	1,51	1,19	3,00	10019,55
11	16720,45	7716,67	18600,00	1,58	1,13	3,04	9806,73
12	16984,17	7624,24	16100,00	1,63	1,04	2,71	9616,92
13	18335,28	7136,36	15600,00	1,71	1,17	2,71	9795,23
14	18485,29	7720,69	15225,00	2,14	1,17	3,17	9791,67
15	18115,64	8534,78	16100,00	1,89	1,13	3,27	10026,67
16	17565,63	9706,67	16800,00	1,75	1,42	3,59	9956,58
17	17501,13	9800,00	17640,00	2,14	1,17	3,64	9253,13
18	16606,94	9290,91	19320,00	1,97	1,13	3,86	8590,56
19	17041,82	8516,67	21000,00	2,50	1,50	3,92	9102,33
20	16347,12	7951,61	19173,91	1,58	1,54	3,45	9458,75

(Medikamente, Gruppe 0, n₀=137)

Anlage 3:

Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von zwanzig Quartalen, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 1, n₁=41).

Quartal	Wöchentl. Dialysezeit (h)	Phosphat (mmol/l)	Serumkreatinin (mg/dl)	Calcium (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	Alk. Phosphatase (U/l)	Parathormon (pmol/l)	pH	Standardbicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)
1	11,71	1,90	8,34	2,26	136,20	133,76	24,05	7,36	20,88	-3,72
2	11,68	2,02	8,98	2,25	129,33	118,44	19,06	7,36	20,61	-4,30
3	11,71	2,10	9,31	2,34	115,20	116,27	21,85	7,36	19,55	-5,08
4	11,79	2,08	9,42	2,37	132,40	112,56	13,20	7,36	19,83	-4,84
5	11,75	1,97	9,81	2,27	147,00	123,00	20,29	7,36	19,70	-4,96
6	11,80	2,01	9,97	2,31	140,55	115,51	19,05	7,38	21,16	-3,31
7	11,80	1,90	10,14	2,31	124,82	115,97	23,90	7,38	21,88	-2,65
8	11,80	1,95	10,19	2,39	131,50	108,61	25,14	7,39	21,29	-3,08
9	11,61	1,95	10,33	2,37	131,33	127,94	15,12	7,38	21,40	-3,27
10	11,56	2,06	10,38	2,33	126,00	124,03	21,57	7,40	23,07	-2,42
11	11,40	1,95	10,28	2,36	141,83	117,03	16,54	7,38	21,23	-3,45
12	11,27	2,13	10,34	2,31	148,20	117,73	28,42	7,39	21,44	-2,95
13	11,41	1,94	10,58	2,42	139,73	118,37	27,16	7,39	20,63	-3,71
14	11,73	2,02	10,63	2,44	167,67	113,24	27,51	7,39	20,13	-4,24
15	11,73	1,92	10,27	2,49	158,48	122,68	23,38	7,39	22,11	-2,37
16	11,73	2,05	10,44	2,54	143,54	115,17	34,68	7,40	20,57	-3,65
17	11,50	1,96	10,14	2,46	140,80	139,95	38,53	7,40	19,43	-3,39
18	11,71	1,99	9,81	2,55	138,25	143,50	41,35	7,40	20,85	-3,29
19	11,83	2,12	10,10	2,45	130,69	150,13	14,97	7,39	21,76	-2,80
20	11,73	1,97	9,33	2,45	142,17	139,93	22,06	7,40	21,40	-2,85

(Blutparameter, Gruppe 1, n₁= 41)

Anlage 4:

Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von zwanzig Quartalen, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2, n₂=96).

Quartal	Wöchentl. Dialysezeit (h)	Phosphat (mmol/l)	Serumkreatinin (mg/dl)	Calcium (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	Alk. Phosphatase (U/l)	Parathormon (pmol/l)	pH	Standardbicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)
1	11,41	1,92	8,25	2,23	144,98	122,11	22,98	7,37	21,17	-3,65
2	11,46	2,09	8,85	2,25	150,03	120,52	15,46	7,36	20,49	-4,49
3	11,49	1,97	9,26	2,27	148,20	119,52	25,50	7,35	20,61	-4,37
4	11,64	1,98	9,47	2,28	150,12	115,91	20,40	7,37	21,13	-4,02
5	11,80	1,89	9,50	2,29	136,66	113,59	21,97	7,36	20,80	-4,25
6	11,84	2,02	10,00	2,28	140,93	117,94	20,29	7,36	20,57	-4,73
7	11,80	1,97	9,92	2,27	134,16	119,92	25,43	7,37	20,79	-4,33
8	11,82	1,95	9,82	2,30	132,75	127,41	25,08	7,37	20,95	-4,35
9	11,82	1,98	9,69	2,31	131,17	142,10	26,09	7,37	21,04	-4,23
10	11,93	1,98	10,06	2,33	143,00	156,31	29,76	7,38	21,26	-4,19
11	11,94	1,97	9,72	2,32	137,00	160,95	20,73	7,38	21,01	-4,61
12	12,00	2,00	9,76	2,35	135,58	157,15	36,52	7,39	21,55	-3,65
13	12,00	1,94	10,58	2,33	133,50	157,31	23,48	7,38	21,05	-4,30
14	12,16	1,95	10,37	2,29	132,11	153,17	42,07	7,38	21,06	-4,38
15	12,30	2,10	10,76	2,30	141,48	152,54	11,46	7,37	20,70	-4,93
16	12,24	1,91	10,59	2,32	139,74	170,84	35,66	7,38	20,71	-4,73
17	12,21	1,87	9,97	2,30	131,08	169,28	11,99	7,39	20,73	-3,85
18	12,17	2,07	9,98	2,33	135,97	163,48	33,92	7,39	20,73	-4,81
19	12,22	1,87	10,24	2,37	129,40	125,43	17,59	7,38	21,11	-4,38
20	11,74	1,89	9,92	2,33	133,23	128,99	24,80	7,38	21,37	-3,79

(Blutparameter, Gruppe 2, n₂= 96)

Anlage 5:

Mittlere Dosen, der in der Studie berücksichtigten Medikamente, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 1, n₁=41).

Quartal	Calciumacetat (mg/W)	Calciumcarbonat (mg/W)	Aluminiumhydroxid (mg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W) oral	Calcitriol (µg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W) i.v.	Magnesiumcarbonat (mg/W)
1	15862,68	8300,00	20236,36	1,42	1,72	3,42	8545,98
2	18880,91	8470,00	22400,00	1,25	1,88	3,00	8636,25
3	19603,50	8643,48	21000,00	1,30	2,11	3,00	9376,50
4	19603,50	8333,33	24500,00	1,55	1,72	3,03	9321,67
5	16485,00	8113,04	21000,00	1,88	1,31	3,03	8636,25
6	18215,29	8475,00	19950,00	1,86	1,31	3,03	9595,83
7	20161,07	8285,71	18600,00	1,58	1,36	3,83	10629,23
8	20306,54	8485,71	18600,00	1,55	1,36	3,73	10629,23
9	21611,47	7566,67	18200,00	1,55	1,36	3,30	10384,06
10	18174,13	7000,00	16800,00	1,50	1,20	3,08	10019,55
11	17850,00	7840,00	-- --*	1,50	1,06	3,08	9806,73
12	19013,40	7700,00	-- --*	1,50	0,75	2,78	9616,92
13	19945,23	7000,00	12600,00	1,50	0,75	2,71	9795,23
14	20025,00	8400,00	12600,00	1,94	0,75	3,57	9791,67
15	20460,00	8400,00	-- --*	1,50	0,75	3,50	10026,67
16	20530,26	10500,00	12600,00	1,42	0,75	4,11	9956,58
17	19361,56	16800,00	12600,00	1,42	0,75	4,29	9253,13
18	16963,33	16800,00	12600,00	1,42	0,75	4,29	8590,56
19	18123,00	16800,00	12600,00	1,75	-- --*	4,29	9102,33
20	17770,61	8064,29	21000,00	1,75	1,37	3,98	9458,75

(---*= auf Grund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar)

(Medikamente, Gruppe 1, n₁= 41)

Anlage 6:

Mittlere Dosen, der in der Studie berücksichtigten Medikamente, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche kein Magnesiumcarbonat erhielt (Gruppe 2, n₂=96).

Quartal	Calciumacetat (mg/W)	Calciumcarbonat (mg/W)	Aluminiumhydroxid (mg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W) oral	Calcitriol (µg/W)	1α-(OH)-D3 (µg/W) i.v.
1	14310,83	7731,75	26250,00	1,57	2,04	3,16
2	14673,75	7496,77	25200,00	1,78	2,03	3,27
3	15513,75	7466,67	25200,00	2,27	2,13	3,24
4	17363,89	7636,36	25200,00	2,02	1,47	3,21
5	16537,50	8322,22	22680,00	2,15	1,43	3,20
6	17736,21	8520,00	22050,00	1,93	1,38	3,17
7	15684,93	8866,67	20300,00	1,67	1,19	2,70
8	14577,44	9167,74	19200,00	1,68	1,19	2,67
9	12129,69	9075,86	17850,00	1,77	1,19	2,88
10	13728,75	8272,00	18375,00	1,52	1,19	2,88
11	14926,47	7669,23	18600,00	1,63	1,19	3,00
12	14000,00	7600,00	16100,00	1,75	1,19	2,63
13	15805,36	7173,08	16100,00	2,13	1,38	2,71
14	15998,08	7642,31	15600,00	2,42	1,38	2,60
15	15380,56	8555,00	16100,00	2,42	1,25	3,00
16	14883,33	9584,62	17640,00	2,00	1,75	3,00
17	15516,67	9100,00	18900,00	2,69	1,38	3,00
18	16148,71	8540,00	21000,00	2,30	1,50	3,43
19	14725,00	7763,64	25200,00	2,69	1,50	3,50
20	15374,40	7903,08	17500,00	1,53	1,75	3,06

(Medikamente, Gruppe 2, n₂= 96)

Anlage 7:

Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von zwanzig Quartalen basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche eine orale Medikation mit 1- α -(OH)-D₃ erhielt (Gruppe 3, n₃=38).

Quartal	Wöchentl. Dialysezeit (h)	Phosphat (mmol/l)	Serumkreatinin (mg/dl)	Calcium (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	Alk. Phosphatase (U/l)	Parathormon (pmol/l)	pH	Standardbicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)
1	11,63	1,79	8,22	2,20	142,42	134,39	31,01	7,35	20,97	-3,71
2	11,47	2,00	8,97	2,19	152,94	129,13	17,43	7,36	21,46	-3,83
3	11,57	1,96	9,40	2,24	147,28	128,32	33,75	7,34	20,63	-4,49
4	11,71	1,84	9,36	2,24	147,94	122,82	23,24	7,37	21,74	-3,54
5	11,74	1,78	9,50	2,24	152,18	119,05	30,46	7,35	21,13	-4,06
6	11,73	1,91	9,97	2,22	153,26	127,65	24,24	7,36	20,46	-4,91
7	11,63	1,94	10,18	2,21	147,42	137,59	37,53	7,37	21,63	-3,59
8	11,71	1,96	10,11	2,26	136,85	128,64	33,37	7,36	20,74	-4,64
9	11,60	2,00	10,26	2,27	145,50	147,68	36,35	7,36	20,88	-4,33
10	11,82	2,03	10,45	2,28	149,22	150,77	36,53	7,38	21,39	-3,94
11	11,72	2,00	10,02	2,24	145,74	145,97	26,46	7,37	20,99	-4,44
12	11,78	2,01	10,25	2,29	137,83	136,29	47,38	7,38	21,03	-3,81
13	11,93	1,91	11,00	2,30	143,50	137,57	21,88	7,37	20,16	-4,99
14	12,14	2,08	10,70	2,34	150,90	133,47	40,43	7,37	20,28	-4,72
15	12,12	2,06	11,08	2,30	152,78	140,50	11,00	7,37	21,41	-3,50
16	12,15	1,85	11,01	2,36	150,71	155,06	55,01	7,38	20,69	-4,19
17	12,17	1,90	10,68	2,27	149,73	170,67	10,71	7,38	20,35	-4,24
18	12,17	1,93	10,55	2,33	151,60	166,87	58,68	7,39	19,99	-4,90
19	12,18	1,79	10,20	2,33	137,43	161,21	10,40	7,37	21,30	-3,87
20	11,70	1,87	10,33	2,31	148,16	130,42	29,51	7,39	21,71	-3,29

(Blutparameter, Gruppe 3, n₃= 38)

Anlage 8:

Mittelwerte der wöchentlichen Dialysezeit sowie der sechs erfassten Blutwerte und der Blutgasanalyse für den Zeitraum von zwanzig Quartalen basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche eine intravenöse Medikation mit 1- α -(OH)-D₃ erhielt (Gruppe 4, n₄=55).

Quartal	Wöchentl. Dialysezeit (h)	Phosphat (mmol/l)	Serumkreatinin (mg/dl)	Calcium (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	Alk. Phosphatase (U/l)	Parathormon (pmol/l)	pH	Standardbicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)
1	11,23	1,86	7,97	2,20	141,13	139,84	28,69	7,37	21,13	-3,45
2	11,18	2,04	8,77	2,22	147,63	123,05	22,85	7,36	19,83	-4,92
3	11,31	2,06	9,19	2,28	145,67	125,80	25,34	7,36	20,25	-4,30
4	11,50	1,92	9,17	2,30	141,30	124,96	26,18	7,38	20,24	-4,40
5	11,55	1,97	9,72	2,24	146,80	125,40	22,25	7,37	20,13	-4,45
6	11,61	2,01	9,91	2,26	139,89	123,31	28,21	7,38	20,95	-3,70
7	11,57	1,92	9,96	2,26	121,62	129,49	28,88	7,38	21,41	-3,30
8	11,53	1,93	9,85	2,28	129,38	127,79	35,26	7,38	21,38	-3,37
9	11,51	1,96	9,79	2,31	125,45	150,70	21,46	7,37	21,04	-3,86
10	11,57	2,00	9,93	2,26	126,05	154,08	44,04	7,39	22,31	-3,17
11	11,49	2,06	10,03	2,30	139,87	154,08	23,12	7,38	20,84	-3,95
12	11,53	2,18	10,21	2,28	144,21	138,34	40,39	7,39	20,94	-3,50
13	11,67	2,02	10,67	2,32	130,31	142,08	36,73	7,39	20,08	-4,50
14	11,74	2,05	10,51	2,35	142,11	132,14	55,07	7,41	21,42	-2,95
15	12,00	2,12	10,35	2,36	158,52	132,10	25,26	7,38	21,51	-3,28
16	12,00	2,11	10,72	2,44	153,62	144,30	53,59	7,40	20,13	-4,24
17	11,97	1,94	10,10	2,33	157,88	167,00	47,65	7,40	20,73	-3,90
18	11,78	2,17	9,92	2,38	149,31	174,06	44,96	7,38	19,89	-5,23
19	11,78	1,94	9,93	2,36	135,88	151,81	14,34	7,38	20,84	-3,96
20	11,42	1,94	9,34	2,34	133,35	155,29	23,77	7,40	21,35	-3,16

(Blutparameter, Gruppe 4, n₄= 55)

Anlage 9:

Mittlere Dosen, der in der Studie berücksichtigten Medikamente, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche eine orale Medikation mit 1- α -(OH)-D₃ erhielt (Gruppe 3, n₃=38).

Quartal	Calciumacetat (mg/W)	Calciumcarbonat (mg/W)	Aluminiumhydroxid (mg/W)	1 α -(OH)-D ₃ (μ g/W) oral	Calcitriol (μ g/W)	1 α -(OH)-D ₃ (μ g/W) i.v.	Magnesiumcarbonat (mg/W)
1	15260,00	8353,33	15960,00	1,53	1,75	3,00	9321,67
2	14752,50	7411,76	16800,00	1,63	1,75	3,00	9870,00
3	18283,13	7589,47	16800,00	1,99	1,75	3,00	9870,00
4	18045,00	7741,18	21000,00	1,88	1,75	3,00	9870,00
5	13825,00	6926,32	19950,00	2,05	1,75	3,00	8225,00
6	17060,00	7381,82	18480,00	1,90	1,75	2,75	8883,00
7	14122,50	7791,30	18480,00	1,64	1,75	2,75	9870,00
8	14480,00	8666,67	18480,00	1,64	1,75	2,75	9870,00
9	14952,78	8694,74	19950,00	1,71	1,75	2,75	9870,00
10	16476,25	8025,00	21000,00	1,51	1,75	2,83	9870,00
11	17030,42	8550,00	25200,00	1,58	1,75	2,86	9870,00
12	16779,00	8571,43	25200,00	1,63	1,75	2,83	9870,00
13	17027,50	8145,45	25200,00	1,71	1,75	3,00	9870,00
14	16611,88	8977,78	25200,00	2,14	-- --*	3,75	9870,00
15	16611,88	9800,00	25200,00	1,89	-- --*	3,50	9870,00
16	15190,00	9566,67	18900,00	1,75	-- --*	3,86	9870,00
17	15617,00	8050,00	18900,00	2,14	-- --*	3,50	9870,00
18	18555,83	7000,00	18900,00	1,97	-- --*	4,00	9870,00
19	15785,00	7000,00	18900,00	2,50	-- --*	4,00	9870,00
20	15920,80	8251,61	18480,00	1,58	1,63	3,53	9870,00

(----*= auf Grund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar)

(Medikamente, Gruppe 3, n₃= 38)

Anlage 10:

Mittlere Dosen, der in der Studie berücksichtigten Medikamente, basierend auf den Daten der Patientengruppe, welche eine intravenöse Medikation mit 1- α -(OH)-D₃ erhielt (Gruppe 4, n₄=55).

Quartal	Calciumacetat (mg/W)	Calciumcarbonat (mg/W)	Aluminiumhydroxid (mg/W)	1 α -(OH)-D ₃ (μ g/W) oral	Calcitriol (μ g/W)	1 α -(OH)-D ₃ (μ g/W) i.v.	Magnesiumcarbonat (mg/W)
1	14240,14	7655,00	21933,33	1,67	2,00	3,27	8368,04
2	17598,82	7933,33	25200,00	1,65	1,98	3,17	7896,00
3	17399,38	8306,67	22680,00	2,95	2,10	3,15	8460,00
4	18646,25	8037,04	27720,00	2,20	1,68	3,16	8225,00
5	16338,82	8141,94	25200,00	2,42	1,50	3,14	7402,50
6	18080,28	8062,50	25200,00	2,18	1,50	3,11	9110,77
7	18088,57	7844,44	24150,00	1,93	1,44	3,20	10363,50
8	18326,07	7968,00	24150,00	1,96	1,44	3,20	10363,50
9	20149,23	7565,22	21000,00	1,93	1,44	3,11	11332,22
10	19120,94	7347,37	16800,00	1,42	1,33	3,00	11377,92
11	17894,21	7178,95	25200,00	1,75	1,25	3,04	10089,33
12	17497,67	7373,33	25200,00	1,75	1,13	2,71	9870,00
13	18827,08	7116,67	18900,00	1,75	1,13	2,71	10966,67
14	18021,50	7825,00	18900,00	3,50	0,92	3,17	10418,33
15	18725,00	8400,00	25200,00	-- --*	0,25	3,27	10966,67
16	19932,50	8400,00	25200,00	-- --*	-- --*	3,59	10966,67
17	18035,00	8050,00	25200,00	3,50	-- --*	3,64	9870,00
18	15011,11	6650,00	25200,00	3,50	-- --*	3,86	8225,00
19	15986,25	7000,00	25200,00	3,50	-- --*	3,92	8636,25
20	16465,14	8120,00	23333,33	1,88	1,74	3,45	9346,59

(----*= auf Grund mangelnder Daten kein Ergebnis berechenbar)

(Medikamente, Gruppe 4, n₄ =55)

Anlage 11:

Korrelation der mittleren pH-Werte mit den Mittelwerten der übrigen in der Studie erhobenen Parametern.

Parameter1	Parameter2	r für Mittelwerte	Errechnete Werte von t auf Signifikanzniveau 0,05 (Signifikanz bei $t \geq 1,743$)
pH	Dialysewochenzeit (h)	0,65	3,63
pH	Phosphat (mmol/l)	-0,08	-0,34
pH	Serumkreatinin (mg/dl)	0,61	3,27
pH	Calcium (mmol/l)	0,81	5,86
pH	Serumharnstoff (mg/dl)	-0,40	-1,85
pH	Alk. Phosphatase (U/l)	0,87	7,49
pH	Parathormon (pmol/l)	0,62	3,35
pH	Standardbicarbonat (mmol/l)	0,40	1,85
pH	Basenabweichung (mmol/l)	0,47	2,26

(pH-Wert; Korrelationskoeffizienten (r))

Anlage 12:

Korrelation der mittleren Werte der Basenabweichung mit den Mittelwerten der übrigen in der Studie erhobenen Parametern.

Parameter1	Parameter2	r für Mittelwerte	Errechnete Werte von t auf Signifikanzniveau 0,05 (Signifikanz bei $t \geq 1,743$)
Basenabweichung	Dialysewochenzeit (h)	0,01	0,04
Basenabweichung	Phosphat (mmol/l)	-0,30	-1,34
Basenabweichung	Serumkreatinin (mg/dl)	0,03	0,13
Basenabweichung	Calcium (mmol/l)	0,12	0,51
Basenabweichung	Serumharnstoff (mg/dl)	-0,40	-1,85
Basenabweichung	Alk. Phosphatase (U/l)	0,27	1,19
Basenabweichung	Parathormon (pmol/l)	0,09	0,38
Basenabweichung	pH	0,47	2,26
Basenabweichung	Standardbicarbonat (mmol/l)	0,73	4,53

(Basenabweichung; Korrelationskoeffizienten (r))

Anlage 13:

Korrelation der mittleren Werte des Standardbicarbonats mit den Mittelwerten der übrigen in der Studie erhobenen Parametern.

Parameter1	Parameter2	r für Mittelwerte	Errechnete Werte von t auf Signifikanzniveau 0,05 (Signifikanz bei $t \geq 1,743$)
Standardbicarbonat (mmol/l)	Dialysewochenzeit (h)	0,09	0,38
Standardbicarbonat (mmol/l)	Phosphat (mmol/l)	0,04	0,17
Standardbicarbonat (mmol/l)	Serumkreatinin (mg/dl)	0,21	0,91
Standardbicarbonat (mmol/l)	Calcium (mmol/l)	0,20	0,87
Standardbicarbonat (mmol/l)	Serumharnstoff (mg/dl)	-0,28	-1,24
Standardbicarbonat (mmol/l)	Alk. Phosphatase (U/l)	0,17	0,73
Standardbicarbonat (mmol/l)	Parathormon (pmol/l)	-0,04	-0,17
Standardbicarbonat (mmol/l)	pH	0,40	1,85
Standardbicarbonat (mmol/l)	Basenabweichung (mmol/l)	0,73	4,53

(Standardbicarbonat; Korrelationskoeffizienten (r))

10. Thesen

1. Bei Hämodialysepatienten besteht eine ausgeprägte metabolische Azidose.
2. Die metabolische Azidose wird durch die Bikarbonatkonzentration des Dialysats und die Hämodialysezeit beeinflusst.
3. Ein Ausgleich der Azidose bewirkt einen Abfall der Harnstoffkonzentration im Serum.
4. Ein Ausgleich der Azidose bewirkt einen Abfall der Parathormonkonzentration im Serum.
5. Ein Ausgleich der Azidose bewirkt eine Verbesserung des Knochenmetabolismus.
6. Ein Ausgleich der Azidose bewirkt eine Abnahme der Phosphatkonzentration.
7. Ein Ausgleich der Azidose bewirkt eine Zunahme der Calciumkonzentration.
8. Calciumcarbonat sowie -acetat und Magnesiumcarbonat sind vergleichbar hinsichtlich ihrer Phosphat bindenden Wirkung.
9. Magnesiumcarbonat birgt ein geringeres Risiko der Hypercalcämie als Calciumcarbonat oder Calciumacetat.
10. Unter Behandlung mit Magnesiumcarbonat sind die Werte der Parathormonkonzentration niedriger.
11. Intravenös verabreichtes Alfacalcidol birgt ein geringeres Risiko der Hypercalcämie und Hyperphosphatämie als oral verabreichtes.

Anhang

- Lebenslauf
- Danksagung
- Selbständigkeitserklärung

Lebenslauf

Zur Person:

Name: **Brüning**
Vorname: **Alexandra Friederike**
Geburtsdatum: 02.02.1979
Geburtsort: Erlangen
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet
Adresse: Schleifmühlstr. 8b
91054 Erlangen, Deutschland

Schulbildung:

1989-1998 Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium Herzogenaurach
1998 Abitur

Studium:

10/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
09/2000 Physikum
08/2001 Erstes Staatsexamen
04/2004 Zweites Staatsexamen
06/2005 Drittes Staatsexamen
07.06.2005 Approbation als Ärztin

Praktika:

03/1999 Vierwöchiges Pflegepraktikum am Rehabilitationsklinikum Herzogenaurach
08/1999 Vierwöchiges Pflegepraktikum am Rehabilitationsklinikum Herzogenaurach
02-04/2001 Achtwöchige Famulatur in der internistischen Praxis
Dr. med. Heß, Drs. med.Olsch, Forchheim, mit Kuratorium für Hämodialyse und Transplantationsmedizin
03/2002 Vierwöchige Famulatur an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
09/2002 Zweiwöchige Famulatur an der Universitäts-Augenklinik Erlangen
03-04/2003 Zweiwöchige Famulatur an der Universitätsklinik für Kinderpsychiatrie Erlangen

**Praktisches Jahr
2004/2005:**

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. Tertial | Gynäkologie, Universitäts-Frauenklinik Erlangen |
| 2. Tertial | Chirurgie, Stadtspital Waid, Zürich |
| 3. Tertial
(29.11.2004-23.01.2005) | Internal medicine, Nepean Hospital, Western Clinical School, University of Sydney |
| 3. Tertial
(24.01.2005-18.03.2005) | Innere Medizin, Universitätsklinik Erlangen |

Berufliche Tätigkeit:

Seit 07/2005	Assistenzärztin in der Frauenklinik der Sozialstiftung Bamberg (Chefarzt Prof. Dr. med. R. von Hugo)
--------------	---

Erlangen, den 14. April 2007

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Durchführung meiner Studie und der Ausführung meiner Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Osten, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation an seinem Lehrstuhl zu verfassen und mich konstruktiv beraten hat.

Herrn Privatdozent Dr. med. H. J. Deuber, der mir jederzeit bei Problemen hilfreich zur Seite stand, danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas sowie die hervorragende Betreuung meiner Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei den Teams der beteiligten Dialysestationen in Erlangen und Forchheim, insbesondere Herrn Dr. med. G. Heß, für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken.

Martin Rafailidis danke ich vielmals für die Hilfe bei allen EDV-Problemen.

Meiner Familie möchte ich für die moralische Unterstützung und Motivation danken.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Es wurden keine früheren Promotionsversuche unternommen.

Ich versichere, dass ich bei der inhaltlichen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erlangen, den 14. April 2007

Alexandra Brüning