

Aus dem
Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. W. A. Rambeck

Die renale Osteodystrophie – eine Literaturstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tierärztlichen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Teresa Huber, geb. Viererbl aus Starnberg
München 2007

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Referent:	Prof. Dr. Rambeck
Korreferent/en:	Prof. Dr. Dr. Erben Univ.-Prof. Dr. Hirschberger

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

Für Markus

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Die renale Osteodystrophie	3
2.1 Die chronische Niereninsuffizienz	3
2.1.1 Pathogenese	4
2.1.2 Klinik	12
2.2 Formen der renalen Osteodystrophie	16
2.2.1 High turnover-Osteopathie	16
2.2.1.1 Der sekundäre Hyperparathyreoidismus	16
2.2.1.2 Pathogenese der high turnover-Osteopathie	21
2.2.2 Low turnover-Osteopathie	23
2.2.3 Klinik der renalen Osteodystrophie	29
2.2.4 Diagnose der renalen Osteodystrophie	34
2.2.4.1 Histologische und histomorphometrische Untersuchungen	34
2.2.4.2 Symptome	36
2.2.4.3 Röntgenologische Untersuchung und Messung des Knochenmineralgehalts sowie der Knochendichte	36
2.2.4.4 Computertomographie und Szintigraphie	39
2.2.4.5 Labordiagnostik	40
2.2.4.5.1 Marker des Knochenaufbaus	41
2.2.4.5.2 Marker des Knochenabbaus	42
2.2.4.5.3 Marker des Knochen turnover	44
2.2.4.5.4 Weitere Parameter in der Diagnostik ..	45

2.2.5	Prophylaxe und Therapie einer high turnover-Osteopathie	50
2.2.5.1	Vitamin D in der Therapie	50
2.2.5.1.1	Physiologie des Vitamin D	51
2.2.5.1.2	Cholecalciferol	61
2.2.5.1.3	Calcitriol und Alpha-Calcidiol	61
2.2.5.1.4	Vitamin D-Analoga	63
2.2.5.1.5	Natürliche Quellen an aktivem Vitamin D	65
2.2.5.2	Kontrolle des Phosphat- und Calciumspiegels	75
2.2.5.2.1	Diätetische Maßnahmen	75
2.2.5.2.2	Phosphatbinder	76
2.2.5.2.3	Dialyse	78
2.2.5.2.4	Calcimimetica	80
2.2.5.2.5	Natrium-Phosphat-Cotransport-Hemmung	81
2.2.5.3	Parathyreoidektomie und intraglanduläre Injektion	82
2.2.6	Prophylaxe und Therapie einer low turnover-Osteopathie	86
2.2.7	Entwicklung nach einer Transplantation	88
2.2.8	Aktueller Stand der Therapie	89
2.2.8.1	Vitamin D-Metaboliten	90
2.2.8.2	Medikamente zur Phosphatreduktion	96
3.	Die renale Osteodystrophie bei Hund und Katze	102
4.	Zusammenfassung	105
5.	Summary	107
6.	Literaturverzeichnis	109
7.	Danksagung	157
8.	Lebenslauf	158

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	10
Tabelle 2: Differenziertere Einteilung in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	11
Abbildung 1: Proximale Abschnitte der Tibia von subtotal nephrektomierten Ratten	22
Abbildung 2: Auftreten verschiedener Formen der renalen Osteodystrophie	23
Abbildung 3: Adyname Knochenerkrankung	26
Abbildung 4: Osteomalazie	27
Abbildung 5: Mischtyp aus einer high und low turnover-Osteopathie	28
Abbildung 6: Metastatische Kalzifikation im Bereich der Arterien des Fußes	31
Abbildung 7: Ulzerierende Veränderungen hervorgerufen durch Kalziphylaxie	33
Abbildung 8: Subperiostale Erosionen am radialen Rand der mittleren Phalanx infolge eines Hyperparathyreoidismus	37
Abbildung 9: Osteomalazie in Form einer Aufhellung am Oberschenkelhalsknochen (Looserzone)	38
Abbildung 10: Aluminiumablagerung (blaue Linien) an den Knochentrabekeln	48
Abbildung 11: Der Vitamin D-Metabolismus	53
Abbildung 12: Struktur von OCT	64
Abbildung 13: Solanum glaucophyllum	66
Abbildung 14: Struktur von 2'-Phosphophloretin	81
Abbildung 15: Serum-Calcium-Konzentration während der Verabreichung von Vitamin D ₃ am Morgen und am Abend	92
Abbildung 16: Tubuli von parathyreoidektomierten, subtotal nephrektomierten Ratten	93
Abbildung 17: Der Effekt einer 1,25(OH) ₂ D ₃ -Therapie auf die Glomerulosklerose bei subtotal nephrektomierten Ratten	94

Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D ₂	25-Hydroxyergocalciferol
25(OH)D ₃	25-Hydroxycholecalciferol
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol
ADPKD	Autosomal Dominant Polyzystic Kidney Disease
AP	Alkalische Phosphatase
BAP	Bone Alkaline Phosphatase, Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BFR	Bone Formation Rate, Knochenbildungsrate
BMC	Bone Mineral Content, Knochenmineralgehalt
Ca	Calcium
Ca-ATPase	Calcium-abhängige Adenosin-Triphosphat-Phosphatase
CaBP	Calcium-bindendes Protein, Calbindin
CACS	Coronary Artery Calcification Score
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CaR	Calcium-Rezeptor
cm	Zentimeter
CTX	Carboxy-terminales Crosslink Telopeptid
d	Day
Da	Dalton
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DFO	Desferrioxamin, Deferroxamin
DEXA	Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPA	Dual-Photon-Absorptiometry
DPD	Desoxypyridinolin
ECaC	Epitheliale Calciumkanäle

EDTA	Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat
ELISA	Enzym-linked Immuno Sorbent Assay
EPO	Erythropoietin
ESRD	End-stage Renal Disease
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-density lipoprotein
hPTH	Humanes Parathormon
ICTP	C-terminales Typ I Crosslink Telozeptid
IE	Internationale Einheit
II	Interleukin
iPTH	Intaktes Parathormon
IU	International Unit
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
L2	2. Lendenwirbel
L4	4. Lendenwirbel
l	Liter
LDL	Low-density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
m ²	Quadratmeter
MG	Molekulargewicht
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
µg	Mikrogramm

μmol	Mikromol
Na	Natrium
nmol	Nanomol
NTX	N-terminales Crosslink-Telopeptid
O ₂	Sauerstoff
OCT	22-Oxacacitriol, Maxacalcitol
OPG	Osteoprotegerin
PEIT	Percutaneous Ethanol Injektion Therapy
pg	Pikogramm
PICP	Carboxy-terminales Propeptid des Typ I-Kollagen
PINP	Amino-terminales Propeptid des Typ I-Kollagen
p.o.	Per os
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand
RIA	Radio-Immunoassay
SPA	Single-Photon-Absorptiometry
TGF-α	Transforming Growth Factor α
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
U	Unit
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VLDL	Very low-density lipoprotein

1. Einleitung

In der vorliegenden Literaturstudie soll der Krankheitskomplex der renalen Osteodystrophie anhand des aktuellen Forschungsstands näher beleuchtet werden.

In Europa erkranken jährlich 100 Patienten pro 1.000.000 Einwohner an einer chronischen Niereninsuffizienz. Infolge dieser Krankheit kommt es zu sehr weit reichenden und vielfältigen klinischen Symptomen. Eine Erscheinung ist die renale Osteodystrophie. Diese Folgeerkrankung stellt einen der Hauptgründe für die Morbidität der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dar und spiegelt sich u.a. in Skelett- und Muskelschmerzen sowie kardiovaskulären Veränderungen wider.

Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, die Erkrankung in ihren Erscheinungsformen und die therapeutischen Möglichkeiten vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse kritisch darzustellen.

Um die ursächlichen Zusammenhänge der renalen Osteodystrophie mit der chronischen Niereninsuffizienz verständlich darzulegen, wird zunächst ein Überblick über die Ätiologie, Pathogenese und Klinik der chronischen Niereninsuffizienz gegeben. Im Anschluss daran sollen die verschiedenen Formen der renalen Osteodystrophie und deren Ätiologie, Pathologie, klinische Erscheinungen und Diagnosemöglichkeiten in den Mittelpunkt gestellt werden.

Einen Schwerpunkt bildet dabei die Vorstellung des aktuellen Stands der Behandlung dieser Erkrankung. Die einzelnen Therapeutika sollen mit ihren Wirkmechanismen, Einsatzgebieten und Nebenwirkungen näher beleuchtet sowie Untersuchungen über verschiedene Behandlungsmöglichkeiten und deren Ergebnisse mit einbezogen werden. In diesem Zusammenhang kommen auch innovative Therapeutika zur Diskussion, wie z.B. *Solanum glaucophyllum*, das als Quelle für natürlich vorkommendes, aktives Vitamin D dient und evtl. in der Zukunft in der Therapie Verwendung finden könnte.

Neben dem humanmedizinischen Schwerpunkt wird auch die Rolle der renalen Osteodystrophie bei Hund und Katze kurz dargestellt.

Insgesamt soll diese Dissertation einen Beitrag dazu leisten, neben dem neuesten Forschungsstand zum Krankheitskomplex renale Osteodystrophie auch dessen Therapiedefizite sowie Ansatzpunkte für künftige Behandlungsmöglichkeiten heraus zu arbeiten.

2. Die renale Osteodystrophie

Die renale Osteodystrophie ist eine der Folgeerscheinungen der chronischen Niereninsuffizienz und äußert sich in einer Störung des Knochen-Remodeling. Sie wird durch mehrere pathogenetische Faktoren beeinflusst. Zu diesen zählen eine vermehrte oder verringerte Sekretion von PTH (Parathormon), eine Störung des Vitamin D-Stoffwechsels, eine Parathormonresistenz des Skeletts und iatrogene Einflüsse. Um diese vielschichtige und sehr komplexe Erkrankung und deren Pathogenese verständlich darzustellen, soll zunächst der Ursprung der renalen Osteodystrophie, die chronische Niereninsuffizienz, erläutert werden.

Die deutschsprachige Literatur gebraucht meist den Begriff der „renalen Osteopathie“, während in englischsprachiger Literatur durchgehend von der „renalen Osteodystrophie“ die Rede ist. In dieser Dissertation soll letzterer Begriff verwendet werden. Jedoch kommen bei den Formen der renalen Osteodystrophie, die im Englischen als low und high turnover bone disease bezeichnet werden, die Begriffe low und high turnover-Osteopathie zum Einsatz.

2.1 Die chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz wird als Endstadium aller chronischen Nierenerkrankungen verstanden. Demzufolge stellt sie eine sehr komplexe Erkrankung dar.

In den USA leiden 20 Millionen Erwachsene unter dieser Krankheit, und genauso viele sind gefährdet, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (National Kidney Foundation, 2007). Im Jahr 2000 wurden in den USA 19,3 Billionen US-Dollar für das „end-stage renal failure-Programm“ (ESRF) ausgegeben. Die Kosten sollen Prognosen zu Folge im Jahr 2010 auf 28 Billionen US-Dollar ansteigen (National Kidney Foundation, 2002). Die Zahl an Patienten, die mit einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) behandelt werden, steigt weltweit stetig an. Gründe hierfür sind eine erhöhte Inzidenz an chronischer Niereninsuffizienz, bessere Über-

lebenschancen nach schweren Erkrankungen, steigende Zahlen an Diabetes mellitus und an Patienten mit Nebenerkrankungen und höherem Alter. Des Weiteren hat sich der Standard und die Akzeptanz einer Nierenersatztherapie stetig verbessert (Locatelli et al., 2003). Hierbei muss bei einem Jahr unter Dialysetherapie mit Kosten von ca. 37.000 EUR und im ersten Jahr nach einer Transplantation mit rund 21.000 EUR gerechnet werden (Roderick, 2002). Durch diese Fakten wird deutlich, welche finanziellen Probleme jetzt und in Zukunft auf die Gesundheitssysteme zukommen.

In den folgenden Kapiteln soll kurz die Pathogenese und Klinik der chronischen Niereninsuffizienz erläutert werden, um später das eigentliche Thema dieser Dissertation, die renale Osteodystrophie, besser zu verstehen. Hierbei wird nur ein Überblick über dieses große Gebiet der Niereninsuffizienz vermittelt.

2.1.1 Pathogenese

Die Gruppe der National Kidney Foundation (2002) definiert die chronische Niereninsuffizienz wie folgt:

1. Nierenschaden, der drei Monate oder länger besteht und sich in Form von strukturellen und funktionellen Abweichungen der Niere mit oder ohne Verringerung der GFR (glomeruläre Filtrationsrate) äußert. Hierbei sind pathologische Veränderungen oder diagnostische Merkmale, die auf einen Nierenschaden hinweisen, wie z.B. Abweichungen in der Blut- oder Urinzusammensetzung, festzustellen.
2. Die GFR liegt unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ für einen Zeitraum von drei Monaten oder länger. Hierbei kann ein Nierenschaden vorliegen, muss aber nicht.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass die Schädigung des Nierengewebes infolge der chronischen Niereninsuffizienz nicht rückgängig gemacht werden kann. Daraus ergibt sich, wie wichtig das frühzeitige Eingreifen in diesen Krankheitsprozess ist. Hauptgründe für das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz sind Diabetes

mellitus, entzündliche Veränderungen wie Glomerulonephritis, Bluthochdruck und polyzystische Nierenerkrankung.

Je nach Alter der Patienten herrschen verschiedene Ursachen vor. Bei jüngeren Patienten sind häufig entzündliche Veränderungen wie z.B. fokale Sklerose oder Erbkrankheiten verantwortlich. Als Beispiel für letztere Gruppe ist die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) zu nennen, die auf eine Mutation im Polycystein-Gen zurückzuführen ist (Gabow et al., 1992). Im Alter sind Diabetes mellitus, Zystenniere oder eine Amyloidose häufig Auslöser. Auch die Einnahme von Medikamenten wie z.B. Paracetamol und andere nichtsteroidale Analgetika werden für ein höheres Risiko, an einer chronischen Niereninsuffizienz zu erkranken, verantwortlich gemacht (Klag et al., 1996; Perneger et al., 1994).

Jedoch kann generell jede direkte Erkrankung der Niere oder jede andere Erkrankung, die sich multisystemisch auswirkt, in eine chronische Niereninsuffizienz münden. Die Auslöser sind sehr vielfältig und reichen von einer chronischen Pyelo- oder interstitiellen Nephritis bis zur Nephropathie. Auch eine Krebserkrankung, die die Niere mit einbezieht, ist möglich. Aufgrund dieser Breite an potentiellen Ursachen, wird die chronische Niereninsuffizienz auch als „bright disease“ bezeichnet (Gross et al., 2000).

40 bis 60 Prozent der Patienten, die sich im Terminalstadium befinden, leiden unter Diabetes mellitus. Weitere Gründe für eine chronische Niereninsuffizienz sind Bluthochdruck (15 - 30 Prozent), Zystenniere (2 - 3 Prozent) und Glomerulonephritis (<10 Prozent). Für den übrigen Prozentsatz sind die Auslöser unbekannt (United States renal data survey, 2003). Sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes sind als Ursache vertreten, wobei Letzterer häufiger im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz anzutreffen ist (National Kidney Foundation, 2002). Bei Typ-2-Diabetes-Patienten, die noch keine Proteinurie als Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz aufweisen, liegt das Risiko, innerhalb von 20 Jahren an einer diabetischen Nephropathie zu erkranken, bei 41 Prozent (Larson et al., 2000).

Durch Bluthochdruck entstehen in den kleinsten Nierengefäßen Verletzungen, die zu einer Zunahme an Mesangiummatrix führen. Diese Gefäßverletzungen im Kapillarbereich lösen eine Proteinurie aus, die zur weiteren Schädigung der Niere beiträgt und so das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz fördert (Moudgil und Bagga, 1999). Jedoch kann Bluthochdruck nicht nur Ursache, sondern auch Konsequenz der chronischen Niereninsuffizienz sein.

Durch die einwirkende Noxe entsteht Narbengewebe, eine Fibrose. Ist dies nur einmal der Fall, kommt es nach einiger Zeit zur Fibrolyse. Wirkt jedoch ständig ein Störfaktor auf das Nierengewebe ein, verschiebt sich dieses Gleichgewicht hin zur Fibrose. Auf zellulärer Ebene verursacht die Schädigung des Nierengewebes diverse Veränderungen: An den Gefäßen ist evtl. eine Verdickung der Intima zu erkennen, die sich bis zu einem völligen Gefäßverschluss entwickeln kann. Im Bereich der Glomerula steigt die Zahl an Mesangiumzellen und extrakapillären Zellen. Infolge schwerer Tubulusschädigung ist eine Umwandlung der Tubuluszellen in Fibroblasten möglich und so das Fortschreiten der Fibrose nicht auszuschließen (Gross et al., 2000).

Durch das Einwirken der Noxen schreitet der Untergang der Nephrone weiter fort. Die noch funktionstüchtigen Einheiten müssen nun die fehlende Leistung der verlorenen Nephrone kompensieren. Dadurch kommt es zu einer Hyperperfusion der erhaltenen Glomerula, und der Filtrationsdruck steigt an. Der steigende Blutdruck in den glomerulären Kapillaren verursacht wiederum eine Schädigung der verbleibenden Nephrone, und der Untergang von Nierengewebe geht voran.

Protein wird vermehrt in das Mesangium als auch in den Baumannschen Raum filtriert (Gross et al., 2000). Normalerweise sind die Zellen im proximalen Tubulus im Stande, kleine Mengen an Protein zu resorbieren. Liegen jedoch höhere Konzentrationen an großem Plasmaprotein im Ultrafiltrat vor, so konnte bei In vitro-Versuchen nachgewiesen werden, dass in diesem Fall die Tubuluszellen proinflammatorische Moleküle wie Cytokine, Endothelin-1 und Chemokine sezernieren (Zoja et al., 2004). Diese ziehen interstitielle Entzündungszellen an, welche eine tubulointerstitiellen Fibrosierung und so das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zur Folge haben.

Zur Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz wird meist Albumin (MG 68000 Dalton) im Urin bestimmt, da dieses Protein im Krankheitsfall dort in hohem Maße auftritt. Jedoch kann auch bei gesunden Menschen eine Albuminexkretion von 10 mg/d festgestellt werden. Sie steigt physiologisch bei aufrechter Haltung, sportlicher Betätigung, Schwangerschaft und Fieber an. Des Weiteren werden auch niedermolekulare Proteine im Urin gefunden, so dass physiologisch ein Gesamtprotein von 50 mg/d gemessen werden kann. Hierbei stammt jedoch das Protein nicht nur aus dem Blut, sondern auch aus den harnableitenden Organen.

Zu Anfang der Erkrankung ist eine Mikroalbuminurie (33 - 300 mg/d) zu verzeichnen, die nur mittels bestimmter Assays festgestellt werden kann. Eine Mikroalbuminurie ist unter Umständen das erste Anzeichen für eine chronische Niereninsuffizienz, ausgelöst durch Diabetes mellitus. Mit Fortschreiten entwickelt sich eine Albuminurie (>300 mg/d), die durch einen Test für das gesamte Protein im Urin erfasst wird (National Kidney Foundation, 2002). Für diese Messung muss über mehrere Stunden Urin gesammelt werden. Die Entwicklung der Erkrankung zum Terminalstadium hin vollzieht sich bei Patienten mit Proteinurie umso schneller.

Die Schädigung der Niere führt zu einer Retention harnpflichtiger Substanzen, zu denen Kreatinin und Harnstoff zählen. Letzterer stellt das Endprodukt des Proteinstoffwechsels dar und entsteht in der Leber aus Ammoniak. Kreatinin stammt im Muskelstoffwechsel vom Protein Kreatin ab. Mit Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR) steigen die Werte dieser Metaboliten an. Bei Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz wächst auch die Konzentration an Molekülen mit einem Molekulargewicht von 300 bis 15.000, zu denen die Gruppe der Guanine, Proteine, Aminosäuren, Aminoalkohole und viele andere Moleküle zählen. Darüber hinaus steigt die Konzentration an Polypeptidhormonen wie z.B. Prolaktin, Insulin, Glucagon, luteinisierendes Hormon (LH) und PTH. Diese verminderte Ausscheidung führt zum Auftreten von urämischen Symptomen (Moudgil und Bagga, 1999), auch als „urämisches Syndrom“ oder Urämie bekannt. Infolge der Ansammlung von Urämietoxinen entstehen Stoffwechselstörungen.

Diese Urämietoxine können anhand ihrer physikochemischen Eigenschaften in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden (Vanholder et al., 2003):

1. Kleine wasserlösliche Moleküle, z.B. Harnstoff (<500 Da)
2. Größere mittlere Moleküle, z.B. β_2 -Mikroglobulin (>500 Da)
3. Proteine

Wird mit der Nahrung vermehrt Protein aufgenommen, kommt es zum Anstieg von Harnstoff im Blut. Jedoch ist eine stark verminderte Proteinaufnahme auch nicht von Vorteil, da dann Muskelmasse abgebaut wird, um den Eiweißmangel zu kompensieren. Dies führt zu einem Abfall von Serumkreatinin, was häufig falsch als eine Rückbildung der chronischen Niereninsuffizienz verstanden wird (Gross et al., 2000).

Eine Urämie ist klinisch meist erst bei einer GFR <15 ml/min/1,73 m² festzustellen, erste Anzeichen jedoch auch bereits bei einer GFR >15 ml/min/1,73 m². Treten Symptome einer Urämie auf, so ist Dialyse oder eine Transplantation von Nöten, um die fehlende Nierenfunktion zu ersetzen. Vom Terminalstadium (End-stage renal disease, ESRD) der chronischen Niereninsuffizienz wird gesprochen, sobald der Patient eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation), unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate, erhält. Meist wird von ESRD ausgegangen, wenn die Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min gefallen ist bzw. der Kreatinin-Plasma-Spiegel über 500 μ mol/l steigt (Roderick, 2002). Jedoch kann letzter genannter Parameter durch verschiedene Faktoren wie Alter oder Gewicht variieren. Zu einer Nierenersatztherapie wird geraten, wenn die GFR unter 30 ml/min/1,73 m² gefallen ist (National Kidney Foundation, 2002). Die meisten Patienten beginnen mit der Dialyse bei einer GFR unter 15 ml/min/1,73 m².

Infolge der Erkrankung ist es dem Körper unmöglich, auf eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme mit einer vermehrten Ausscheidung und umgekehrt bei einer Dehydratation mit einer Retention von Wasser zu reagieren. Im Stadium der kompensierten Retention kann eine Homöostase von Wasser, Natrium und Kalium noch hergestellt werden, jedoch ist eine erhöhte Diurese in Form von Polyurie festzustellen. Oft tritt auch eine Pseudo-Normourie auf, wobei hier die Filtrationsrate der noch funktionstüchtigen Nephrone stark erhöht ist. Im Fortschreiten der

Erkrankung lässt sich ein Rückgang der Diurese beobachten, die meist von einer durch Natriummangel bedingten Hypovolämie herrührt. Jedoch kann der Rückgang der Harnausscheidung, wenn dieser keinen extrarenalen Grund hat, auch ein erstes Anzeichen für das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz sein. Hierbei ist die vermehrte Natriumausscheidung durch eine verminderte tubuläre Rückresorption infolge einer verminderten Kontaktzeit mit dem Tubulus bedingt. Gerade im Falle von tubulointerstitiellen Nephritiden, Analgetikanephropathien und Zystennieren verliert der Körper besonders viel Salz, weshalb bei diesen Erkrankungen auch von „Salzverlustniere“ gesprochen wird (Gross et al., 2000).

Nimmt jedoch ein Patient mit der Nahrung viel Salz auf, kann infolge der Retention von Wasser eine Hypervolämie und dadurch eine hypertone Krise entstehen. Nur in sehr vereinzelt Fällen und unter speziellen Voraussetzungen entwickelt sich eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie.

Durch die zunehmende Nierenschädigung kommt es zu einer verminderten Bildung an aktivem Vitamin D in der Niere. Dies führt zu einer verringerten Resorption an Calcium aus dem Darm, und es entsteht eine Hypocalcämie. Dadurch wird von den Nebenschilddrüsen vermehrt PTH gebildet. Die Phosphatkonzentration im Serum steigt erst im fortgeschrittenen Stadium an, da die Phosphatrückresorption aus dem Primärharn zunächst noch durch diesen sekundären Hyperparathyreoidismus vermindert ist. Dadurch scheint der Phosphatspiegel zuerst noch im Normbereich zu liegen, steigt jedoch mit dem Untergang von Nierengewebe an. So kommt es mit dem Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zur Entwicklung einer renalen Osteodystrophie. Die pathologischen Mechanismen dieser Folgeerkrankung werden im Kapitel 2.2 „Formen der renalen Osteodystrophie“ näher dargestellt.

Eine weitere wichtige pathogenetische Erscheinung ist die metabolische Azidose infolge einer verminderten Säureausscheidung. Durch den Abfall der glomerulären Filtrationsrate sinkt zunächst die Ausscheidung von Ammoniumionen, später auch von Phosphat. Infolge der Azidose treten unter anderem Störungen im Myokard auf.

Als weiterer Einfluss auf die inkretorische Funktion der Niere ist die verminderte Bildung von Erythropoietin (EPO) zu nennen. Durch diesen Mangel kommt eine Anämie zustande (Eschbach et al., 1989). Jedoch tragen auch eine gesteigerte Hämolyse, eine verlängerte Entwicklungszeit der Erythrozyten durch zytostatisch wirksame Urämiegifte und eine Reihe anderer Faktoren zur Entwicklung der Anämie bei. Um die durch Anämie hervorgerufene verminderte Sauerstoffversorgung zu kompensieren, steigt der kardiale Auswurf an, und der vaskuläre Widerstand sinkt. Gleichzeitig erhöht sich die Herzfrequenz. Um die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff trotz des Mangels weiterhin zu garantieren, wird dem Hämoglobin vermehrt O₂ entzogen. Infolge des erhöhten kardialen Auswurfs entwickelt sich eine linksventrikuläre Hypertrophie (Eckhardt, 1999).

Auch die Bildung von Renin steigt an, und durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kommt es zu einer Erhöhung des Filtrationsdrucks in der Niere und einer erhöhten Nierendurchblutung. Dieser Vorgang und eine vermehrte Sekretion von Prostaglandin E₂ steigern die Natriumausscheidung.

Da die glomeruläre Filtrationsrate die beste Beurteilungsmöglichkeit für eine gesunde als auch kranke Niere darstellt, wird die chronische Niereninsuffizienz anhand der GFR in fünf Stadien eingeteilt:

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	Beschreibung	GFR in ml/min/1,73 m ²
1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschaden mit einer geringen Verminderung der GFR	60 - 89
3	Verminderung der GFR	30 - 59
4	Starkes Absinken der GFR	15 - 29
5	Nierenversagen	<15 (oder Dialyse)

(nach National Kidney Foundation, 2007)

Bei Ermittlung der GFR muss beachtet werden, dass dieser Parameter je nach Alter, Geschlecht und Körpergröße unterschiedlich ausfällt. Beträgt die GFR bei gesunden jungen Erwachsenen 120 - 130ml/min/1,73 m², sinkt sie im Alter infolge glomerulärer Sklerose und kortikaler Atrophie langsam ab. Hieraus ergibt sich, dass bei jungen

Erwachsenen eine GFR zwischen 60 und 89 ml/min/1,73 m² als pathologisches Ereignis, jedoch bei Säuglingen zwischen acht Wochen und einem Jahr oder bei älteren Erwachsenen als normal anzusehen ist. Für Personen im sehr fortgeschrittenen Alter, mit einseitiger Nephrektomie oder bei Vegetariern ist auch eine GFR im Bereich von 30 bis 59 ml/min/1,73 m² normal. Werte unter 30 ml/min/1,73 m² gelten in jedem Fall als pathologisch, außer bei Neugeborenen.

Des Weiteren unterscheidet die National Kidney Foundation (2002) in ihrer Klassifikation zwischen Patienten mit und ohne Nierenschaden sowie mit und ohne Bluthochdruck:

Tabelle 2: Differenziertere Einteilung in die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

GFR (ml/min/1,73m ²)	Mit Nierenschaden		Ohne Nierenschaden	
	Mit Bluthochdruck	Ohne Bluthochdruck	Mit Bluthochdruck	Ohne Bluthochdruck
≥ 90	1	1	„Bluthochdruck“	„Normal“
60 - 89	2	2	„Bluthochdruck mit verminderter GFR“	„Verminderte GFR“
30 - 59	3	3	3	3
15 - 29	4	4	4	4
<15	5	5	5	5

(nach National Kidney Foundation, 2002)

Von einem Nierenschaden wird gesprochen, wenn strukturelle oder funktionale Veränderungen der Niere vorliegen. Hierbei kann die GFR zuerst noch in normalen Bereichen liegen, jedoch sinkt sie mit Fortschreiten der Erkrankung langsam ab. Ein Nierenschaden ist durch eine Veränderung der Blut- oder Urinzusammensetzung (Proteinurie) oder aber auch durch bildgebende Verfahren festzustellen. Häufig tritt eine „verminderte GFR“ (zwischen 60 und 89 ml/min/1,73m²) ohne Nierenschaden bei Säuglingen und älteren Erwachsenen auf. Letztere Personengruppe kann dieses Bild infolge vegetarischer Ernährung, einseitiger Nephrektomie, einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und systemischen Erkrankungen, die zu einer verminderten Nierenperfusion führen, aufweisen (National Kidney Foundation, 2002).

Bei Personen mit Nierenschädigung und Bluthochdruck besteht ein hohes Risiko, dass die Nierenfunktion sich weiter vermindert und kardiovaskuläre Erscheinungen auftreten. Hier wird von Bluthochdruck bei Werten $\geq 140/90$ mmHg gesprochen.

Oft erfolgt die Schätzung der Nierenfunktion anhand der Serum-Kreatinin-Konzentration, wobei bedacht werden muss, dass dieser Parameter von Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergröße des Patienten abhängig ist (National Kidney Foundation, 2002). Jedoch bleibt zu den Stadien der chronischen Niereninsuffizienz anzumerken, dass über die Klassifikation der National Kidney Foundation hinaus keine einheitliche universelle Einteilung existiert.

Bei Patienten im Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz ist die Prognose schlecht. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate wird auf 20 Prozent geschätzt und ist somit niedriger als bei Brust- oder Darmkrebs (United States Renal Data System, 1998).

2.1.2 Klinik

Die Symptome einer chronischen Niereninsuffizienz stellen sich schleichend und häufig lange unbemerkt ein, da zunächst allein die renale Symptomatik überwiegt. Erst nach Absinken der GFR unter 25 Prozent der Norm treten die ersten Symptome in Erscheinung (Moudgil und Bagga, 1999).

Aufgrund dieser Tatsache muss besonders frühzeitig größter Wert auf Diagnostik und Therapie der chronischen Niereninsuffizienz gelegt werden, um das Fortschreiten der Erkrankung in Richtung Terminalstadium aufzuhalten. Wichtig ist, hierbei Risikogruppen zu erkennen, die eine Prädisposition für eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen. Zu diesen gefährdeten Gruppen zählen Patienten, bei deren Familienmitgliedern bereits eine chronische Niereninsuffizienz aufgetreten ist, Menschen, die unter Diabetes mellitus, Bluthochdruck, immer wiederkehrenden Harnapparatsinfektionen oder -obstruktionen sowie unter systemischen Erkrankungen leiden, die die Niere mit einbeziehen (National Kidney Foundation, 2002).

Weiterhin können auch Harnsteine, Heilung nach einer akuten Niereninsuffizienz, eine Verminderung der Nierenmasse, autoimmune Erkrankungen, systemische Infektionen, Neoplasien, Verabreichung bestimmter Medikamente oder ein geringes Geburtsgewicht Risikofaktoren darstellen. Soziodemographische Faktoren müssen ebenfalls in die Risikobewertung mit einfließen, da z.B. bei älteren Menschen, bestimmten Bevölkerungsgruppen (Amerikaner afrikanischer, spanischer oder indischer Abstammung, Asiaten) oder Menschen, die chemischen oder Umwelt-Einflüssen ausgesetzt sind, ein höheres Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz besteht. Auch ein geringes Einkommen und niedriger Bildungsstand sind, vermutlich aufgrund mangelnden Vorsorge-Bewusstseins, zu diesen Risikogruppen zu zählen (National Kidney Foundation, 2007).

Das Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz gestaltet sich in bestimmten Bevölkerungsgruppen schneller. Hierunter fallen männliche Patienten (Hannedouche et al., 1993), Patienten höheren Alters und Afro-Amerikaner (Hsu et al., 2003). Proteinurie zählt ebenfalls zu diesen Risikofaktoren. Des Weiteren tragen auch eine unregelmäßige Diabetes-Kontrolle (Adler et al., 2003) und Bluthochdruck (Klahr et al., 1994) zum beschleunigten Fortschritt der Erkrankung bei.

90 Prozent der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter Anämie (Tsakiris, 2000). Mit Hilfe der Dialyse wird eine Vielzahl dieser pathogenetischen Faktoren ausgeschaltet, der Erythropoietinmangel jedoch bleibt erhalten. Meist handelt es sich zu Beginn um eine normochrome, normozytäre Anämie, einhergehend mit einer verminderten Zahl an Retikulozyten (Kaye, 1957; Loge et al., 1958). Infolge der Anämie ist der Sauerstoffgehalt des Blutes vermindert und so auch die Sauerstoffversorgung des Gewebes reduziert. Dies äußert sich in Erschöpfung, Schlafstörungen, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, Konzentrations-schwierigkeiten und insgesamt einer verminderten Lebensqualität. Außerdem sind Störungen im Bereich des Immunsystems und der Geschlechtsorgane möglich. Mit Hilfe von rekombinantem Erythropoietin kann der Mangel ausgeglichen werden. Infolge dieser Therapie sinkt auch das kardiale Auswurfvolumen.

Der anhaltend erhöhte Blutdruck durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und die Hypervolämie sowie Natriumüberladung lösen eine hypertensive Kardiomyopathie aus. In einer Studie von Parfrey et al. (1996) wurde bei 432 Patienten eine Echokardiographie zu Beginn der Dialysebehandlung durchgeführt. Hierbei konnte bei 16 Prozent eine systolische Dysfunktion, bei 23 Prozent der Patienten eine linksventrikuläre Dilatation und bei 42 Prozent eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden. Nur 16 Prozent der Untersuchten wiesen keine pathologischen Befunde auf. Diese kardiovaskulären Veränderungen stellen einen der Hauptgründe für die Mortalität bei chronischer Niereninsuffizienz dar (Moudgil und Bagga, 1999). Sie treten öfter in Erscheinung als Nierenversagen (National Kidney Foundation, 2002). Mindestens 50 Prozent der Dialyse-Patienten sterben infolge kardiovaskulärer Erscheinungen (Raine et al., 1992). Mit dem Abfall der GFR steigt das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und der damit verbundenen Mortalität (Go et al., 2004).

Eine gestörte Permeabilität der Gefäße führt zuweilen zu einer urämischen Serositis, die sich in Form einer Perikarditis, eines pleuralen Ergusses oder auch einer Aszites äußert. Hierbei kann die Perikarditis einen fibrinösen oder hämorrhagischen Charakter aufweisen und zu einer kardialen Tamponade führen (Goldman und Ausiello, 2004). Oft werden Kalzifikationsherde an den Herzklappen festgestellt.

Eine Blutungsneigung ist ebenfalls möglich und auf eine Störung der Thrombozyten und des Gerinnungsfaktor VIII zurückzuführen. Meist stellt sich eine Polyurie ein, da die Niere nicht mehr in der Lage ist, den Harn zu konzentrieren und das Wasser im Körper zurückzuhalten. Dies äußert sich auch in vermehrtem Harndrang in der Nacht. Im fortgeschrittenen Stadium kehrt sich dieses Phänomen ins Gegenteil: Die Niere kann toxische Stoffwechselprodukte und überflüssiges Wasser nicht mehr ausscheiden, und es kommt so zum Auftreten von Ödemen an Armen, Händen, Füßen und unter Umständen zu einem Lungenödem.

Häufig treten gastrointestinale Symptome wie Erbrechen, Gewichtsverlust und Nausea auf. Im Magen sind blutende Ulzera zu erkennen, die auch zum Entstehen einer Anämie beitragen. Hierbei ist der Verlust und Mangel von Eisen infolge der Ulzera und einer chronischen Hämodialyse von entscheidender Bedeutung (Moudgil und Bagga, 1999). Des Weiteren klagen viele Patienten über Kopf-

schmerzen. Häufig weisen sie starken Mundgeruch auf. Dieser entsteht infolge der steigenden Harnstoffkonzentration im Blut. Harnstoff wird über die Mundschleimhaut in den Speichel abgegeben, der von Bakterien zu Ammoniak zersetzt wird und Mundgeruch auslöst. Darüber hinaus sind häufig Juckreiz und eine gelbliche Pigmentation der Haut zu beobachten. Letzteres ist auf eine Einlagerung von Lipochrom und Carotinoiden in die Haut zurückzuführen. Proteinurie kann sich in einer Schaumbildung des Urins äußern.

Des Weiteren sind Insulinresistenz und Störungen im Glucose- und Fettstoffwechsel mögliche Symptome. Letzteres äußert sich in Form erhöhter Werte von Triglyceridreichen Lipoproteine LDL (low-density lipoprotein) und VLDL (very low-density lipoprotein) sowie verminderten Konzentrationen an HDL (high-density lipoprotein) (Monzani et al., 1996). Infolge von Hautveränderungen kommt es zu Juckreiz.

Bei einem Absinken der GFR unter 10 - 15 ml/min/1,73m² treten Symptome einer urämischen Enzephalopathie auf (Goldman und Ausiello, 2004), die Konzentrations-schwierigkeiten, Lethargie und Verwirrtheit bis hin zum Koma beinhalten. Ursachen für diese Erscheinungen sind in einer steigenden Konzentration von Urämietoxinen und vermutlich auch in der verminderten Sauerstoffversorgung des Gehirns infolge der Anämie zu suchen. Außerdem können neurologische Störungen im peripheren Nervensystem wie z.B. Gefühlsverlust, eine Verminderung des Tiefen-Beugesehen-Reflexes oder das Bild „rastloser Füße“ vorkommen (Goldman und Ausiello, 2004).

Auch im Bereich des Geschlechtsapparats bleibt das Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz nicht ohne Folgen. Die Konzentrationen an Testosteron, Östrogen und Progesteron sind verringert, während der LH- und FSH-Spiegel stagniert oder ansteigt. Dies äußert sich klinisch in einer verminderten Libido, sexuellen Dysfunktion und Unfruchtbarkeit (Chikotas et al., 2006).

Eine weitere wichtige Symptomatik im Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz ist der Krankheitskomplex der renalen Osteodystrophie. Dieser tritt bei fast jedem Patienten auf. Im folgenden Kapitel „Formen der renalen Osteodystrophie“ soll diese Erscheinung, ausgelöst durch die chronische Niereninsuffizienz, näher dargestellt werden.

2.2 Formen der renalen Osteodystrophie

Bei der renalen Osteodystrophie lassen sich grundsätzlich verschiedene Verlaufsformen voneinander unterscheiden: die high turnover- und low turnover-Osteopathie. Des Weiteren kann auch eine Mischform aus beiden Erscheinungen vorhanden sein.

In den meisten Studien wurden Patienten, die bereits unter Dialyse standen, untersucht. Nur in sehr wenigen Forschungsarbeiten sind auch pathologische Veränderungen der Patienten erfasst, die noch keine Dialyse erhielten. Bei dieser Personengruppe ist es schwieriger, die an einer renalen Osteodystrophie Erkrankten zu erkennen.

Im folgenden Kapitel soll diese sehr vielschichtige Erkrankung näher erörtert werden.

2.2.1 High turnover-Osteopathie

Die high turnover-Osteopathie findet ihren Ursprung in der Pathogenese eines sekundären Hyperparathyreoidismus. In den folgenden Kapiteln wird zunächst die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus beschrieben, um die Beeinflussung des Knochens und so das Bild der high turnover-Osteopathie besser zu verstehen.

2.2.1.1 Der sekundäre Hyperparathyreoidismus

Neben der renalen Anämie stellt der sekundäre Hyperparathyreoidismus eine wesentliche Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz dar. Häufig ist die Ursache eine lang andauernde Grunderkrankung oder Dialyse über mehrere Jahre. Hier sind mehr als ein Drittel der Patienten betroffen, die unter Hämodialysebehandlung stehen (De Vernejoul et al., 1981)

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus besteht in einer übermäßigen Produktion von PTH. Er entsteht infolge einer Hypocalcämie, eines Mangels an Vitamin D und einer Hyperphosphatämie. Jedoch wirken nicht alle drei Faktoren gleichzeitig am Beginn einer chronischen Niereninsuffizienz, da häufig zunächst kein verminderter Calciumspiegel oder ein Mangel an Vitamin D festzustellen ist. Dieses Phänomen lässt sich durch die Aktivierung der Calcium-PTH-Nebenschilddrüsen-Achse erklären. Durch einen tendenziellen Mangel an Calcitriol kommt es zu einer Hypocalcämie. Daraufhin wird vermehrt PTH sezerniert, was die Bildung von Calcitriol in der Niere anregt und zu einer kurzfristigen Calciummobilisation aus dem Knochen und einer gesteigerten Calciumresorption aus Darm und Niere führt. Mit fortschreitendem Untergang an Nierengewebe kann der Mangel an 1,25-Dihydroxycholecalciferol nicht mehr durch vermehrte Sekretion an PTH ausgeglichen werden.

Die verminderte Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hat mehrere Ursachen: Durch die fortschreitende Niereninsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der Filtration. Geringe Mengen an 25-Hydroxy-Vitamin D_3 gelangen in den proximalen Tubulus, und es kommt dadurch zu einer verringerten Bildung an aktivem Vitamin D_3 . Eine weitere Ursache ist die Absenz von Megalin, einem Rezeptor aus der Gruppe der LDL-Rezeptor-Familie, der für die Aufnahme von 25-Hydroxy-Vitamin D_3 aus dem proximalen Tubulus verantwortlich ist.

Meist handelt es sich bei chronisch niereninsuffizienten Menschen um ältere Patienten. Die in dieser Bevölkerungsgruppe häufig anzutreffende Gebrechlichkeit führt zu einer verminderten Sonnenlichtexposition, was einen Mangel an in der Haut gebildetem Vitamin D zur Folge hat. Darüber hinaus nimmt mit dem Alter auch die Synthesekapazität der Haut für Vitamin D ab. Ein weiterer Grund für einen Mangel an aktivem Vitamin D besteht in einem renalen Verlust infolge schwerer Proteinurie. Im Stadium der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz ist keine vermehrte Aktivität von α -Hydroxylase mehr erkennbar, da diese durch den Anstieg an Phosphat und durch die entstandene Azidose verhindert wird.

Durch den Mangel an aktivem Vitamin D und die dadurch verminderte Bindung von Calcitriol an Vitamin D-Rezeptoren (VDR) in der Nebenschilddrüse wird die Sekretion an PTH gefördert, und es kommt zu einer Verminderung an VDR. Mit dem Absinken

der GFR auf 20 bis 40 ml/min fällt der Calcitriolspiegel unter den Normalbereich (Fajtova et al., 1995). Infolge des Mangels an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sinken die Calciumresorption aus dem Darmtrakt und die Calcium-Mobilisation aus dem Knochen. Es entsteht tendenziell eine Hypocalcämie.

Der Anstieg des Phosphatspiegels führt direkt in der Nebenschilddrüse zu einem vermehrten Schutz der mRNA, die für die Synthese von PTH codiert: Es wird mehr PTH gebildet. In einem gesunden Organismus würde PTH über die Niere degradiert. Jedoch ist dies beim Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz nicht der Fall, und PTH kumuliert im Körper. PTH führt zu einer Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen und so zu einer Verschlechterung der Hyperphosphatämie. Jedoch kommt es infolge der chronischen Niereninsuffizienz auch zu einer Verminderung der PTH-Rezeptoren in verschiedenen Organen.

Zusätzlich trägt die Hyperphosphatämie zu einer noch stärkeren Senkung des Calciumspiegels bei, da beim Überschreiten der Löslichkeit für das Calcium-Phosphat-Produkt Calcium-Phosphat-Kristalle ausfallen. Diese verursachen eine Weichteilverkalkung besonders periartikulär, in den Gefäßen und an den Herzklappen. Die pathologischen Veränderungen setzen sich entweder aus amorphem Calcium oder Hydroxylapatit zusammen (Ferreira, 2006).

Ein Anstieg des Phosphatspiegels hat außerdem eine Hemmung der $1\text{-}\alpha\text{-Hydroxylase}$ zur Folge, was zu einer verminderten Bildung an aktivem Vitamin D führt. Neves et al. (2004) fanden heraus, dass eine myokardiale Hypertrophie, verschlechterte Nierenfunktion und ein entgegengesetzter Effekt im Knochen-Remodeling mit einer Hyperphosphatämie assoziiert sind und nicht durch eine Einstellung von PTH korrigiert werden können.

Eine weitere Erscheinung bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus nach einer langen Hämodialyseperiode stellt die Störung der Immunabwehr dar. Hierbei führt eine intrazelluläre Erhöhung der Calciumkonzentration zu einer verminderten Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten und so zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen (Vanholder et al., 1994).

Im Anfangsstadium der chronischen Niereninsuffizienz tritt, hervorgerufen durch die bereits beschriebenen Faktoren, eine glanduläre Hyperplasie der Epithelkörperchen auf. Dieses Wachstum lässt sich zuerst als diffuse, dann als noduläre Hyperplasie beschreiben, wobei letztere ein größeres Wachstumspotential als die diffuse Hyperplasie birgt (Tominaga et al., 1995). Infolge der pathologischen Faktoren haben sich die Kontrollmechanismen verselbstständigt, und es zeigt sich bei der nodulären Hyperplasie ein monoklonales aggressives Zellwachstum, während bei der diffusen Hyperplasie ein polyklonales Wachstum beobachtet werden kann.

Der Grund für das monoklonale Wachstum ist noch ungeklärt. Jedoch gibt es verschiedene Theorien: Hierzu zählen somatische Mutationen und eine verminderte Expression eines Zell-Zyklus-regulierenden Gens (Arnold et al., 1995; Kremer et al., 1989). Eine andere Hypothese stellt das Verlorengelangen eines Allels am Chromosom 11 dar (Falchetti et al., 1993). Auf diesem befindet sich ein Gen, das mit der primären Hyperplasie der Nebenschilddrüse in Verbindung gebracht wird.

Im Zusammenhang mit der Hyperplasie der Parathyreoidea untersuchten Tominaga et al. (1997) in einer pathologischen Studie das Gewicht verschiedener Nebenschilddrüsen. Hierbei stellten sie fest, dass bei allen Drüsen, die über 500 mg wogen, eine noduläre Hyperplasie vorhanden war. Dieses Gewicht entspricht einem Volumen von 300 mm^3 (Tominaga et al., 2006). Die Untersuchung des Volumens mit Hilfe von Ultraschall ist vor allem für das weitere Vorgehen in der Therapie von großem Nutzen. Im Ultraschall kann bei einem Durchmesser der Nebenschilddrüse von mehr als 1 cm von einer nodulären Hyperplasie ausgegangen werden (Fukagawa et al., 1994).

Es besteht nun ein tertiärer Hyperparathyreoidismus, der durch eine autonome Bildung von PTH gekennzeichnet ist. Hierbei lässt sich feststellen, dass bei Patienten unter Hämodialyse mit einem hartnäckigen sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus die Hyperplasie und die Drüsengröße mit der Resistenz gegen eine PTH-Suppression korrelieren (Indridason et al., 1996).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus bewirkt eine Synthesesteigerung des Zytokins TGF- α , was wiederum zur Hyperplasie beiträgt (Gogusev et al., 1996). Bei hyperplastischen Zellen der Nebenschilddrüse liegt der Grad der Calciumkonzentration, der die PTH-Sekretion hemmt, wesentlich höher als bei gesunden Nebenschilddrüsenzellen, da die Zahl der Calcium-Rezeptoren (CaR) im Nebenschilddrüsenengewebe vermindert ist. Besonders in Arealen der Parathyreoidea, die eine noduläre Hyperplasie aufweisen, sind weniger Vitamin D-Rezeptoren anzutreffen (Fukuda et al., 1993). Um das Zellwachstum einzudämmen, müssen die CaR und VDR stimuliert werden (Cozzolino et al., 2001).

Im frühen Stadium der Niereninsuffizienz ist es hierbei mit Vitamin D-Präparaten möglich, das durch Phosphat hervorgerufene Nebenschilddrüsen-Wachstum zu unterdrücken. Im weiteren Verlauf dieser Erkrankung bewirkt eine Therapie der pathognomischen Faktoren ab einem bestimmten Zeitpunkt keine Besserung der Symptome. Hierbei verhindern auch Urämietoxine die Einschleusung des Vitamin D-VDR-Komplexes in den Zellkern und dessen Interaktion mit dem Chromatin des Zellkerns (Patel et al., 1996). Einen Grund für diese Therapieresistenz stellt die Verminderung der Vitamin D- und Calcium-Rezeptoren auf den Nebenschilddrüsenzellen dar. Diese verminderte Expression von CaR wurde in den Nebenschilddrüsenzellen von Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus beobachtet (Gogusev et al., 1997).

Jedoch spielt, wie Ritter et al. (2001) in Versuchen mit Ratten feststellten, auch Phosphat eine entscheidende Rolle: Infolge der Verabreichung einer Diät mit vermindertem Phosphatgehalt an urämische Ratten wurden Calcium-Rezeptoren wieder vermehrt exprimiert, und das Wachstum der Nebenschilddrüse konnte aufgehalten werden.

Jüngere Patienten sind stärker prädisponiert, einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu entwickeln als ältere Menschen. Ist zu Beginn der Dialyse der PTH-Spiegel schon sehr hoch, kann es leichter zur Progression des Hyperparathyreoidismus kommen. Begünstigend auf die Entwicklung wirken außerdem eine hohe Phosphatzufuhr, eine unzureichende Vitamin D-Versorgung und evtl. Östradiolversorgung. In einer Studie stellten Lomonte et al. (2005) fest, dass bei Frauen

häufiger ein histologisch aggressiveres Bild des sekundären Hyperparathyreoidismus vorzufinden ist. Dies äußert sich in einem Umschwenken von einer diffusen zu einer nodulären Hyperplasie.

Oft lässt sich neben einer Vergrößerung der Nebenschilddrüse auch eine Hyperplasie der Thyroidea feststellen. So fanden Onoda et al. (2005) heraus, dass sich bei 30 Prozent der untersuchten Hämodialyse-Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus auch eine Vergrößerung der Schilddrüse zeigte. Bei 50 Prozent der Patienten waren adenomatöse Knoten festzustellen, die eine Vorstufe einer Krebserkrankung sein könnten. Hierdurch wird deutlich, dass auch eine Untersuchung der Schilddrüse in diesem Zusammenhang angezeigt ist.

Wichtig scheint ebenfalls die Tatsache, dass im Anfangsstadium der chronischen Niereninsuffizienz die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verhindern wäre, die Patienten jedoch zunächst oft falsch behandelt werden und erst im fortgeschrittenen Stadium mit Knochenschäden einem Nephrologen vorgestellt werden (Schömig, 2005).

2.2.1.2 Pathogenese der high turnover-Osteopathie

Die high turnover-Osteopathie, auch als Osteitis fibrosa bekannt, entsteht infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus.

Neben den im vorausgegangenen Kapitel beschriebenen Vorgängen spielt auch Osteoprotegerin, ein Abkömmling der TNF-Rezeptor-Familie, eine wichtige Rolle in der Knochenresorption. Osteoprotegerin wird in Niere, Lunge und Herz gebildet und bindet normalerweise den Osteoprotegerin-Liganden RANKL. Dadurch kann RANKL nicht an dem Osteoprotegerin-Ligand-Rezeptor RANK binden, und die Osteoklastogenese wird gestoppt (Hruska, 2000). So könnte die bei chronischer Niereninsuffizienz auftretende verminderte Osteoprotegerinbildung zu einer vermehrten Osteoklastogenese beitragen. Gegen die These spricht jedoch, dass sich Osteoprotegerin infolge einer chronischen Niereninsuffizienz anreichert (Kazama et al., 2002).

Auch Osteoblasten zeigen eine gesteigerte Aktivität. Es kommt zu einem vermehrten Knochenumbau (Remodeling). Die Osteoklasten setzen Calcium, Phosphat und Matrixabbauprodukte frei. Nach Erreichen einer bestimmten Konzentration dieser Mineralien und Abbauprodukte werden die Zellen in ihrer Aktivität gehemmt, und die Osteoklasten sterben ab. An den Stellen, an denen ein Knochenabbau stattgefunden hat, lagern sich Osteoblasten an, die nun versuchen, Knochen aufzubauen. Jedoch überwiegt dabei der Prozess des Knochenabbaus, da zwar genügend Osteoblastenvorläuferzellen gebildet werden, diese sich aber nicht alle zu reifen Zellen entwickeln. Des Weiteren ist eine Zunahme der Fibroblasten um die Spongiosaoberfläche im Knochenmark zu erkennen. Durch diese Zellen wird eine peritrabekuläre Fibrose verursacht (Hruska, 2000). Dieser Zustand erhöht die Aktivität der alkalischen Phosphatase und den Phosphatspiegel, vermindert jedoch den Calciumspiegel.

Infolge dieser Vorgänge entsteht unmineralisierte Knochenmatrix und die Struktur eines Geflechtknochens. Bei schwerer Verlaufsform bilden sich subchondrale Resorptionszonen, z.B. an der Symphyse oder den Iliosakralgelenken, die zu einer Pseudoerweiterung des Gelenks und zu starken Schmerzen führen (Horn, 2001).

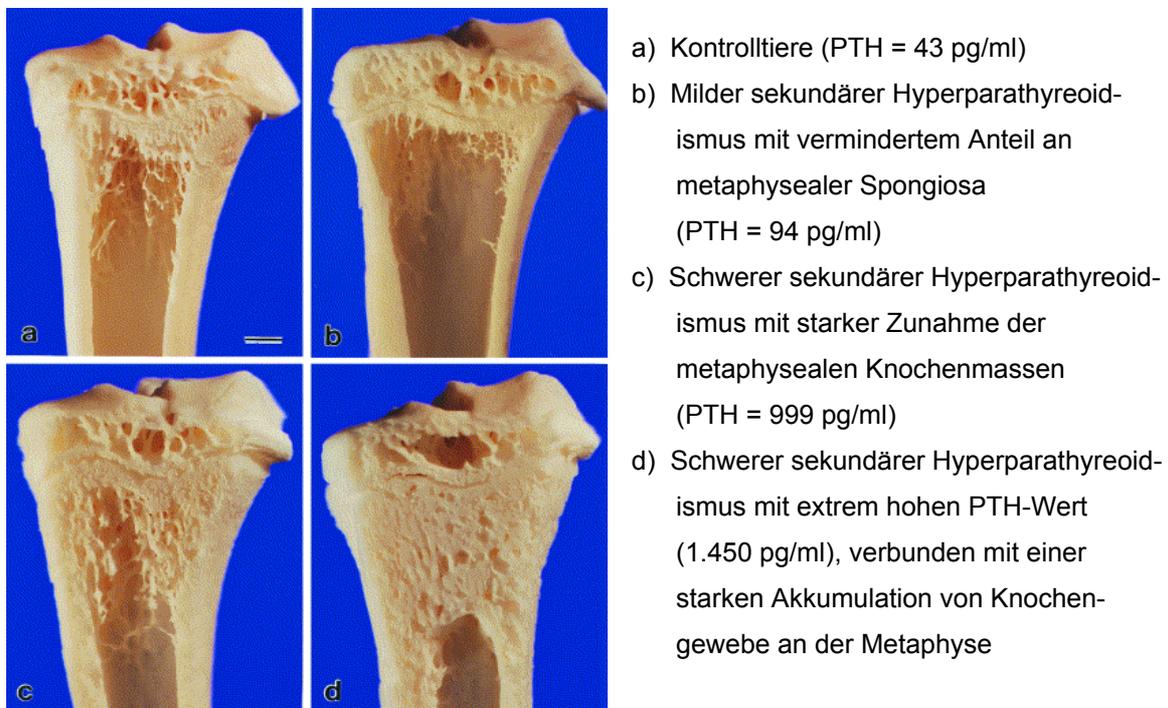


Abbildung 1: Proximale Abschnitte der Tibia von subtotal nephrektomierten Ratten mit steigendem Schweregrad des sekundären Hyperparathyreoidismus (nach Miller et al., 1998)

Brancaccio et al. (2003) stellten bei Hämodialyse-Patienten, die unter einem schweren sekundären Hyperparathyreoidismus litten, eine starke Verminderung der volumetrischen Knochendichte des trabekulären und kortikalen Anteils fest, gemessen mittels peripherer quantitativer Computertomographie. Die high turnover-Osteopathie tritt bei Hämodialyse-Patienten häufiger auf als bei Peritonealdialyse-Patienten (Sherrard et al., 1993).

2.2.2 Low turnover-Osteopathie

Die low turnover-Osteopathie lässt sich in zwei Formen unterteilen: die Osteomalazie und die adyname Knochenerkrankung (Locatelli et al., 2002). Generell wird bei einer low turnover-Osteopathie zwischen einer durch Aluminium und einer nicht durch Aluminium hervorgerufenen Form differenziert (Locatelli et al., 2002).

Insgesamt ist festzustellen, dass die Zahl der Patienten mit einer adynamen Knochenerkrankung stark zunimmt. Der Grund hierfür liegt in einem erhöhten Calciumspiegel, der vermutlich durch Verabreichung von Vitamin D-Analoga zur Therapie des Hyperparathyreoidismus, durch hohe Dosen von Calcium-haltigen Phosphatbindern und erhöhtem Calciumdialysat hervorgerufen wird. In einer Studie von Gal-Moscovici und Popovtzer (2005) wurde die Verteilung von low und high turnover-Osteopathie wie folgt beobachtet:

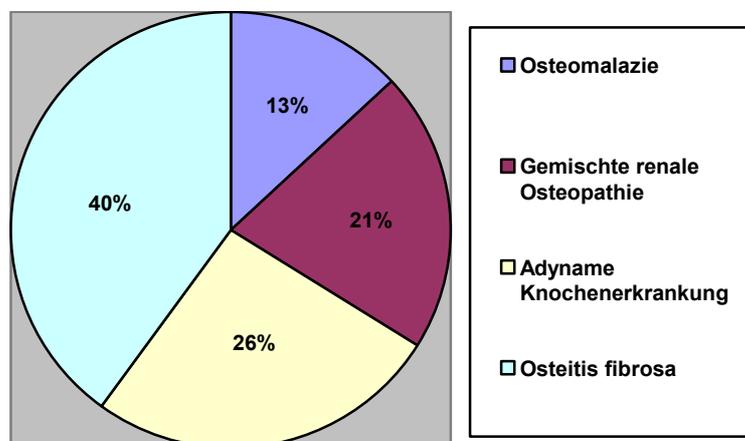


Abbildung 2: Auftreten verschiedener Formen der renalen Osteodystrophie
(nach Gal-Moscovici und Popovtzer, 2005)

Die low turnover-Osteopathie kann sich bei Dialyse-Patienten infolge einer Aluminiumüberladung durch Aluminium-haltiges Dialysatwasser oder der Einnahme von Aluminium-haltigen Phosphatbindern entwickeln. Dies tritt heute nur noch selten auf, da bei der Dialyse stark auf die Wasserqualität geachtet wird, Aluminium-haltige Phosphatbinder nur noch in sehr begrenztem Maße eingesetzt und Dialyse-Patienten regelmäßig auf Aluminiumakkumulation untersucht werden. Jedoch kommt es in Entwicklungsländern immer noch infolge der eingeschränkten medizinischen Möglichkeiten zu einer Aluminiumüberladung.

An der Nebenschilddrüse bewirkt Aluminium indirekt eine Erhöhung der Calciumkonzentration im Blut und direkt eine Hemmung der Sekretion von PTH. Am Knochen akkumuliert Aluminium an der Mineralisationszone und wirkt dort der Anlagerung von Calcium und so der Bildung von Hydroxyapatit entgegen. Darüber hinaus findet eine Unterdrückung der Aktivität der Osteoblasten und -klasten statt, und es kommt zu einer Verhinderung der Knochenzellformation. Infolge kann ein höherer Anteil an lamellärem und ein verminderter Anteil an geflochtenem Osteoid beobachtet werden (Faugere und Malluche, 1986). Gleichzeitig führt Aluminium zu einer Verschlechterung der Zellproliferation (Cannata Andía, 2000 a). Die Anreicherung von Aluminium im Knochen hält lange an, so dass es auch durch geringste Mengen zu einem kumulativen Effekt kommen kann. Aufgrund dieser Beobachtungen ist Aluminium als ein Knochentoxin einzustufen.

In der Anreicherung von Aluminium im Knochen spielt auch Calcitriol eine entscheidende Rolle. Hierbei wurde nachgewiesen, dass eine ausreichende Versorgung mit aktivem Vitamin D bei niereninsuffizienten Hunden eine Akkumulation dieses Metalls im Knochen verhindern kann (Malluche et al., 1987). Der Grund hierfür ist nicht bekannt. Eine Aluminiumüberladung äußert sich in einer Osteomalazie, einer adynamen Knochenerkrankung oder einem Mischtyp aus beiden (Goodman und Duarte, 1991; Rodriguez et al, 1990; D'Haese et al; 1987).

Ursachen für das Auftreten einer nicht Aluminium-induzierten low turnover-Osteopathie sind Diabetes mellitus, vermehrte Calciumverabreichung, Peritonealdialyse und hohes Alter (Malluche und Monier-Faugere, 1992; Pei et al., 1995). Es wird angenommen, dass infolge des Diabetes mellitus der Hypoparathyreoidismus

durch Gefäßveränderungen an der Nebenschilddrüse entsteht (Pabico et al., 1982). Zusätzlich spielen sicherlich auch die Hyperglycämie und der Insulinmangel eine Rolle in der Entstehung (Sugimoto et al., 1990). Bei Ratten, die unter Diabetes mellitus litten, konnte durch Insulinverabreichung eine Erhöhung von PTH im Blut und gleichzeitig eine Steigerung der Knochenbildungsrate erreicht werden (Hough et al., 1981).

Des Weiteren kann sich diese Form der renalen Osteodystrophie aus einer Hypercalcämie, einer Verabreichung von Calcitriol oder durch Einnahme von Calcium entwickeln (Sherrard et al., 1993). In der heutigen Zeit scheint dieser iatrogen hervorgerufene Hypoparathyreoidismus, sei es durch Calcitriol, Calcium-haltige Phosphatbinder oder Calcium selbst, einer der Hauptgründe für das vermehrte Auftreten der adynamen Knochenerkrankung zu sein. Zur Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus wird Calcitriol in hohen Dosen eingesetzt. Hierdurch kommt es zu einer starken Unterdrückung der Nebenschilddrüse und so zur Entstehung einer adynamen Knochenerkrankung. Außerdem besteht die Annahme, dass Calcitriol die Bildung von Osteoblasten eines bestimmten Phänotyps stimuliert, die zu einer Verhinderung der Zellproliferation und der Expression verschiedener Marker bestimmter Osteoblasten wie z.B. Osteocalcin, Osteonectin, Knochensialoprotein und der Matrixmineralisation führen (Hruska, 2000).

Eisenablagerungen können den gleichen toxischen Effekt wie Aluminium hervorrufen (Phelps et al., 1988). Andere pathogenetische Faktoren, die bei der Entstehung mitwirken, können niedrige Androgen-, Östrogen- und Schilddrüsenhormonspiegel sein. Jedoch sind sie von untergeordneter Wichtigkeit. Auch eine postmenopausale Osteoporose kann zum Krankheitsbild beitragen.

Bei Patienten mit einer Nierentransplantation, die mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt werden, steigt das Risiko einer low turnover-Osteopathie (Cannata Andía, 2000 a). Häufig tritt auch infolge einer Parathyreoid-ektomie diese Form der renalen Osteodystrophie auf. Auch ein idiopathischer Hypoparathyreoidismus, aus dem sich eine adynamie Knochenerkrankung entwickeln kann, ist möglich.

London et al. (2004) untersuchten den Zusammenhang des Vorliegens von arteriellen Kalzifikationsherden und der Knochenhistologie. Hierbei konnten bei Patienten mit Kalzifikationserscheinungen niedrige PTH-Werte, eine verminderte Anzahl an Osteoblasten und Osteoklasten, ein verringerter Knochen turnover und häufig auch eine Aluminiumüberladung festgestellt werden. Hieraus ist zu schließen, dass bei einer low turnover-Osteopathie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von extraskelettalen Kalzifikationsherden besteht.

Das histopathologische Bild der adynamen Knochenerkrankung ist durch eine abgesenkte Zellaktivität gekennzeichnet, was sich auch in einer verminderten Zahl an Osteoklasten und -blasten widerspiegelt.

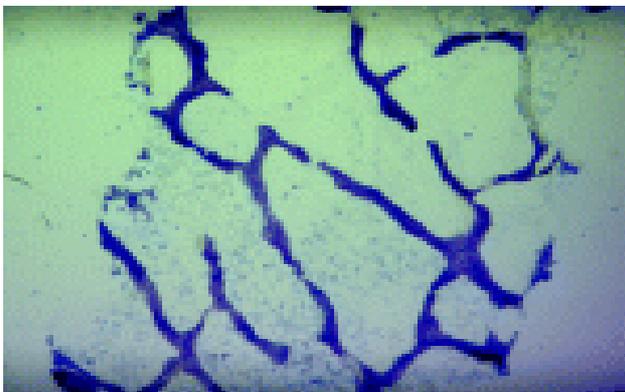


Abbildung 3: Adyname Knochenerkrankung

charakterisiert durch eine verminderte Zahl oder Absenz von aktivierten Osteoblasten und -klasten mit einem normalen oder verminderten Gehalt an Osteoid
(nach Ferreira, 2006)

Infolge des verminderten Knochen turnovers können im Alltag auftretende Mikro-läsionen am Knochen nicht mehr korrigiert werden, und das Risiko von Frakturen ist erhöht. Bei der adynamen Knochenerkrankung ist eine Verminderung der Osteoid-bildung mit einer proportionalen Reduktion der Knochen mineralisation zu erkennen (Cannata-Andía, 2000 a). Hierdurch ist das Knochen volumen stark vermindert. Die Inzidenz der adynamen Knochenerkrankung hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen, was mit dem hohen Alter der Patienten, einem vermehrten Auftreten an Diabetes mellitus und einer Abwandlung der Therapie in Zusammenhang gebracht wird.

Labordiagnostisch bewegen sich die Werte der alkalischen Phosphatase im Normbereich oder sind leicht erniedrigt. Bei den meisten Patienten mit einer adynamen Knochenerkrankung befindet sich der PTH-Spiegel im erniedrigten Bereich (unter 100 pg/ml). Selten gibt es auch Fälle, bei denen der PTH-Wert zwischen 100 und 300 pg/ml liegt und eine adynamie Knochenerkrankung besteht. Jedoch ist der Calciumspiegel im Blut hoch normal bis erhöht. Oft tritt nach Verabreichung kleinster Mengen Calciumcarbonat schon eine Hypercalcämie auf (Dimkovic und Oreopoulos, 2001). Die Knochendichte kann normal oder reduziert sein (Hruska, 2000).

Die adynamie Knochenerkrankung tritt häufiger bei Patienten mit Peritonealdialyse als mit Hämodialyse auf (Sherrard et al., 1993). Ein Grund hierfür liegt vermutlich in dem konstant aufrechterhaltenen höheren Calciumstatus infolge der Peritonealdialyse. Hierdurch kommt es zu einer starken Unterdrückung der PTH-Sekretion.

Osteomalazie zeigt sich in einem erhöhten Osteoidvolumen mit gestörter Mineralisation. Es entsteht unmineralisierter trabekulärer Knochen.

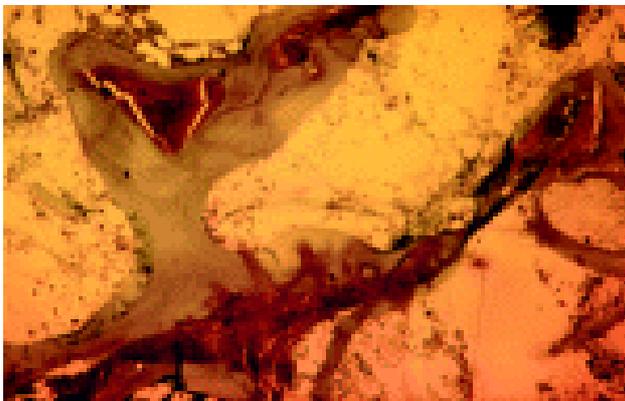


Abbildung 4: Osteomalazie

charakterisiert durch eine vergrößerte Osteoidoberfläche und ein erhöhtes Osteoidvolumen (nach Ferreira, 2006)

Im Gegensatz zur adynamen Knochenerkrankung ist jedoch die Kollagensynthese nicht gestört. Der Knochen turnover ist vermindert, was sich in einer verminderten Zahl oder Abwesenheit an Osteoblasten und -klasten widerspiegelt. Diese Erscheinung kommt infolge einer Schwermetalleinlagerung in den Knochen oder eines extremen Mangels an Calcitriol zustande.

Da eine Aluminiumüberladung heute jedoch nur noch sehr selten auftritt, ist die Osteomalazie ein immer weniger anzutreffendes Krankheitsbild der renalen Osteodystrophie (Sherrard et al., 1993). Häufig wird diese Form bei urämischen Patienten mit einer metabolischen Azidose gesehen. Hierbei wird vermutet, dass sich die Störung des Säure-Base-Haushalts direkt auf die Osteoblasten auswirkt (Krieger et al., 1992). Des Weiteren könnte die metabolische Azidose auch direkt zu einer Störung der Kalzifizierung führen. Im Gegensatz hierzu scheint die adynamie Knochenerkrankung nicht mit einer metabolischen Azidose in Verbindung zu stehen, da bei den Betroffenen meist ein ausgeglichener Säure-Base-Haushalt besteht (Coen et al., 1995). Patienten mit Osteomalazie weisen meist normale bis subnormale PTH-Werte auf (Ohira et al., 1995).

Jedoch kann auch ein Mischtyp von low und high turnover-Osteopathie auftreten:

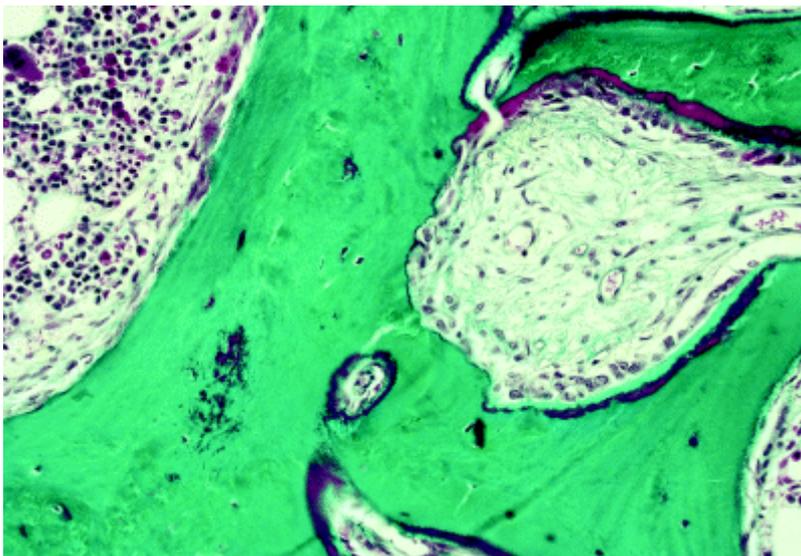


Abbildung 5: Mischtyp aus einer high und low turnover-Osteopathie

Histologische Anzeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer gestörten Mineralisation in Form einer Erhöhung der Osteoiddicke und einer Zunahme der Osteoidoberfläche, teilweise bedeckt mit Osteoblasten und Resorptionszonen mit Osteoklasten und einer peritrabekulären Fibrose (Probe aus dem Os ilium) (nach Schwarz et al, 2006)

Meistens zeigt dieser sich in Form einer Osteomalazie in Kombination mit einer Osteitis fibrosa. Hierbei ist der PTH-Spiegel oft leicht erhöht (Ohira et al., 1995).

In einer Studie von Spasovski et al. (2003) wurde das Auftreten der verschiedenen Typen der renalen Osteodystrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht, die noch nicht unter Dialyse standen. Hierbei stellte sich heraus, dass 23 Prozent der Patienten an einer adynamen Knochenerkrankung litten, gefolgt von der Osteomalazie (12 Prozent) und dem sekundären Hyperparathyreoidismus (9 Prozent). Der gemischte Typ der renalen Osteodystrophie trat bei 18 Prozent der Patienten auf. 38 Prozent zeigten keine pathologischen Veränderungen am Knochen. Zu beobachten war, dass die adynamische Knochenerkrankung häufiger bei männlichen Patienten und in Verbindung mit Diabetes auftrat, während die Osteomalazie vor allem bei älteren Menschen (>58 Jahre) zu entdecken war.

2.2.3 Klinik der renalen Osteodystrophie

Meist sind die Symptome der renalen Osteodystrophie sehr unspezifisch. Bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate um die Hälfte des Normalwertes lassen sich bei 50 Prozent der Patienten bereits histologische Veränderungen am Knochen nachweisen (Hutchison et al., 1993).

Bei Dialyse-Patienten ist das Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden, 4,4-mal so hoch wie bei gesunden Menschen (Alem et al., 2000). Hierbei besteht eine Prävalenz von 21 Prozent, eine Wirbelfraktur zu erleiden (Sprague und Josephson, 2004). Häufig treten Skelettschmerzen und Frakturen auf. Jedoch entspringen auch aus dem Bereich der Gelenke Schmerzen, deren Ursache in den Calciumphosphat-Ablagerungen im periartikulären Gewebe liegt. Die am meisten betroffenen Gelenke sind Schulter- und Hüftgelenk. Die Inzidenz steigt mit Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts und mit der Länge der Dialyse. Diese Symptome sind sowohl bei einer low als auch bei einer high turnover-Osteopathie vertreten. Für diese Calcium-Phosphat-Ablagerungen ist im ersten Fall der erhöhte Phosphatspiegel und im letzteren die erhöhte Calciumkonzentration verantwortlich (Jehle und Deuber, 2001).

Knochendeformationen werden häufig infolge einer Osteomalazie beobachtet. Bei Kindern, die sich noch in der Wachstumsphase befinden, wird ein der Rachitis sehr ähnliches Bild beschrieben (Schömig, 2005).

Infolge von Wirbelkörperfrakturen kann es zu Skelettdeformationen kommen. Braune Tumoren, die aus unmineralisiertem Osteoid mit Riesenzellen bestehen, treten möglicherweise im Bereich des Schädelknochens infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf. Diese klinische Erscheinung liegt jedoch auch bei einem primären Hyperparathyreoidismus vor und kann so unter Umständen zu einer Fehldiagnose führen.

Weitere Manifestationen sind gelenknahe zystische Aufhellungen im Knochen, die nach mehreren Jahren in Dialysebehandlung auftreten (Jehle und Deuber, 2001). Diese führen zu starken periartikulären Belastungsschmerzen und sind Prädispositionsstellen für eine Fraktur. Der Ursprung dieses Symptoms liegt vermutlich in der Ablagerung von β_2 -Mikroglobulin, einem Zytokin. β_2 -Mikroglobulin ist ein Bestandteil des Major-Histokompatibilitätskomplexes, der vor allem in B- und T-Lymphozyten gebildet wird. Die Elimination dieses Proteins erfolgt hauptsächlich renal. Hierbei wird es glomerulär filtriert, danach in den Tubuluszellen resorbiert und von Proteasen abgebaut. Dadurch ist im Urin von nierengesunden Menschen kaum intaktes β_2 -Mikroglobulin nachzuweisen. Bei nierengeschädigten Patienten ist die Bildung dieses Proteins durch entzündliche Vorgänge im Körper erhöht und gleichzeitig die Ausscheidung verringert (Chanard et al., 1993). Die β_2 -Mikroglobuline lagern sich vermehrt in Knochen, Gelenken und Sehnen ab und sind unter anderem Ursache für die dialyseassoziierte Amyloidose (Jehle und Deuber, 2001). Häufig ist hierbei das Schultergelenk betroffen. Im Bereich des Handgelenks können diese Ablagerungen zum Karpaltunnelsyndrom und zu Schmerzen in der Hand führen.

Des Weiteren führen Ablagerungen von Calciumphosphat auch zu Verkalkungen an den Herzklappen, Koronargefäßen und der Media der Arterien (Hampl et al., 1999). Hierbei fanden Gèrhard et al. (2004) heraus, dass das Vorkommen von arteriellen Verkalkungsherden bei Patienten, die sich im Terminalstadium einer chronischen Niereninsuffizienz befinden, mit dem Auftreten einer verminderten Knochenaktivität und der adynamen Knochenerkrankung assoziiert werden kann.



Abbildung 6: Metastatische Kalzifikation im Bereich der Arterien des Fußes

(nach Adams, 2002)

Besonders häufig ließen sich bei diesen Untersuchungen eine verringerte Nebenschilddrüsenaktivität, deren Ursprung teilweise in einer Parathyreoidektomie lag, ein erhöhtes Alter, eine Aluminiumüberladung und hohe Dosen an Calcium, die durch Calcium-haltige Phosphatbinder verabreicht wurden, mit den Kalzifikationsherden in Verbindung bringen. Hierbei spielt jedoch nicht nur die passive Ausfällung von Calciumphosphat durch Absättigung eine Rolle, sondern auch aktive Vorgänge wie z.B. gewebespezifische zelluläre Mechanismen, Entzündungen, Fettstoffwechsel, Rauchen und genetische Faktoren (Gèrhard et al., 2004). Bei 36 Prozent der Patienten, die schon lange Zeit mit Dialyse behandelt wurden, konnten in einer Post-mortem-Studie von Kuzela et al. (1977) schwere viszerale Kalzifizierungsherde festgestellt werden.

Bei den vaskulären Verkalkungen sind zwei verschiedene Formen zu unterscheiden: Im ersteren Fall treten die Kalzifizierungsherde in der Intima der Gefäßwand als Plaques auf (Plaquerverkalkung). Die zweite Variante zeigt sich in Verkalkungsherden der Media und führt so zu einer Steifheit der Gefäßwand. Dadurch kommt es zu einer beschleunigten Übertragung der Pulswelle und so zu einer schnelleren Rückreflexion zum Herzen bevor die Phase der Diastole erreicht ist. Dadurch ist bei Patienten mit renaler Osteodystrophie häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie zu erkennen, die einen der Hauptgründe für die kardiale Mortalität darstellt (Hörl, 2004). Tatsache ist, dass das Auftreten von Kalzifizierungsherden im Bereich des kardiovaskulären Systems zu einer starken Erhöhung der Mortalitätsrate bei Dialyse-Patienten führt (Goodman et al., 2000).

Die Entstehung dieser vaskulären Veränderungen steht hierbei in einem direkten Zusammenhang mit dem erhöhten Calcium-Phosphat-Produkt und PTH, einer Hyperphosphatämie und einer erhöhten Calciumzufuhr, teilweise mittels Calciumreicher Phosphatbinder. Jedoch stellte Cunningham 2005 fest, dass jegliche extremen Werte von PTH (zu tief als auch zu hoch) mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert werden können.

Zur Erfassung des Risikos von vaskulären Kalzifikationsherden wird der coronary artery calcification score (CACS) verwendet. Dieser Wert ist bei Patienten, die unter Hämodialyse stehen, wesentlich höher als bei Patienten ohne diese Behandlung. Des Weiteren steigt CACS mit Zunahme des Alters, des Calcium-Phosphor-Produkts, des systolischen Blutdrucks und des PTH-Spiegels (Tsuruta et al., 2005).

Infolge der Kalkablagerung in der Konjunktiva und der Kornea kommt es zur Erscheinung des „Red eye Syndrome“ (Horn, 2001). Muskelschmerzen werden durch Myopathien hervorgerufen. Infolge der Hyperkalzämie sind Juckreiz, kutane und konjunktivale Kalzifikationen, Pseudogicht und akute Periarthritis zu beobachten.

Durch den Anstieg an PTH kommt es zu Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, pulmonalen Kalzifikationen, pulmonaler Hypertension, rechtsventrikulärer Hypertrophie, Kalziphylaxie, Hyperlipidämie, Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, Impotenz, hämatologischen immunologischen Abnormalitäten sowie Störungen des Nervensystems (Jehle et al., 1998). Hierbei ist die Kalziphylaxie eines der Symptome mit der höchsten Mortalitätsrate. Sie zeigt sich in der Bildung subkutaner Knoten, die mit einer Hautnekrose und einer Verkalkung kleiner Gefäße einhergehen. Diese Umfangsvermehrungen ulzerieren und sind sehr schmerzhaft. Zu den betroffenen Hautarealen zählen Brust, Abdomen, Oberschenkel und teilweise auch Akren.

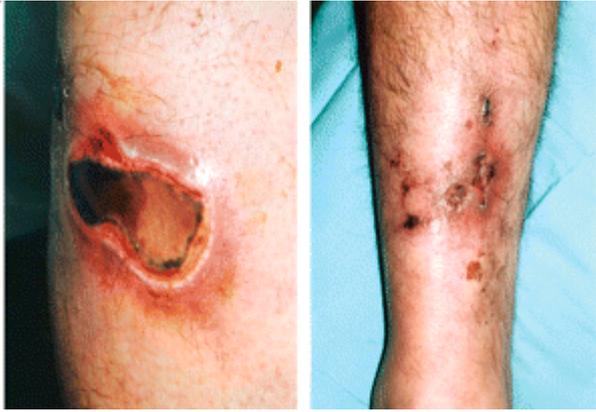


Abbildung 7: Ulzerierende Veränderungen hervorgerufen durch Kalziphylaxie
(nach Velasco et al., 2006)

Jedoch können auch periartikulär oder visceral Veränderungen auftreten. Kalziphylaxie ist fast ausschließlich bei niereninsuffizienten Patienten zu beobachten. Meist sind Dialyse-Patienten betroffen (Velasco et al., 2006). Das Risiko dieses Erscheinungsbildes steigt mit Auftreten eines Hyperparathyreoidismus, mit erhöhtem Calcium-Phosphat-Produkt und Phosphatspiegel (Mazhar et al., 2001). Ihm muss mit einer notfallmäßigen Parathyreoidektomie entgegnet werden.

Infolge der Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Ausscheidung an Kationen und dadurch zu einer metabolischen Azidose. Diese Veränderungen im Säure-Base-Haushalt wirken sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus. Es kommt zu einem Verbrauch von osseärem Bikarbonatpuffer und zur Herauslösung von Calcium aus dem Knochen (Bushinsky et al., 1993). Die Osteoklastenaktivität wird gesteigert, während die Osteoblastenaktivität absinkt.

Cannata-Andía (2000 b) bemerkt, dass die meisten Patienten mit low turnover-Osteopathie keine Symptome zeigen. Klinisch sind sie zunächst unauffällig, jedoch treten im fortgeschrittenen Stadium häufig Knochenschmerzen, Hypercalcämie und Frakturen auf, die mit Aluminiumablagerungen auf der Knochenoberfläche korrelieren. Atsumi et al. (1999) fanden heraus, dass die Prävalenz einer Wirbelfraktur beim Vorliegen einer renalen Osteodystrophie mit geringer PTH-Konzentration steigt, also das Frakturrisiko bei einer adynamen Knochenerkrankung größer ist. Auch die Gefahr extraosseärer Kalzifikationsherde ist bei low turnover-Patienten höher, da sie Schwierigkeiten haben, den Calciumspiegel zu regulieren (Cannata-Andía, 1998).

2.2.4 Diagnose der renalen Osteodystrophie

In der Diagnostik hinsichtlich einer renalen Osteodystrophie können nach der Untersuchung gegebenenfalls fünf verschiedene Ergebnisse vorliegen: Osteitis fibrosa, adyname Knochenerkrankung, Osteomalazie, ein Mischtyp aus low und high turnover-Osteopathie oder das Bild eines gesunden Skelettsystems. Durch die verschiedenen Möglichkeiten der Diagnostik, welche im folgenden Kapitel beleuchtet werden, gilt es, eine fundierte Aussage über den Zustand des Patienten zu treffen.

2.2.4.1 Histologische und histomorphometrische Untersuchungen

Die wichtigste Diagnosemöglichkeit im Bereich der renalen Osteodystrophie stellt die Knochenbiopsie dar. Sie ist das einzige Mittel, mit dem eine renale Osteodystrophie sicher festgestellt werden kann. Besonders vor einer in Erwägung gezogenen Parathyreoidektomie, einer Aluminiumelimination oder bei unklarem Krankheitsbild sollte das Knochengewebe untersucht werden. Schon bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate um die Hälfte sind bei 50 Prozent der Patienten knochenhistologische Veränderungen zu erkennen (Gomes et al., 2005). Diese zeigen sich Jahre, bevor die ersten Symptome auftreten (Hamdy et al., 1995).

Die Probe wird unter Lokalanästhesie entnommen. Die Biopsiestelle befindet sich 2 cm kaudal von der kranialen Kante und 2 cm dorsal von der ventralen Kante des Os ilium entfernt. Komplikationen nach einer Probennahme treten nur sehr selten auf, jedoch stellt diese Untersuchung ein invasives, auch mit Schmerzen verbundenes Vorgehen dar und ist kosten- und zeitaufwendig.

Die weitere Vorgehensweise kann sich verschieden gestalten. Zur Verdeutlichung soll nur eine Möglichkeit dargestellt werden, wie sie in einer Untersuchung von Bervoets et al. (2003) durchgeführt wurde: Nach der Entnahme ist die Probe in zwei Teile zu schneiden. Einer davon wird in Burkhardt-Lösung 24 Stunden fixiert, anschließend in 96-prozentigen Ethanol verbracht und bis zur histomorpha-

metrischen Untersuchung bei 4°C gelagert. Der zweite Anteil der Probe wird direkt nach der Entnahme gewogen und auf das Volumen untersucht.

Die histologische Untersuchung stellt jedoch nur eine Momentaufnahme des Knochens dar. Dieser Nachteil kann mit Hilfe der histomorphometrischen Untersuchung umgangen werden, da hier neuer Knochen durch Tetracyclinbanden markiert wird und die Untersuchung in festen zeitlichen Abständen wiederholt wird. Hierdurch entsteht ein dynamisches Bild des Knochens. Nach Verabreichung des Antibiotikums über zwei Tage folgt eine Pause von 8 - 15 Tagen, woraufhin Tetracyclin nochmals 5 Tage eingenommen wird. Nach 5 - 6 Tagen erfolgt die Knochenbiopsie (Trueba et al., 2003), z.B. durch eine Bordier-Meunier-Nadel mit einem Durchmesser von 5 mm (Spasovski et al., 2003). Das Biopat wird nach der Fixierung in Alkohol in Methyl-Methacrylat eingebettet und in 10 µm dicke Scheiben geschnitten. Anhand des Abstandes der Tetracyclinbanden kann auf die Knochenbildungs- und die Mineralisationsrate sowie den Abbau in der Mineralisationszone geschlossen werden. Letztere errechnet sich aus dem Abstand der zwei Tetracyclinbanden, dividiert durch die Zeitspanne, in der diese beiden Banden entstanden sind (Faugere und Malluche, 1983). Mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops werden die Tetracyclinablagerungen sichtbar.

Des Weiteren werden im Rahmen der histomorphometrischen Untersuchungen Schnitte in einer Schichtdicke von 5 µm angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt. Um eine Aluminiumeinlagerung in den Knochen nachzuweisen, kommt Aurintricarboxylsäure (Aluminon) zum Einsatz (Lobão et al., 2004). Bei einer durch Aluminium ausgelösten Osteodystrophie (Osteomalazie oder adynamie Knochenerkrankung) beträgt der Anteil an angefärbtem Aluminium bezogen auf die Knochenoberfläche mehr als 25 Prozent (Pei et al., 1995).

Eine Osteitis fibrosa zeigt sich in einer verstärkten Knochenbildungsrate (bone formation rate, BFR) und einer Vergrößerung der trabekulären Oberfläche des Knochens (Bervoets et al., 2003). Weiterhin ist die Zahl an Osteoklasten und -blasten stark erhöht. Die Tetracyclinbanden weisen eine sehr starke Ausdehnung auf und bedecken den größten Anteil der Trabekeloberfläche, hauptsächlich in Form des Double type (Ferreira, 2006). Eine geringe Knochenbildungsrate und eine Vermin-

derung der Remodeling-Zonen am Knochen lassen auf eine adyname Knochen-erkrankung schließen (Ferreira und Drüeke, 2000).

Bei Vorliegen einer Osteomalazie besteht keine Fibrose, und die Knochen-bildungsrate entspricht der adynamen Knochen-erkrankung (Bervoets et al., 2003). Der Mischtyp setzt sich aus den Erscheinungen eines sekundären Hyperpara-thyreoidismus und einer starken Zunahme des Osteoidvolumens zusammen.

2.2.4.2 Symptome

Ein weiterer wichtiger diagnostischer Anhaltspunkt sind die klinischen Symptome. Allerdings treten diese meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und nicht vor Beginn der Dialysepflicht auf. Mit Hilfe der klinischen Symptome können nicht die verschiedenen Formen der renalen Osteodystrophie unterschieden werden.

2.2.4.3 Röntgenologische Untersuchung und Messung des Knochenmineralgehalts sowie der Knochendichte

Radiologisch sind infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus Zeichen einer Knochenresorption zu erkennen. Jedoch ist es nicht möglich, verschiedene Formen der renalen Osteodystrophie anhand der Standard-Radiologie zu unterscheiden (Rix et al., 1999). Des Weiteren sind radiologisch Zeichen dieser Erkrankung erst fest-zustellen, wenn bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht ist. Bei schweren Formen der high turnover-Osteopathie entstehen subperiostale Resorptionszonen, extraosseale Kalzifikationsherde und Osteoklastome. Charakteristisch sind außer-dem subperiostale Erosionen an den Phalangen, die anhand von Radiographien der Hände diagnostiziert werden (Rostand und Druke, 1999).

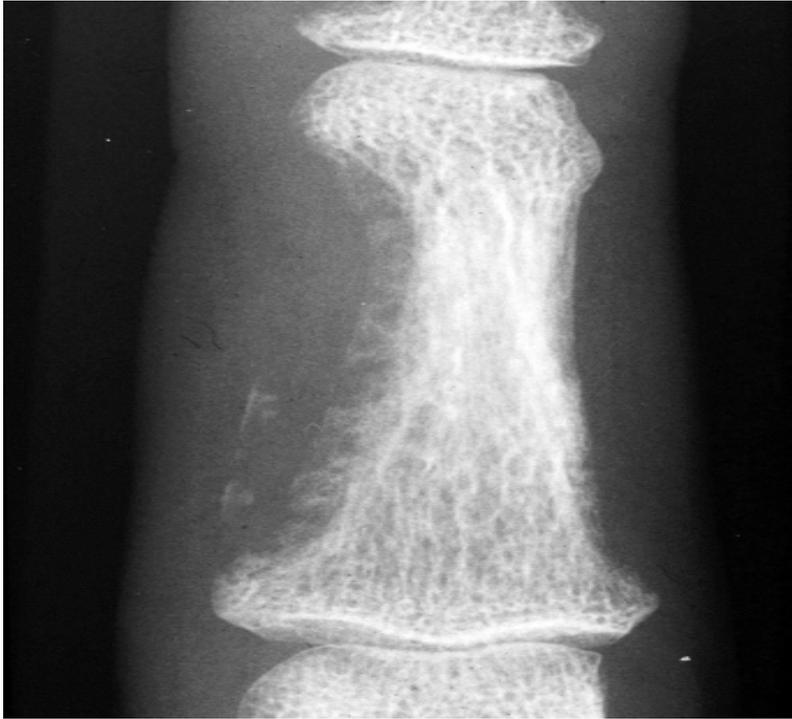


Abbildung 8: Subperiostale Erosionen am radialen Rand der mittleren Phalanx infolge eines Hyperparathyreoidismus (nach Adams, 2002)

Durch die radiologischen Aufnahmen der Hände kann die Entwicklung des Knochenverlustes beobachtet werden (Jensen und Kliger, 1977). Am Beckenknochen tritt bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium des sekundären Hyperparathyreoidismus im Bereich des Schambeins und der Symphysenfuge eine Osteolyse auf, die radiologisch festgehalten werden kann.

Im Bereich der Wirbelsäule findet man infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus häufig eine charakteristische Dreischichtung der Wirbelkörper mit grund- und deckplattennahen Verdichtungen („rugged jersey spine“). Darüber hinaus ist eine Verdünnung der Kortex der langen Knochen zu beobachten. Die Osteosklerose zeigt sich in Form einer Zunahme der Spongiosatrabekel-Dicke und -Anzahl.

Häufig ist bei röntgenologischen Aufnahmen der Wirbelsäule eine Verkalkung der Aorta festzustellen, die als Transmineralisation bezeichnet wird. Diese Mineralisationsherde treten jedoch auch an anderen Gefäßen sowie an den Herzklappen auf. Zur Identifikation einer Verkalkung der Gefäße eignet sich wiederum eine röntgenologische Aufnahme der Hände (Rostand und Druke, 1999).

Klinisch zeigt sich eine Osteomalazie durch das Auftreten von Looserzonen, die röntgenologisch als Aufhellungsstreifen im Bereich der Rippen, der Unterarmknochen, des Beckens, des Oberschenkelknochens und von Fibula und Tibia zu erkennen sind (Schömig, 2005).



Abbildung 9: Osteomalazie in Form einer Aufhellung am Oberschenkelhalsknochen (Looserzone) (nach Adams, 2002)

Jedoch stellt die röntgenologische Untersuchung nur einen Anhaltspunkt für den Verdacht einer renalen Osteodystrophie dar, während die Knochenbiopsie immer noch das Mittel der Wahl zur Diagnosefindung ist.

Die osteodensitometrische Messung mit Hilfe von DEXA (Dual-Energy-X-Ray Absorptiometry), SPA (Single-Photon-Absorptiometry) oder DPA (Dual-Photon-Absorptiometry) ist eine Möglichkeit, den Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC) und den Mineralgehalt in Gramm pro Quadratzentimeter (bone mineral density, BMD) zu erfassen. Hierbei ist DEXA das in der Klinik am häufigsten angewandte Verfahren, eine quantitative digitale Radiographie zur Ermittlung der

BMD. Mit Hilfe einer Röntgenröhre werden Photonenstrahlen ausgesendet, die sich beim Durchdringen des Gewebes abschwächen. Die Messung der Knochendichte erfolgt integral (Masse pro Fläche in cm^2) im Lendenwirbelbereich L2 bis L4 und am Femurhalskopf (Lobão et al., 2004). Hierbei entsteht nur eine geringe Strahlenbelastung. Nachteilig bei dieser Messung bleibt, dass Architektur und Qualität des Knochens nicht erfasst werden (Glüer et al., 1997). Es ist nicht möglich, die Kortikalis von der Spongiosa abzugrenzen. Bei Patienten mit Weichteilverkalkungen kommt es zu einer inkorrekt hohen Messung des Knochenmineralgehalts, da durch die Kalzifikationsherde der BMC fälschlicherweise höher scheint als in Wirklichkeit. Eine einmalige Messung ist somit nicht beurteilbar.

Des Weiteren führt die Messung der Knochendichte nicht zur Diagnose der renalen Osteodystrophie, sondern ermöglicht lediglich eine Aussage über den Schweregrad der vorliegenden renalen Osteodystrophie.

2.2.4.4 Computertomographie und Szintigraphie

Ein anderes bildgebendes Verfahren ist die quantitative Computertomographie (QCT), mit der im Gegensatz zu SPA, DPA oder DEXA die wahre Knochendichte der kortikalen und trabekulären Volumen-Anteile des Knochens festgestellt werden kann (Brancaccio et al, 2003). Während QCT die Knochendichte der Wirbelsäule und des Oberschenkelhalses darstellt, wird bei der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) die Knochendichte von Radius und Ulna bestimmt. Im Gegensatz zu DEXA erfolgt die Messung tomographisch (Masse pro Volumen in cm^3) und ergibt so ein Schichtbild des Knochens. Hierbei können die einzelnen Schichten in verschiedenen Projektionen erfasst werden. Diese dreidimensionalen Bilder lassen eine hervorragende Interpretation der Knochenstruktur zu. Nachteil der Computertomographie ist die höhere Strahlenbelastung. pQCT könnte in Zukunft Mittel der Wahl bei der Erfassung des Knochenstatus sein, wird bis jetzt aber nur selten durchgeführt.

Ein weiteres, viel versprechendes und nicht invasives Diagnostikum stellt die Doppel-Phasen-^{99m}Tc-Sestamibi Szintigraphie dar. Mit diesem Verfahren kann ektopisches Drüsengewebe im Mediastinum visualisiert werden (Ambrosoni et al., 2000).

2.2.4.5 Labordiagnostik

Im Gegensatz zu klinischen Veränderungen ist mittels Labordiagnostik bereits im Frühstadium eine Störung des Knochen-Remodeling zu erkennen.

Hierbei gibt es Marker, die eine Knochenresorption widerspiegeln wie z.B. Kollagen-Crosslinks und Crosslink-Telopeptide, während die knochenspezifische alkalische Phosphatase eher für Knochenaufbau spricht. Manche dieser Parameter korrelieren gut mit den histomorphometrischen Ergebnissen, jedoch haben sie nicht immer einen so hohen diagnostischen Wert, dass sie die knochenhistomorphometrische Untersuchung ersetzen könnten (Malluche und Faugere, 1990).

In diesem Kapitel werden verschiedene Parameter vorgestellt, die bei der Diagnose und Überwachung der renalen Osteodystrophie von Bedeutung sind. Zur Betrachtung kommen zunächst jene Marker, die mit einem Knochenaufbau einhergehen, danach solche, die für einen Knochenabbau oder generell für ein Knochen-Remodeling sprechen. Im Anschluss folgen Parameter, die nicht direkt mit Veränderungen am Knochen in Verbindung gebracht werden können, aber dennoch wichtig für die Diagnostik sind.

2.2.4.5.1 Marker des Knochenaufbaus

PICP / PINP

PICP ist ein Marker für den Knochenaufbau, da es ein Nebenprodukt der Kollagensynthese darstellt (Ferreira und Drüeke, 2000). Hierbei wird von Prokollagen ein C-terminales (PICP) und ein N-terminales Fragment (PINP) abgespalten und Kollagen Typ I in die Knochenmatrix eingebaut, während PICP im Blut zirkuliert (Schömig, 2005). PICP wird über die Leber abgebaut und kumuliert daher nicht bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz (Coen et al., 1992). Mit Hilfe von PINP lassen sich auch die Kollagensynthese und damit der Knochenaufbau abschätzen. Ob eine Korrelation zwischen PICP und den histomorphometrischen Ergebnissen besteht, ist noch zu diskutieren (Urenã et al, 1995; Mazzaferro et al., 1995).

Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase ist ein glycosiliertes Protein. Ihre Aktivität lässt sich in Form der verschiedenen Isoenzyme vor allem in der Leber und im Knochen nachweisen. Neben diesen Lokalisationen sind, wenn auch nur in geringem Maße, Aktivitäten der Isoenzyme im Darm, in Plazenta, Niere und Lunge festzustellen. Im Knochen wird dieses Protein (bone alkaline phosphatase, BAP) von Osteoblasten und deren Vorläuferzellen gebildet und trägt zur Knochenmineralisation bei (Ferreira und Drüeke, 2000). Hierbei führt es direkt zur Freisetzung von anorganischem Phosphat und indirekt zur Bildung von Hydroxyapatit-Kristallen. BAP kann so zur Ermittlung der Osteoblastenaktivität eingesetzt werden.

Zur Bestimmung dieses Parameters sind Serumproben nötig. Die Messung erfolgt mit Hilfe eines Immunoassays mit monoklonalen Antikörpern. BAP akkumuliert nicht infolge einer Niereninsuffizienz, sondern wird mit Hilfe der Leber abgebaut.

Bei Patienten mit einer high turnover-Osteopathie ist BAP stark erhöht (Urenã et al., 1996). Die knochenspezifische alkalische Phosphatase kann gut zur Überwachung der Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus verwendet werden. Hierbei lässt sich die Wirkung von Calcitriol durch das Absinken von BAP besser bestätigen als durch PTH (Urenã et al., 1997).

In einer Studie mit Präodialyse-Patienten von Bervoets et al. (2003) konnte beobachtet werden, dass ein niedriger BAP-Wert mit dem Vorliegen einer adynamen Knochenerkrankung korreliert. Nachteile bestehen in der Trägheit von BAP, da sich entscheidende Veränderungen meist erst nach drei Monaten einstellen sowie in der Kreuzreaktion von BAP mit der alkalischen Phosphatase anderer Organe im Immunoassay.

Osteocalcin

Osteocalcin ist ein Calcium-bindendes, von Vitamin K abhängiges Protein der Knochenmatrix, das von den Osteoblasten gebildet wird. Die Funktion dieses Proteins ist noch weitgehend ungeklärt. Jedoch stellt Osteocalcin keinen reinen Parameter für die Osteoblastenaktivität dar, da es auch beim Knochenabbau aus der Knochenmatrix freigesetzt wird. Im Serum zerfällt es schnell in aktive und inaktive Bestandteile, weshalb ältere Tests immer beide Bestandteile messen. Neuer entwickelte Testsysteme erfassen mittels RIA mit Hilfe monoklonaler Antikörper nur noch intaktes Osteocalcin (Garnero et al., 1992).

Infolge der Urämie akkumuliert Osteocalcin im Körper. Es korreliert fast so gut mit den histomorphometrischen Parametern wie BAP (Urenã et al., 1996). Bei Präodialyse-Patienten kann Osteocalcin gut für die Detektion einer adynamen Knochenerkrankung eingesetzt werden (Bervoets et al., 2003).

2.2.4.5.2 Marker des Knochenabbaus

Kollagen-Crosslinks

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) werden zur Bestimmung der Osteoklastenaktivität herangezogen. Sie dienen im Aufbau der Knochenmatrix als Verbindungsstücke zwischen den Kollagenketten und zählen deshalb auch zur Gruppe der „Crosslinks“. Infolge eines Knochenabbaus und damit auch des Kollagenabbaus von Kollagen Typ I und II werden diese zwei Peptide freigesetzt.

Pyridinolin ist sowohl im Knochen- als auch im Knorpelkollagen vorhanden. PYD und DPD weisen eine hohe Korrelation mit iPTH, Osteocalcin und BAP auf (Niwa et al., 1995) und sind geeignete Marker für Knochenresorption bei verschiedenen metabolischen Knochenerkrankungen (Ferreira und Drüeke, 2000). Hierfür werden sie vor allem in der Osteoporosediagnostik eingesetzt. Für die Überwachung der renalen Osteodystrophie bieten sich die Crosslinks jedoch weniger an, da Pyridinolin und Desoxypyridinolin über die Niere ausgeschieden werden und sich infolge der chronischen Niereninsuffizienz anreichern (Urenã et al., 1995). Über den Wert der Crosslinks als Knochenmarker in Verbindung mit einer renalen Osteodystrophie bei Prädialyse-Patienten kann bis heute noch keine Aussage getroffen werden. Bei Patienten, die unter Dialyse stehen, sind die Werte für diese Knochenmarker im Gegensatz zum gesunden Menschen 50- bis 100-fach erhöht (Ibrahim et al., 1995). Eine Zunahme von Pyridinolin steht in hoher Korrelation mit einer high turnover-Osteopathie.

Crosslink-Telopeptide

Als weitere Marker für die Osteoklastenaktivität werden N-terminale (NTX) und Carboxy-terminale Crosslink-Telopeptide (CTX im Urin bzw. ICTP im Serum), Typ-I-Kollagen-Abbauprodukte des Knochens, verwendet. Typ-I-Kollagen ist eines der am meisten vorhandenen Proteine im Knochen. CTX/ICTP entsteht während der Resorption von Kollagenfibrillen und kann so auch als Marker des Knochenabbaus genutzt werden. Die CTX und NTX-Bestimmung erfolgt mittels ELISA, ICTP lässt sich durch einen RIA-Kit erfassen (Risteli et al., 1993).

ICTP wird durch glomeruläre Filtration entsorgt und steigt infolgedessen bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz an. Hierbei korrelieren die Werte mit dem totalen AP, BAP, iPTH und histomorphometrischen Ergebnissen (Mazzaferro et al., 1995). So stellten Mazzaferro et al. (1995) fest, dass dieser Parameter des Knochen-Turnover einen Indikator für die renale Osteodystrophie darstellt. Hierzu existieren jedoch unterschiedliche Meinungen: Hamdy et al. (1994) erhielten genau entgegengesetzte Ergebnisse in ihrer Studie.

2.2.4.5.3 Marker des Knochenturnover

Osteoprotegerin

Osteoprotegerin ist ein lösliches Glycoprotein, das von Vorläuferzellen der Osteoblasten und von Stromazellen gebildet wird. Es gehört zu der TNF α -Rezeptor-Superfamilie und bindet den Ligand RANKL. Hierdurch wird eine Interaktion zwischen RANKL und dem Faktor Kappa B (RANK) verhindert, was zu einer verminderten Osteoklastenentwicklung führt. So führt Osteoprotegerin zu einer Hemmung der Osteoklastogenese und damit zu einer Verhinderung der Knochenresorption. PTH, Calcitriol, Prostaglandin E₂, Il-1 und Glucocorticoide hemmen die Synthese von Osteoprotegerin.

In Bezug auf Osteoprotegerin wurde an knock-out-Mäusen Osteoporose und Osteopenie nachgewiesen (Bucay et al., 1998). Bei einer Überexpression entwickelt sich eine Osteofibrose. Dies verdeutlicht die wichtige Rolle dieses Proteins im Knochenstoffwechsel. Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz führt zum Anstieg des Osteoprotegerinspiegels (Kazama et al., 2002). Jedoch stellt die Erhöhung von Osteoprotegerin, nach Crisafulli et al. (2005), auch einen Kompensationsmechanismus in Bezug auf den gesteigerten Knochenmassenverlust dar.

Kazama et al. (2006) versuchten, einen Zusammenhang zwischen zirkulierendem Osteoprotegerin und dem Knochenturnover nachzuweisen. Hierbei konnte eine negative Korrelation zwischen OPG und einer Knochenresorption bei Patienten mit mildem sekundärem Hyperparathyreoidismus festgestellt werden. Coen et al. (2002) fanden in einer Studie heraus, dass Osteoprotegerin beim Vorliegen einer adynamen Knochenerkrankung wesentlich niedriger ist als bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus oder einer gemischten Osteodystrophie. Hieraus lässt sich schließen, dass Osteoprotegerin in der Diagnosefindung einer low turnover-Osteopathie bei einem PTH-Wert <300 pg/ml genutzt werden kann. Es wird mittels ELISA im Serum bestimmt (Kazama et al., 2006).

2.2.4.5.4 Weitere Parameter in der Diagnostik

Parathormon

Eine Möglichkeit, einen evtl. vorliegenden sekundären Hyperparathyreoidismus zu identifizieren, ist die Bestimmung der Konzentration von intaktem PTH (iPTH). Hierbei kann sowohl Serum als auch Plasma verwendet werden. Ersteres hat den Vorteil, dass sich Calcium in derselben Probe mitbestimmen lässt. Bei dem Assay für iPTH wird jedoch nicht, wie früher angenommen, nur intaktes PTH (1-84) erfasst, sondern auch das PTH-Fragment (7-84), bei dem die ersten sechs Aminosäuren fehlen. PTH (7-84) weist eine genau entgegengesetzte Wirkung zu PTH (1-84) auf. In neueren Tests wird nur noch biologisch aktives 1-84 PTH erfasst, während inaktives 7-84 PTH nicht gemessen wird. Dies soll zur Testgenauigkeit beitragen.

Twomey et al. (2005) fanden in einem Versuch mit dem Test Advia Centaur von Bayer heraus, dass sich die Probenergebnisse einer Person aus Serum und EDTA-Plasma am gleichen Tag um bis zu 25 Prozent unterscheiden können. Hierbei wurde vermutet, dass intaktes PTH evtl. eine gesteigerte Stabilität durch EDTA aufweist. Deshalb empfiehlt sich, bei diesem Testkit nur EDTA-Plasma zu verwenden.

PTH wird in Leber und Niere deaktiviert. Infolge einer chronischen Niereninsuffizienz kann es so zum Anstieg der Konzentration an iPTH kommen. Auch zahlreiche andere Faktoren wirken beeinflussend auf iPTH. Dadurch ist zur Diagnose einer renalen Osteodystrophie die Bestimmung dieses Hormons allein nicht ausreichend. PTH stellt einen indirekten Marker für den Knochenstoffwechsel dar. Der Normalbereich für diesen Parameter liegt bei 10 - 65 pg/ml (Kaye et al., 1993).

Ein PTH-Gehalt über 150 pg/ml korreliert nur wenig mit dem Knochen-Turnover (Gal-Moscovici und Popovtzer, 2005). Jedoch besteht ein enger Zusammenhang eines niedrigen PTH (<150 pg/ml) und BAP (<27 U/l) mit einer adynamen Knochenkrankung (Couttenye et al., 1996). Der diagnostische Wert von iPTH, um eine adynamie Knochenkrankung zu erkennen, ist bei iPTH aber nicht so hoch wie bei der Bestimmung von BAP und Osteocalcin (Bervoets et al., 2003).

Torres et al. (1995) waren der Meinung, dass bei einem iPTH unter 120 pg/ml eine adyname Knochenerkrankung mit 85 Prozent Genauigkeit vorhergesagt werden kann. Während Hutchinson et al. (1993) wiederum feststellten, dass bei einem PTH-Wert kleiner 65 pg/ml bei 78 Prozent der Patienten auf eine adyname Knochenerkrankung geschlossen werden kann. Eine Studie von Qi et al. (1995) kam zu dem Ergebnis, dass bei PTH-Werten zwischen 65 und 450 pg/ml bei Dialyse-Patienten keine Aussage über den Knochenumbau getroffen werden kann.

Insgesamt lässt sich hieraus ableiten, dass der PTH-Spiegel allein keine gesicherten Hinweise auf die Form der vorliegenden Osteodystrophie liefert und in diesem Fall die Knochenbiopsie Mittel der Wahl bleibt. Immerhin ist bei hohen Konzentrationen an BAP und iPTH eine low turnover-Erkrankung auszuschließen. Bei Dialysepatienten sollten PTH-Werte zwischen 150 und 300 pg/ml angestrebt werden (Quarles et al., 1992). Auch ist zu bedenken, dass PTH von der Dialyse-Art, dem Stadium der Niereninsuffizienz und vielen anderen Faktoren beeinflusst wird.

Calcium und Phosphat

Calcium liegt im Blut in drei verschiedenen Formen vor: ionisiert (50 Prozent), komplexgebunden (5 - 10 Prozent) und eiweißgebunden (40 - 45 Prozent). Zu Beginn einer Niereninsuffizienz bleibt die Calciumkonzentration im Normalbereich, da durch eine vermehrte Aktivität der Nebenschilddrüse der Calcitriolmangel noch kompensiert werden kann. Schreitet die Niereninsuffizienz fort, tritt eine Hypocalcämie in den Vordergrund. Während der Dialyse ist der Calciumspiegel variabel.

Der Phosphatgehalt kann zur Kontrolle einer Hyperphosphatämie bestimmt werden. Weiterhin ist der Phosphatgehalt auch für die Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus von entscheidender Bedeutung. Die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen eine persistierende Hyperphosphatämie auf (>1,8 mmol/l bzw. 5,6 mg/dl) (Block und Port, 2000). Hierdurch kann es zu Gewebs- und Gefäßverkalkungen kommen – Mortalität und Morbidität steigen, wie bereits in den vorausgegangenen Kapiteln beschrieben.

Vitamin D zur Diagnose der renalen Osteodystrophie

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Diagnose einer renalen Osteodystrophie ist die Vitamin D-Versorgung, welche mit Hilfe von 25-Hydroxyvitamin D₃ bestimmt wird. Der optimale Bereich liegt für Gesunde bei 50 - 250 nmol/l. Jedoch führt eine Konzentration von unter 100 nmol/l bei Dialyse-Patienten zu einer Verschlechterung des sekundären Hyperparathyreoidismus (Jehle und Deuber, 2001). Eine Gabe von Vitamin D₃ oder Bestrahlung der Haut mit UV-Licht bringen hier Besserung.

Um die Ansprechbarkeit der Nebenschilddrüse bei Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus zu messen, kann ein Suppressionstest mit Hilfe von aktiven Vitamin D-Formen durchgeführt werden. Hierbei müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, was die Calcium-, Phosphat- und PTH-Konzentration betrifft. Die Blutentnahme findet vor der Dialyse und 48 Stunden nach 1,25-(OH)₂D₃-Gabe statt. Das aktive Vitamin D wird am Ende der Dialyse verabreicht und im Anschluss PTH als Parameter dieses Tests gemessen. Sinkt PTH um weniger als 33 Prozent nach Vitamin D-Verabreichung, ist die Nebenschilddrüse nur vermindert ansprechbar, und es wird zu einer Parathyreoidektomie geraten (Jehle und Deuber, 2001).

Östradiol und Aluminium

Ein verminderter Östradiolgehalt im Blut kann ebenfalls zu erhöhtem Knochenabbau führen. Die Bestimmung dieses Wertes ist von besonderer Wichtigkeit bei nieren-transplantierten Frauen nach der Menopause.

Eine renale Osteodystrophie infolge einer Aluminiumüberladung mittels Dialysewasser oder durch Aluminium-haltige Phosphatbinder ist heute extrem selten geworden.

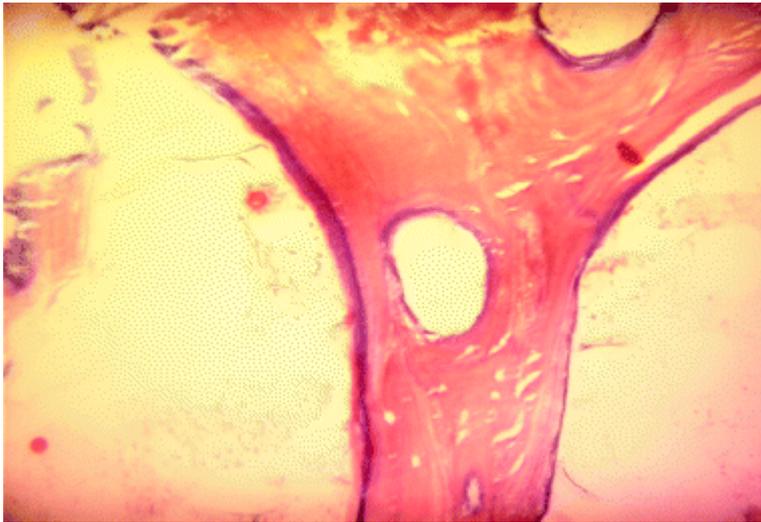


Abbildung 10: Aluminiumablagerung (blaue Linien) an den Knochentrabekeln
(nach Ferreira, 2006)

Die histochemische Untersuchung der Mineralisationszone eines Knochenbiopsats ist bei Verdacht auf eine durch Aluminium ausgelöste renale Osteodystrophie angezeigt. Der Gehalt an Aluminium in der Mineralisationszone korreliert mit den pathologischen Veränderungen einer low turnover-Osteopathie (Faugere und Malluche, 1986). Hierzu wird die Technik der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie gebraucht. Die Messung des Aluminiumgehalts im Serum korreliert nicht mit dem Auftreten einer Aluminium-induzierten Knochenerkrankung. Nur der Aluminiumgehalt im Bereich der Mineralisationszone spiegelt die pathohistologischen Vorgänge im Knochen wider (Malluche, 2002).

Darüber hinaus bietet sich ein Mobilisationstest mit Hilfe von Desferrioxamin (Deferroxamin, DFO) an. Dieser stellt eine nicht-invasive Alternative im Gegensatz zum Knochenbiopsat dar. Zur Diagnose einer durch Aluminium ausgelösten Knochenerkrankung bleibt die Entnahme einer Biopsie trotzdem das Mittel der Wahl. Diese kann jedoch nicht routinemäßig durchgeführt werden. Die Forschung ist sich noch nicht über die Zuverlässigkeit des DFO-Tests einig (D'Haese et al., 1995). DFO zeigt eine hohe Affinität zu Aluminium und Eisen. Durch Verabreichung von DFO wird Aluminium aus dem Gewebe mobilisiert, als Aluminoxamin gebunden, und die Plasma-Aluminium-Konzentration steigt an. Jedoch kann aufgrund eines positiven DFO-Tests noch nicht definitiv auf eine durch Aluminium ausgelöste Osteodystrophie geschlossen werden (Malluche und Faugere, 1988).

Bei Verabreichung von Aluminium-haltigen Phosphatbindern ist das Monitoring des Serum-Aluminiumgehalts angezeigt, da die Gefahr einer Enzephalopathie besteht, die mit einer Intoxikation einhergeht. Steigt hierbei der Wert auf über 60 µg/l, sollte ein DFO-Test durchgeführt werden (D´Haese et al., 1995).

Fetuin A und β -2-Mikroglobulin

Ein Parameter, dessen Untersuchung bei Auftreten von vaskulären Kalzifikationen angezeigt ist, stellt Fetuin-A dar. Dieses extrazelluläre Protein ist ein Inhibitor der Calcium-Phosphat-Präzipitation. Sinkt der Fetuin-A-Spiegel ab, wie es zum Beispiel bei chronischen Entzündungen oder einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz der Fall ist, kommt es zur Verkalkung von Gefäßen und Geweben. Somit ist Fetuin-A ein Indikator für die Entwicklung von Kalzifikationsherden und weist auf das Risiko kardiovaskulärer Veränderungen hin (Ketteler et al., 2003).

β -2-Mikroglobulin ist ein Polypeptid und Hauptbestandteil von Amyloidablagerungen, die oft bei Hämodialyse-Patienten an osteoartikulären Strukturen gefunden werden. β -2-Mikroglobulin steigt mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion an und weist die höchsten Werte mit Erreichen des Terminalstadiums auf (Gejyo et al., 1986). Auch bei einer high turnover-Osteopathie steigt β -2-Mikroglobulin an, im Gegensatz zu einer low turnover-Osteopathie oder normalem Knochen (Ferreira et al., 1995).

Säure-Base-Haushalt

Da die Entwicklung einer metabolischen Azidose auch mit dem Auftreten einer renalen Osteodystrophie korreliert, stellten Gomes et al. (2005) fest, dass die labor-technische Überwachung des Säure-Base-Haushalts ein wichtiger Bestandteil in der Diagnosestellung ist. Infolge einer metabolischen Azidose kommt es zum Anstieg der Osteoklastenaktivität. Gleichzeitig sinkt die Konzentration an Vitamin D im Blut. Im Knochen findet ein Efflux von Kationen, z.B. Calcium, in Richtung Blut statt, was zu einem Mineralverlust im Knochen führt (Gomes et al., 2005). Dies wiederum begünstigt die pathologischen Veränderungen der renalen Osteodystrophie. Die Überwachung des Säure-Base-Haushalts bereits im Frühstadium ist also von entscheidender Bedeutung, um pathologische Veränderungen zu verhindern.

2.2.5 Prophylaxe und Therapie einer high turnover-Osteopathie

Die Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus stellt eine äußerst schwierige Aufgabe dar. Deshalb muss im Bereich dieser Erkrankung der Schwerpunkt auf die Prophylaxe gelegt werden. Diese sollte schon bei Absinken der GFR auf 60 ml/min begonnen werden und als Zielsetzung die Verhinderung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, einer Hypercalcämie und Hyperphosphatämie sowie des Verlusts von Skelett-Mineral-Masse haben.

Díaz-Corte und Cannata-Andía (2000) stellten fest, dass in zahlreichen Fällen zwischen der Diagnose eines sekundären Hyperparathyreoidismus und dem Therapiebeginn zu viel Zeit verstreicht. Wichtig ist deshalb, dass schon im Prädialysestadium mit Präventionsmaßnahmen begonnen wird. Um den sekundären Hyperparathyreoidismus immer im Blickfeld zu behalten, wird eine regelmäßige Überprüfung der hierfür wichtigen Laborwerte ab Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz empfohlen.

2.2.5.1 Vitamin D in der Therapie

Ein Schwerpunkt in der Therapie und Prophylaxe eines sekundären Hyperparathyreoidismus liegt in der Versorgung mit Vitamin D. Um den Einsatz Vitamin D-haltiger Medikamente besser zu verstehen, wird zunächst die Physiologie des Vitamin D erläutert.

Die folgenden Kapitel sollen dabei nur einen Überblick verschaffen und zum Verständnis der renalen Osteodystrophie beitragen.

2.2.5.1.1 Physiologie des Vitamin D

Vitamin D ist eine wasserunlösliche Verbindung. Die Dosierung dieser Substanz wird in internationalen Einheiten (IE) angegeben. Hierbei entspricht 1,0 IE 0,025 µg. Zu den wichtigsten Metaboliten zählen Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃), die aus dem typischen Ringsystem des Cholesterols abstammen. Sie gehören beide zu den Secosteroiden und unterscheiden sich lediglich in der Seitenkette. Hierbei weist Vitamin D₂ am C-24 eine Methylgruppe und eine Doppelbindung zwischen C-22 und C-23 auf. Ergocalciferol stammt aus Pflanzen und wird durch eine Spaltung aus Ergosterol gewonnen. Beide Vertreter des Vitamin D durchlaufen im Körper dieselbe Metabolisierung mit dem Unterschied, dass bei Vitamin D₂ 1,25-Dihydroxyergocalciferol bzw. bei Vitamin D₃ Dihydroxycholecalciferol als aktive Form entsteht.

Bildung und Metabolisierung

Insgesamt sind viele verschiedene Vitamin D₃-Metaboliten bekannt, deren Funktion jedoch teilweise noch unklar ist. Von entscheidender Bedeutung sind sehr wahrscheinlich nur 25-Hydroxy-Vitamin D₃, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ und 24,25-Dihydroxy-Vitamin D₃. Die eigenständige Synthese von Vitamin D im Körper hat ihren Ursprung in der Haut. Dort findet unter dem Einfluss von UV-Strahlen (270 - 300nm Wellenlänge) eine Photoisomerisierung statt, bei der 7-Dehydrocholesterol in Prävitamin D₃ umgewandelt wird. Durch eine Thermoisomerisierung entsteht im Anschluss Vitamin D₃. Jedoch können Vitamin D₂ und Vitamin D₃ auch mit der Nahrung aufgenommen werden.

Im Blut werden diese Metaboliten an ein Vitamin D-bindendes Protein (DBP) gebunden, da sie als fettlösliche und somit hydrophobe Komponenten nur in geringen Konzentrationen frei vorliegen können. Daraufhin werden sie zur Leber transportiert oder in Fettzellen eingelagert. Die Speicherung von Vitamin D kann für Monate bis Jahre anhalten (Jones et al., 1998). Bouillon et al. (1980) fanden heraus, dass die Konzentration von DBP nicht von Vitamin D beeinflusst wird, jedoch mit dem Alter ansteigt. Mit Hilfe des Enzyms 25-Hydroxylase, einer Monooxygenase, wird Vitamin D₃ bzw. D₂ in der Leber am C-25-Molekül zu 25-Hydroxycholecalciferol bzw.

25-Hydroxyergocalciferol hydroxiliert. Dies geschieht vor allem an der inneren Membran der Mitochondrien, teilweise aber auch in den Mikrosomen der Leber und wird im Gegensatz zum Umwandlungsschritt in der Niere nur wenig reguliert (Jones et al., 1998). 25(OH)Vitamin D₃ ist ein biologisch inaktiver Metabolit von Vitamin D (DeLuca, 2004).

Wieder an DBP gebunden, wird 25(OH)D₃ bzw. 25(OH)D₂ zur Niere transportiert und dort in der α-Stellung des C-1-Moleküls mit Hilfe der 25-Hydroxyvitamin D₃-1-α-Hydroxylase in den Mitochondrien der proximalen Tubuli hydroxiliert. Hierbei stellt das Produkt, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, die eigentlich aktive Form des Vitamin D₃ dar, während Vitamin D₃ nur ein Vorläufer ist (Jones et al., 1998). Die Ausschüttung von Parathormon ins Blut fördert diesen Vorgang. Durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird mit Hilfe einer negativen Feed-back-Hemmung in Form eines Vitamin D-Rezeptor vermittelten Transskriptionsmechanismus die Hydroxilierung verhindert. Indirekt beeinflussen auch Calcium, Glucocorticoide, Wachstumshormone, Prolaktin, Östrogen und Calcitonin über Parathormon die Aktivität von 1-α-Hydroxylase. Eine Hypophosphatämie führt vermutlich direkt zu einer Aktivierung dieses Enzyms.

Ebenfalls in der Niere, aber auch in anderen Zielzellen für Vitamin D wie z.B. Knochen und Darm, wird durch das Enzym 25-Hydroxyvitamin D₃-24-Hydroxylase 25(OH)D₃ am C-24 hydroxiliert, und es entsteht 24R-25-Dihydroxycholecalciferol. Darüber hinaus ist auch 1,25-Dihydroxycholecalciferol ein Substrat dieses Enzyms und trägt zu dessen Inaktivierung bei (Jones et al., 1998). Dieser Vorgang stellt den ersten Schritt zur C-24-Oxidation dar, deren Ziel eine Umwandlung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol zu Calcitronsäure ist (Makin et al., 1989). Diese Säure wird letztendlich mit der Galle ausgeschieden. Das entstandene Produkt, 24R-25-Dihydroxycholecalciferol, ist 10.000-fach weniger biologisch aktiv als 1,25(OH)₂D₃ (Castillo et al., 1978). Dieser Vorgang wird durch dieselben Faktoren gefördert, welche auf die 1-α-Hydroxylase hemmend wirken.

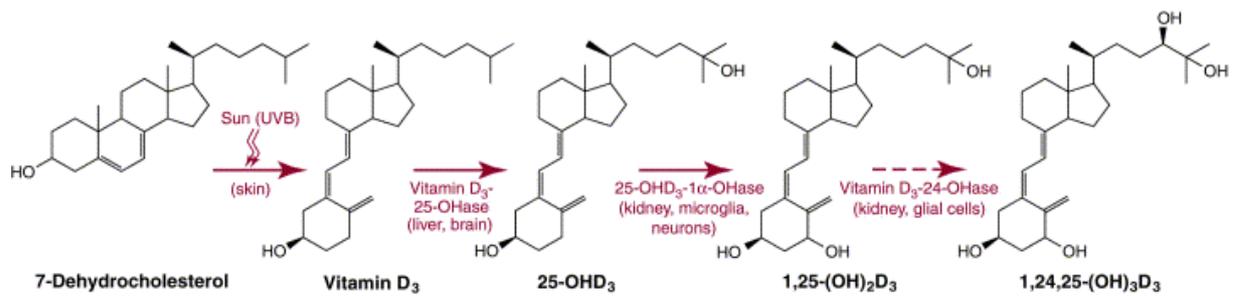


Abbildung 11: Der Vitamin D-Metabolismus
(nach Garcion et al., 2002)

Wirkung von Vitamin D und seinen Metaboliten

Vitamin D entfaltet seine Wirkung nach dem Prinzip eines Steroidhormons: Mit Hilfe eines intrazellulären Rezeptorproteins wird 1,25(OH)₂D₃ in das Zellkerninnere transportiert. Dort bindet der Komplex durch einen Vitamin D-Rezeptor (VDR) an der DNA und führt zu einer Veränderung der Transkription verschiedener Gene. So bewirkt 1,25(OH)₂D₃ eine Modifikation der Proteinsynthese. Eines der ersten Gene, die in diesem Zusammenhang isoliert und mit Hilfe des VDR aktiviert wurden, ist das Osteocalcin-Gen der Ratte (Demay et al., 1990). VDR gehört somit zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren (Evans, 1988). Dieser Rezeptor weist auch zwischen den Spezies vergleichend große Ähnlichkeit auf.

Wichtige Zielorgane für 1,25(OH)₂D₃ sind der Darm, die Niere, Knochen und Nebenschilddrüsen. Rezeptoren sind jedoch in den meisten Geweben vorhanden. So wurde 1,25(OH)₂D₃ in den Kernen der Inselzellen des Pankreas, den Keratinocyten der Haut, Ovarien, Milchdrüsengewebe, epithelialen Zellen des Epididymis, bestimmten neuronalen Geweben, Promyelozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten nachgewiesen (Jones et al., 1998). Jedoch ist die Rezeptordichte an den Hauptwirkungsorten wesentlich höher.

Wirkung am Darm

Im Dünndarm führt 1,25-Dihydroxycholecalciferol in den Mucosazellen zu einer vermehrten Transkription eines Gens, das für das Calcium-bindende Protein Calbindin codiert. Dadurch wird dieses Protein vermehrt gebildet, was zur Folge hat, dass Calcium aus dem Digestionstrakt vom Lumen ins Plasma resorbiert werden

kann (Norman, 1990). Jedoch entfaltet sich die Wirkung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nicht nur über den länger andauernden Weg der Gentransskription, sondern auch direkt durch eine Aktivierung der intestinalen Calciumresorption in Form einer „Rapid Response“. Dieser Vorgang wird als „Transcaltachia“ bezeichnet und nimmt eine zentrale Rolle im Calciumtransport aus dem Darm ein (Nemere et al., 1993). Hierbei tritt dieses Phänomen innerhalb von zwei bis zehn Minuten nach Gefäßperfusion ein (Zhou et al., 1992). Durch eine Bindung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an membranständigen Rezeptoren werden Second-messenger-Botenstoffe freigesetzt, die eine Regulation der Zellfunktion vermitteln (Norman et al., 1999). Des Weiteren bewirkt Vitamin D eine vermehrte Resorption von Phosphat aus dem Darm.

Wirkung an der Niere

In der Niere reguliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mit Hilfe einer negativen Feed-back-Hemmung die Aktivität der 1- α -Hydroxylase und so die Bildung der aktiven Form des Vitamin D. Gleichzeitig fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Hydroxilierung am C-24-Atom. Jedoch konnte auch in kultivierten Knochenzellen eine induzierbare 25-Hydroxylase-Aktivität nachgewiesen werden (Lohnes et al., 1987). Darüber hinaus ist 1,25-Dihydroxycholecalciferol für die Regulation der Phosphat- und Calciumausscheidung über die Niere zuständig. Li et al. (2002) wiesen nach, dass aktives Vitamin D einen negativen Einfluss auf die Genexpression von Renin in der Niere hat und so blutdrucksenkend wirkt. Dies passt zu der Erkenntnis, dass bei Menschen, die in nördlicheren Breiten leben (geringere UV-Licht-Einstrahlung), öfter Bluthochdruck auftritt und dieser mit aktivem Vitamin D therapiert werden kann.

Wirkung am Knochen

Einen weiteren wichtigen Wirkungsbereich für $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stellt der Knochen dar. Durch dieses Steroidhormon kann sowohl eine Knochenresorption als auch ein Knochenaufbau veranlasst werden. Letzteres findet infolge einer vermehrten Verfügbarkeit von Calcium und Phosphor durch eine erhöhte intestinale Resorption und somit einer gesteigerten Mineralisation des Knochens statt. Außerdem befinden sich auf den Osteoblasten Rezeptoren für $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, mit deren Hilfe die Bildung von alkalischer Phosphatase und Osteocalcin reguliert wird (Reichel et al., 1989). Osteocalcin ist ein Calcium-Transportprotein, das Calcium aus dem Blutplasma zu den Verkalkungsbereichen der Knochen befördert.

Die Knochenresorption findet ihren Ursprung in einer verstärkten Bildung von Osteoklasten aus hämatopoetischen Zellen (Roodman et al., 1985). Suda et al. (2002) fanden heraus, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Differenzierung der Promyelozyten zu Monozyten auslöst, welche wiederum die Vorläuferzellen der Osteoklasten darstellen. Jedoch vertreten Shibata et al. (2002) die Meinung, dass Vitamin D in vivo zu einer Verminderung der Vorläuferzellen von Osteoklasten im Knochenmark führt und dadurch die Knochenresorption hemmt.

Des Weiteren werden Osteoblasten dazu stimuliert, einen Resorptionsfaktor auszuschütten, der die Osteoklastenaktivität anregt und so viel schneller zu einer Reaktion führt als durch die Bildung von Osteoklasten (Mc Sheehy und Chambers, 1987). Neben der Erhöhung des Calciumspiegels im Plasma trägt Vitamin D so auch zum Remodeling des Knochens und zur Behebung von Mikrofrakturen bei.

Wirkung an der Parathyreoidea

In der Nebenschilddrüse bewirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eine Hemmung der Parathormon-Ausschüttung, indem die Transskription von PTH unterdrückt wird (Russell et al., 1986). Des Weiteren verhindert es eine Proliferation des parathyreoidalen Gewebes. Aus diesen Fakten entwickelte sich der Gedanke, den bei chronisch niereninsuffizienten Patienten auftretenden sekundären Hyperparathyreoidismus mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu behandeln. Andererseits fördert Parathormon in der Niere die Hydroxilierung von 25-Hydroxy-Vitamin D_3 .

Wirkung auf das Immunsystem

Im Bereich des Immunsystems lassen sich VDR in aktivierten Lymphozyten nachweisen. Hierbei wird vermutet, dass Vitamin D eine Rolle in der Cytokin-Freisetzung z.B. bei Interleukin 2 (IL-2) spielen könnte (Alroy et al., 1994). Des Weiteren existieren VDR auf den Makrophagen (Bhattacharyya et al., 1973). Quelle der Vitamin D-Rezeptoren ist der Thymus. Bei Verabreichung einer großen Menge von $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol war eine Unterdrückung der verzögerten Immunantwort nachzuweisen (Yang et al., 1993). Jedoch kann auch eine Immunstimulation durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ initiiert werden.

Bei Versuchen im Bereich der autoimmunen Erkrankungen konnte durch Verabreichung von Vitamin D in bestimmten Fällen eine Linderung der Symptome erreicht werden. Dies führte zu der Vermutung, dass Vitamin D eine Rolle in der Immunmodulation spielen und eventuell sogar als Therapeutikum in diesem Bereich eingesetzt werden könnte (Jones et al., 1998). Zella und DeLuca (2004) fanden heraus, dass hohe Dosen an Vitamin D die Entstehung eines Typ I Diabetes mellitus stoppen können. Diese Erkrankung entsteht infolge einer T-Zell-vermittelten autoimmunen Reaktion gegen die Insulin-produzierenden β -Zellen der Langerhansschen Zellen.

Wirkung im Bereich der Haut

In der Haut bewirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Differenzierung von Keratinozyten, jedoch konnte bei Vitamin D-defizienten Tieren keine Störung in der Keratinozyten-Entwicklung nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Differenzierung dieser Zellen nicht allein von der aktiven Form des Vitamin D kontrolliert wird. Jedoch kann 1,25-Dihydroxycholecalciferol auch zur Behandlung von Psoriasis, einer Hyperproliferation der Keratinozyten, eingesetzt werden (Jones et al., 1998).

Wirkung auf das Pankreas

Durch den Nachweis von Rezeptoren für Vitamin D in den Inselzellen des Pankreas stellt sich die Frage, welche Aufgabe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in der Regulation des Blutzuckerspiegels einnimmt. Vitamin D-defiziente Ratten waren in Versuchen von Chertow et al. (1983) bei Administration von Glucose nicht in der Lage, genügend Insulin zu bilden. Durch eine Verabreichung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in dieser Studie konnte jedoch diese Tatsache widerlegt werden. Daraufhin vermutete man, dass Vitamin D über eine Erhöhung des Calcium-Plasma-Spiegels den Glucosehaushalt beeinflusst, wofür jedoch bislang kein Nachweis erbracht wurde.

Calcium- und Phosphorhomöostase

Calcium ist ohne Zweifel eine der am strengsten regulierten Substanzen im Plasma bei höheren Tieren (DeLuca, 1981) und gleichzeitig das in der zweithöchsten Konzentration vorkommende Kation im Körper des Menschen. Der Calciumgehalt im Körper eines Erwachsenen beträgt ein Kilogramm. Hierbei ist weniger als 1 Prozent in den Zellen oder Körperflüssigkeiten vorhanden und mehr als 99 Prozent im Skelett gespeichert (Bronner, 1999). Jedoch liegt weniger als 1 Prozent des Gesamtcalciums in der ionischen Form im Extrazellularraum vor (Hoenderop et al., 1999). Interessanterweise ist die Konzentration an ionisiertem Calcium des Plasmas der Konzentration im Meerwasser sehr ähnlich (Rasmussen und DeLuca, 1963). Der Grund hierfür liegt sehr wahrscheinlich darin, dass die Evolution der Calciumhomöostase sich zur gleichen Zeit ereignete, als sich die Tiere vom Lebensraum Meer ins Süßwasser und weiter in den Lebensraum Festland entwickelten (Jones et al., 1998).

Phosphat wird zu 99 Prozent im Skelett gespeichert, infolge des ständigen Knochenumbaus frei und so verfügbar. Wie im vorherigen Abschnitt ausgeführt, ist Calcitriol ein wichtiger Regulator der Calcium-Phosphor-Homöostase.

Eine entscheidende Rolle kommt auch der Nebenschilddrüse und dem von ihr gebildeten Parathormon zu, einem Peptidhormon, das aus 84 Aminosäuren besteht. Infolge kleinster Veränderungen, die auf eine Hypocalcämie hindeuten, wird innerhalb von Sekunden die Nebenschilddrüse aktiviert und so PTH freigesetzt. Der Calciumspiegel wird mit Hilfe extrazellulärer Rezeptoren an der Parathyreoidea erfasst. Jedoch ist auch Phosphat ein wichtiger Stimulator der PTH-Freisetzung. Rezeptoren für PTH existieren in der Niere und den Osteoblasten, jedoch nicht in den Osteoklasten (Abou-Samra et al., 1994). In der Niere bewirkt dieses Hormon eine Phosphatdiurese, indem die Reabsorption aus dem Primärharn im proximalen Tubulus verhindert wird. Im distalen Tubulus wird die Reabsorption von Calcium durch PTH gefördert.

Des Weiteren wird durch PTH mit Hilfe von cAMP der Gehalt an mRNA, die für das Enzym 1- α -Hydroxylase codiert, gesteigert und so vermehrt dieses Enzym produziert. Aus 25-Hydroxyvitamin wird 1,25(OH)₂D₃ gebildet, gleichzeitig aber 25-Hydroxyvitamin D₃-24-Hydroxylase durch die Anwesenheit von PTH gehemmt

(Shinki et al., 1992). Dies führt zu einem Anstieg an aktivem Vitamin D im Blut und so zu der oben besprochenen Wirkung auf den Calciumhaushalt. Jedoch ist zu beachten, dass dieses System PTH-Vitamin D nur seine Wirkung entfalten kann, wenn beide Faktoren vorhanden sind. So fand man heraus, dass bei Vitamin D-defizienten Tieren PTH nicht zu einer Mobilisation von Calcium aus dem Skelett führt. Genau dasselbe Ergebnis ergab sich bei parathyreoidektomierten Tieren (Garabedian et al., 1972).

Ein weiterer wichtiger Regulator der Calcium-Phosphor-Homöostase ist Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Dieses Peptidhormon ist für das Absenken des Calcium-Plasma-Spiegels verantwortlich, indem es seine Wirkung im Bereich des Skeletts entfaltet (Chambers et al., 1982). Ein Anstieg des Calciumspiegels im Blut wird mit Hilfe von Sensoren in den C-Zellen der Schilddrüse erkannt, und es findet in Folge eine Sekretion von Calcitonin statt (DeLuca, 2004). Jedoch kommt es auch zur Freisetzung durch das gastrointestinale Hormon Pentagastrin. Calcitonin wirkt direkt auf Osteoklasten und Osteozyten, führt dort zu einer Hemmung der Calciummobilisation aus dem Skelett und fördert den Einbau von Calcium und Phosphat in die Knochen. In der Niere wird durch dieses Hormon die Calciumausscheidung erhöht. Somit wirkt Calcitonin antagonistisch zu PTH.

Im Dünndarm existieren zwei Transportsysteme für die Calciumresorption: zum einen eine Vitamin D-abhängige transzelluläre Aufnahme, die vor allem im Duodenum aber zum geringen Teil auch im oberen Jejunum anzutreffen ist, zum anderen ein parazellulärer konzentrationsabhängiger Transport von Calcium im gesamten Bereich des Dünndarms (Bronner, 1991).

Der transepitheliale Mechanismus besteht aus drei Vorgängen: Zuerst wird Calcium passiv über die apikale Membran durch Calcium-Kanäle aufgenommen. Calcitriol steigert die Bildung dieser Kanäle. Durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kommt es zu einer Induktion der Biosynthese von Calbindin $\text{D}_{9\text{k}}$ (CaBP), einem Protein im Zytosol, das Calcium bindet und durch das Zytoplasma transportiert. Des Weiteren sorgt Calbindin für eine Pufferung von Calcium in der Zelle und schützt sie so vor Schädigungen. Im dritten Schritt wird Calcium mit Hilfe von Ca-ATPase oder $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -Austauscher durch die basolaterale Membran befördert (Hoenderop et al., 1999).

Bei einer geringen Aufnahme von Calcium durch die Nahrung ist der transzellulär resorbierte Anteil an Calcium hoch. Ist jedoch viel Calcium in der Nahrung vorhanden, dominiert die parazelluläre Aufnahme (Bronner, 2003 a). Letztere wird durch den Calcium-Gradienten zwischen Darmlumen und Plasma sowie die Durchflussrate des Chymus durch den Darm reguliert und erfolgt durch Tight Junctions. Durch ein Fehlen an aktivem Vitamin D kommt es zu einer 90-prozentigen Reduktion der transzellulären Calciumaufnahme, da keine Biosynthese von Calbindin D_{9k} stattfinden kann (Bronner, 2003 b). 1,25-Dihydroxivitamin D_3 bewirkt weitestgehend unabhängig von Calcium die intestinale Phosphatresorption (Harrison und Harrison, 1961).

Jedoch existieren nicht nur im Dünndarm epitheliale Calciumkanäle (ECaC). Auch im distalen Bereich der Nephrone (distales Tubulus-Konvolut, Sammelkanäle und kortikaler Sammelkanal) sowie in der Plazenta konnten diese von Hoenderop et al. (1999) nachgewiesen werden. Der transepitheliale Transport von Calcium in der Niere entspricht in diesen Organen den Vorgängen im Darm. In der Niere sind diese ECaC in großer Zahl an der apikalen Membran der Calciumtransportzellen immer in Verbindung mit Calbindin $_{28k}$ in der Zelle zu finden und hier in Abhängigkeit von $1,25(OH)_2D_3$ für die transzelluläre Reabsorption von Calcium zuständig. PTH führt genauso wie 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere zu einer verminderten Ausscheidung von Calcium und regt gleichzeitig die 1- α -Hydroxylase an. Aktives Vitamin D verursacht eine Reabsorption von Phosphat aus dem Primärharn, während PTH eine vermehrte Ausscheidung bewirkt. Ein wichtiger Aspekt bei der Regulation des Calciumhaushalts stellt die Tatsache dar, dass der Körper immer zuerst versucht, eine Hypocalcämie durch Rekrutierung von Calcium aus der Nahrung auszugleichen. Wenn dies fehlschlägt, kommt es zur Mobilisation aus dem Knochen und einer Rückresorption in der Niere (DeLuca, 2004).

Bedarf und Vorkommen

Ein wichtiger Aspekt in der Kalkulation des Vitamin D-Bedarfs ist, dass Vitamin D_3 in der Haut aus der Vorstufe 7-Dehydrocholesterol durch Bestrahlung mit Sonnenlicht vom Körper selbst synthetisiert werden kann. Ein Großteil des Bedarfs wird aus der Eigensynthese gedeckt. Jedoch muss in Ländern mit geringer Sonneneinstrahlung oder bei Menschen und Tieren, die sich nur sehr begrenzt im Freien aufhalten,

Vitamin D₃ zugeführt werden, um Rachitis bzw. Osteomalazie vorzubeugen. Dasselbe gilt auch bei Menschen mit stark pigmentierter Haut. Bei älteren Frauen und Männern tritt häufiger ein Vitamin D-Mangel auf, da die Produktion in der Haut und die Vitamin D-Absorptionsfähigkeit mit dem Alter abnehmen. Des Weiteren halten sich ältere Menschen meist nur geringe Zeit im Freien auf (Dawson-Hughes, 1996). Der tägliche Bedarf liegt in Deutschland für einen Erwachsenen bei 1.000 - 2.000 IE. Zur Ermittlung eines Vitamin D-Mangels ist der zu bestimmende Parameter im Blut 25-Hydroxyvitamin D₃. Sobald eine Störung in der Metabolisierung von Vitamin D auftritt, sinkt der Spiegel an 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ ab.

Ein Unterschied in der Wirkung von Vitamin D₃ und D₂ lässt sich bei Säugetieren inklusive Mensch, mit Ausnahme der Neu-Welt-Affen, nicht erkennen. Jedoch weist Vitamin D₂ bei Vögeln eine zehnmal geringere Aktivität als Vitamin D₃ auf (Rambeck et al., 1984). Dadurch findet Vitamin D₂ keine Anwendung in der Geflügelhaltung. Eine reichhaltige Quelle für Vitamin D ist Fischleber (Lebertran). In Pflanzen sind meist nur sehr geringe Mengen an Vitamin D₂ enthalten. Eine Ausnahme stellen hier die Pflanzen *Trisetum flavescens* und *Solanum glaucophyllum* dar. Beide enthalten große Mengen an verschiedenen Vitamin D₃-Metaboliten.

2.2.5.1.2 Cholecalciferol

Häufig ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz auch ein Mangel an Cholecalciferol zu beobachten, der Grundsubstanz von Vitamin D. Ursachen liegen dabei oft in der Immobilität des Patienten und dadurch in einem Mangel an Sonnenexposition. Des Weiteren tritt infolge der Urämie häufig eine Hyperpigmentation auf, die die Bildung von Vitamin D in der Haut einschränkt. Durch die Nierenerkrankung gehen an Protein gebundene Vitamin D-Metaboliten mit dem Urin teilweise verloren.

Um einen Mangel an ursprünglichem Vitamin D festzustellen, sollte, wie bereits beschrieben, die Konzentration an 25-Hydroxycholecalciferol im Plasma gemessen werden (Locatelli et al., 2002). Bei Blutwerten zwischen 20 und 50 nmol/l konnte durch Verabreichung von Cholecalciferol eine Senkung des PTH-Spiegels und eine vermehrte Calciumabsorption über den Darm induziert werden. Daraus lässt sich schließen, dass in diesem Bereich der Cholecalciferolkonzentration schon ein latenter Vitamin D-Mangel vorliegt (Van der Wielen et al., 1995). Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei Dialyse-Patienten mit einem Mangel an 25-Hydroxycholecalciferol vermehrt schwere Knochenerkrankungen auftreten (Bayard et al., 1973).

Hieraus ergibt sich, dass der 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel über 50 nmol/l gehalten werden sollte. Es wird empfohlen, bis zu 1.000 U an Cholecalciferol pro Tag zu verabreichen. Höhere Dosen bergen die Gefahr einer Vitamin D-Intoxikation.

2.2.5.1.3 Calcitriol und Alpha-Calcidol

In Studien über Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von geringen Dosen (0,125 - 0,5 µg/Tag) an Calcitriol oder Calcidol die Inzidenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus vermindert werden kann (Goodman und Coburn, 1992; Ritz et al., 1995; Nordal et al., 1995; Hamdy et al., 1995).

Die aktive Form von Vitamin D ist ein geeignetes orales Therapeutikum, um die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu kontrollieren und eine Hypocalcämie zu korrigieren. Hierbei kommen hauptsächlich Calcitriol oder α -Calcidiol zur Anwendung. Im fortgeschrittenen Stadium muss die Dosis wesentlich höher gewählt werden.

Auch ein intravenöser Einsatz von Calcitriol ist möglich. Dieser Verabreichungsmodus führt zu einem sehr hohen Serumpeake an Calcitriol und ist zur Kontrolle eines schweren sekundären Hyperparathyreoidismus geeignet. Jedoch konnte in Studien mit Patienten, die lang andauernd Hämodialyse erhielten, kein herausragender Vorteil der intravenösen intermittierenden Gabe gegenüber einer oralen intermittierenden Verabreichung festgestellt werden (Fischer und Harris, 1993; Quarles et al., 1994). Allerdings besteht bei oraler Medikation die Gefahr der verminderten Compliance der Patienten. Kontraindikationen für eine intravenöse Gabe sind eine Hypercalcämie, eine Hyperphosphatämie und ein Calcium-Phosphat-Produkt über 70 (Yudd und Llach, 2000). Über das optimale Eingabeintervall, ob kontinuierlich oder intermittierend, herrscht noch Unklarheit. Hierbei stellten Slatopolsky et al. (1984) bei einer intermittierenden intravenösen Verabreichung einer hohen Dosis Vitamin D fest, dass dies eine Hemmung der PTH-Sekretion bewirkt, ohne dabei eine Hypercalcämie herbeizuführen.

Wichtig für den Beginn jeglicher Therapie mit Vitamin D-Metaboliten ist das Einstellen des Calcium- und Phosphatspiegels im Normalbereich, da durch die Verabreichung von Calcitriol die Resorption von Calcium und Phosphat im Darm gesteigert wird und so eine Hypercalcämie und -phosphatämie entstehen kann (Yudd und Llach, 2000). Dieser Effekt ist bei einer oralen Gabe stärker ausgeprägt als bei einer intravenösen Verabreichung und stellt besonders in Bezug auf Phosphat häufig ein nicht zu unterschätzendes Problem dar, welches eine Erhöhung von PTH und somit eine Verschlechterung des Hyperparathyreoidismus bewirkt. Des Weiteren führt eine persistierende Hyperphosphatämie dazu, dass die Parathormon-suppressive Wirkung von Vitamin D-Metaboliten aufgehoben wird (Coburn, 1999).

In den ersten drei Monaten der Therapie sollten Calcium und Phosphat monatlich und der PTH-Spiegel mindestens alle drei Monate überprüft werden. Die Dosis an Vitamin D-Metaboliten sollte reduziert werden, wenn der PTH-Spiegel im Normbereich liegt. Dadurch wird ein zu starkes Absinken von PTH verhindert, das zu einer adynamen Knochenerkrankung führen könnte. Wenn die Erkrankten auf die Behandlung ansprechen, geschieht dies meist in einem Zeitraum von sechs bis acht Wochen (Klaus et al., 1991).

Alpha-Calcidiol hat im Gegensatz zu Calcitriol den Vorteil, dass es seltener zu einer Hypercalcämie führt (Hammerschmidt et al., 1997). Es besteht eine längere Wirkungsdauer bei Alpha-Calcidiol als bei Calcitriol. Die Problematik einer Calcitrioltherapie liegt in einer starken Unterdrückung von PTH, was eine adynamie Knochenerkrankung zur Folge haben kann. Dies stellt einen der Hauptgründe für das heutzutage immer häufigere Auftreten dieser Krankheit dar.

2.2.5.1.4 Vitamin D-Analoga

In den späten 80er Jahren kamen zum ersten Mal Vitamin D-Analoga ins Gespräch, die zwar auch an Vitamin D-Rezeptoren binden, sich jedoch in der Wirkung von Calcitriol unterscheiden (Cunningham, 2004). In Studien treten nun immer mehr Vitamin D-Analoga in den Vordergrund, da sie in höherem Maße als Calcitriol die Nebenschilddrüse unterdrücken können und eine größere therapeutische Breite aufweisen. Ein Vertreter dieser Gruppe ist Paricalcitol (19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D₂, Zemplar®). In präklinischen Studien mit diesem Medikament konnte beobachtet werden, dass Paricalcitol weniger zur Auslösung einer Hypercalcämie und -phosphatämie beiträgt (Brown et al., 2000). Dieses Phänomen wird durch eine verminderte intestinale Resorption von Phosphat hervorgerufen (Loghman-Adham, 2003). Retrospektive Studien ergaben, dass bei einer Behandlung mit Paricalcitol die Mortalität um 16 Prozent geringer war als mit Calcitriol (Teng et al., 2003). Weitere Vertreter der Vitamin D-Analoga sind 1- α -Hydroxyvitamin D₂, Doxercalciferol (1- α -Hydroxyvitamin D, Hectorol®), 1,25-Dihydroxy-19-nor-vitamin D₂ und 22-Oxacalcitriol (OCT, Maxacalcitol®). Letzteres zeigt eine starke PTH-suppressive Wirkung.

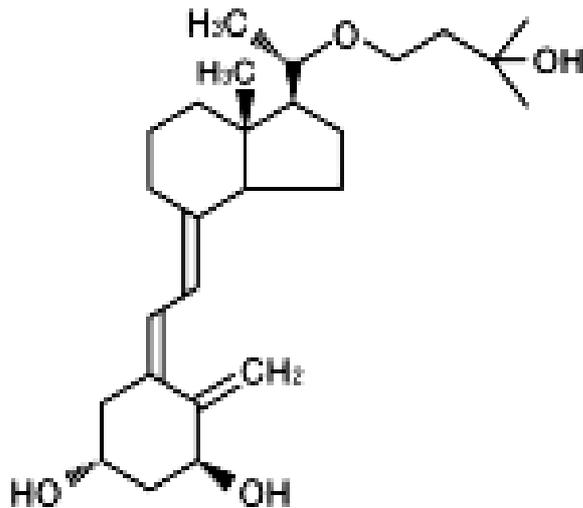


Abbildung 12: Struktur von OCT
(nach Akizawa et al., 2004)

In einer Studie von Akizawa et al. (2002) gelang es bei 51,6 Prozent der Patienten, die unter Behandlung mit 22-Oxacalcitriol standen, den PTH-Spiegel innerhalb eines Jahres um 30 Prozent zu senken, ohne dabei eine Hypercalcämie zu induzieren. Doxercalciferol wird im Körper zu 1,25-Dihydroxyvitamin D₂ verstoffwechselt und senkt effektiv den iPTH-Spiegel bei Hämodialyse-Patienten (Frazao et al., 2000).

Ein weiteres Vitamin D-Analogon stellt Falecalcitriol (26,26,26,27,27,27-Hexafluoro-Calcitriol) dar. Es wird oral angewendet. Falecalcitriol und Maxacalcitol kommen in der Therapie vorwiegend in Japan zum Einsatz.

Trotz des verminderten calcimimetischen Effekts der Vitamin D-Analoga muss dennoch auf die Entwicklung einer Hypercalcämie geachtet und eine zu starke Hemmung der PTH-Sekretion verhindert werden, da es anderenfalls zur Entwicklung einer adynamischen Knochenerkrankung kommen kann.

2.2.5.1.5 Natürliche Quellen an aktivem Vitamin D

In der Natur sind verschiedenen Quellen für aktives Vitamin D in Form von Pflanzen vorhanden. Zu diesen gehören unter anderem *Trisetum flavescens*, im deutschsprachigen Raum als Goldhafer bekannt, und *Solanum glaucophyllum*.

Trisetum flavescens zählt zur Familie der Süßgräser (Poaceae) und ist in voralpinem Grasland zu finden (N.N., 2007). Diese Pflanze wurde vor allem durch Intoxikationserscheinungen (Enzootische Calcinose) bei Weidetieren bekannt, die einer Vitamin D-Vergiftung stark ähneln (Dirksen et al., 1974). Mit Hilfe von Fütterungsversuchen und Analysen konnte schließlich $1\alpha\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in *Trisetum flavescens* nachgewiesen werden (Zucker und Rambeck, 1981; Rambeck, 1984).

Da bereits in den 70er Jahren Versuche mit *Solanum glaucophyllum* in Bezug auf die renale Osteodystrophie durchgeführt wurden, soll diese Pflanze als mögliches Therapeutikum in den Vordergrund gestellt werden.

Solanum glaucophyllum

Botanik

Solanum glaucophyllum (früher: *Solanum malacoxylon* Sendtner; *Solanum glaucum*, englisch: Waxyleaf Nightshade) gehört zu den Nachtschattengewächsen. Es wächst als Strauch vor allem auf lehmigem Boden in zeitweilig überschwemmten Gebieten. Die Zweige weisen eine Länge von 1,5 - 3 m auf.



Abbildung 13: Solanum glaucophyllum
(N.N., 2005)

Die Blätter (6 - 18 x 0,6 - 3,5 cm) sind nahezu elliptisch und meist von weißlicher Farbe. Die Früchte von *Solanum glaucophyllum* sind ca. 0,75 - 2 x 0,75 - 2 cm groß und fallen durch ihre dunkel-lila bis schwarz-blaue Farbe auf. Die Pflanze blüht und trägt während des gesamten Jahres Früchte. Jedoch lässt sich hierbei ein Peak von November bis März nachweisen (N.N., 2006 a). Durch das tief reichende Wurzelwerk ist die Pflanze sehr widerstandsfähig gegenüber Unkrautvernichtungsmitteln und Bodenkultivierung (Tokarnia et al., 2002).

Inhaltsstoffe

Solanum glaucophyllum wird zu den kalzinogenen, in den Calciumhaushalt eingreifenden Pflanzen gezählt, da sie verschiedene Vitamin D-Metabolite enthält. Napoli et al. (1977) stellten fest, dass die Effekte auf Zellebene von *Solanum glaucophyllum* und der hormonellen Form von Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxycholecalciferol) signifikante Ähnlichkeit aufweisen: Beide stimulieren den duodenalen Transport von Calcium und Phosphat. Bei nephrektomierten Ratten, deren Calciumaufnahme aus dem Darm gehemmt ist, bewirken sowohl 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ als auch *Solanum glaucophyllum* eine intestinale Calciumresorption. Dies lässt

darauf schließen, dass diese Pflanze die aktive Form des Vitamin D enthält. Durch die in der Pflanze vorhandenen Vitamin D-Metaboliten wird, analog zu im Körper synthetisiertem Vitamin D, in der Mucosa des Darms ein Calcium-Bindungs-Protein gebildet. Infolge kann vermehrt Calcium und Phosphat aus dem Darm resorbiert werden (Morris, 1982).

Dieser der Wirkung von Vitamin D sehr ähnliche Mechanismus wurde zum ersten Mal von O'Donnell und Smith (1973) demonstriert. Jedoch konnten auch 7-Dehydrocholesterol, Vitamin D₃ und 25(OH)D₃ in der Pflanze nachgewiesen werden. 1,24,25-Trihydroxyvitamin D₃ ist zwar im reinen Pflanzenextrakt nicht auffindbar, jedoch nach einer Inkubation mit Pansenflüssigkeit detektierbar (Skliar et al., 1992). Hieraus war zu schließen, dass Pansenmikroben mit Hilfe von Enzymen Vitamin D-Metaboliten in 1,24,25-Trihydroxyvitamin D₃ umwandeln und diese so in eine weniger aktive Form überführen. Mittels Analysen konnte definitiv 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Pflanze nachgewiesen werden.

Ein Unterschied zum ursprünglichen Vitamin D stellt das schnellere Einsetzen der Wirkung und eine kürzere Wirkungsdauer des *Solanum glaucophyllum*-Extrakts dar (Mautalen, 1972). Uribe et al. (1974) stellten bei Versuchen mit Vitamin D-defizienten Ratten fest, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Vitamin D und *Solanum glaucophyllum* keinen additiven Effekt ergab.

Auf welche Weise *Solanum glaucophyllum* diese Inhaltsstoffe bildet, ist noch unbekannt. Jedoch konnten Esparza et al. 1982 die Aktivität von Vitamin-D₃-Hydroxylase in den Mikrosomen und die Aktivität von 25-Dihydroxy-Vitamin D₃-1-Alpha-Hydroxylase in den Mitochondrien und Mikrosomen der Pflanze lokalisieren.

Eine Besonderheit des in der Pflanze enthaltenen Calcitriol ist, dass dieses zum größten Teil als glycosidische Verbindung vorliegt (Humphreys, 1973; Wasserman et al. 1976; Esparza et al. 1982). Dies führt dazu, dass die Substanz wasserlöslich ist, obwohl das eigentliche Vitamin D zu den fettlöslichen Verbindungen zählt. Die Nachforschungen von Procsal et al. (1976) ergaben außerdem, dass auch freies Vitamin D in der Pflanze vorliegt. Diese Vitamin D-Metaboliten sind nicht nur in den Blättern, wie zunächst angenommen, sondern in allen Pflanzenteilen zu finden.

Puche et al. (1980) fanden bei einem Fütterungsversuch mit Blättern von *Solanum glaucophyllum* aus verschiedenen Regionen heraus, dass die antirachitische Eigenschaft bei Pflanzen aus Gebieten mit einer Umgebungstemperatur von ca. 15°C am höchsten ist. Dies trifft zum Beispiel auf Argentinien zu.

Pflanzen, deren Stickstoffversorgung als reichlich bezeichnet werden kann, verbleiben von November bis Dezember im vegetativen Stadium ihres Wachstums. Andere, die in niedriger gelegenen, feuchten Gebieten wachsen, blühen in dieser Zeitspanne. Im Vergleich dieser in unterschiedlichen Regionen wachsenden *Solanum glaucophyllum*-Pflanzen konnte bei jenen, die sich im vegetativen Stadium befanden, eine erhöhte antirachitische Aktivität nachgewiesen werden.

Vorkommen und Eigenschaft

Solanum glaucophyllum ist besonders in Mittel- und Südamerika verbreitet (Tokarnia et al., 2002). In den Blickpunkt der Forschung rückte diese Pflanze in folgendem Zusammenhang: Bei Weidetieren führt die unkontrollierte Aufnahme von großen Mengen *Solanum glaucophyllum* mit dem Futter zu Verkalkungen verschiedener Gewebe, einer enzootischen Calcinose. Die in der Pflanze enthaltenen Vitamin D-Metabolite bewirken eine erhöhte Calciumresorption im Darm. Der Calciumspiegel im Blut steigt an, und es entstehen Kalzifikationsherde in Geweben. Durch diese Eigenschaft stellt *Solanum glaucophyllum* in Regionen, in denen die Pflanze auftritt, einen limitierenden Faktor für die Rinderzucht dar (Tokarnia et al., 2002). Hierbei sind besonders Argentinien, Brasilien, Bolivien, Paraguay und Uruguay betroffen. Auch bei Schafen, Pferden und Schweinen konnten Vergiftungen mit *Solanum glaucophyllum* festgestellt werden. Experimentell wurden Rinder, Schafe, Schweine, Guinea-Schweine, Hasen, Ratten und Fohlen vergiftet (Tokarnia et al., 2002).

Die Intoxikation ist in Argentinien unter der Bezeichnung „Enteque seco“ (Mautalen, 1972) bekannt, die von Ligniers schon 1898 beschrieben wurde. Jedoch nahm man zu dieser Zeit noch an, dass die Ursache eine ernährungsbedingte Imbalance an Mineralstoffen ist. Erst 1967 konnten Worker und Carillo nachweisen, dass der Ursprung in der Pflanze *Solanum glaucophyllum* liegt. In Brasilien wird diese Erkrankung „Espichamento“ (Döbereiner et al., 1971), übersetzt „dünn werden“, genannt.

Die Intoxikation stellt eine chronische Erkrankung dar, die einige Wochen nach Aufnahme der Pflanze ihre ersten Symptome zeigt. Allerdings lässt sich bereits innerhalb von Stunden nach Verabreichung eine Hypercalcämie und -phosphatämie feststellen. Die Symptome der Intoxikation zeigen sich in Appetitverlust, Gewichtsverlust, Diarrhö und Bewegungsstörungen (Mautalen, 1972). Besonders an den Vorderbeinen kann es zur Kontraktion der Sehnen und Bänder kommen. Die Tiere zeigen eine Kyphose, liegen die meiste Zeit und verenden schließlich. Manchmal ist eine Arrhythmie zu beobachten (Tokarnia et al., 2002).

Bei einem Intoxikationsversuch mit Hasen konnten Dalloroso et al. (2001) neben den bereits oben genannten Symptomen auch degenerative Veränderungen und Entzündungsherde in allen Organen nachweisen.

Des Weiteren ist häufig eine degenerative Arthropathie, Knochensklerose und zunehmende Knochenbildung festzustellen. Auch wurde von Fibrose des Knochenmarks, endostaler und periostaler Hyperostosis sowie abnormaler Formation der Grundsubstanz durch Osteoblasten und Fibroblasten berichtet (Dämmrich et al., 1975). Bei der Intoxikation von Hasen war ein erhöhtes Knochen-Remodeling in der Spongiosa nachzuweisen, das durch den calcinogenen Effekt von *Solanum glaucophyllum* und damit durch eine Erhöhung der Knochenresorption erklärt werden kann. Diese vermehrte Knochenresorption kommt durch einen Zuwachs an Osteoklastenzustände (Aguirre et al., 2005). Allerdings wurde in anderen Experimenten eine Hemmung der Knochenresorption beobachtet. Bei Verfütterung einer Calcium-armen Diät und gleichzeitiger Behandlung mit *Solanum glaucophyllum* kommt es zu keiner Erhöhung des Calcium-Plasma-Spiegels (Uribe et al., 1974).

Diese Ergebnisse sollten jedoch nicht erwartet werden, wenn die Pflanze fähig wäre, Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren. Stern et al. (1978) lieferten eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch: Bei In vitro-Versuchen mit einer niedrigen Dosierung von *Solanum glaucophyllum* konnte eine Knochenresorption nachgewiesen werden. Bei Verabreichung einer hohen Dosis wurde jedoch eine Hemmung der Knochenresorption festgestellt. Die Eigenschaften dieser Pflanze sind auch vom Calciumgehalt der Diät abhängig, die den Tieren verfüttert wird: Bei einer normalen Calciumsubstitution bewirkt *Solanum glaucophyllum* eine verminderte Ausscheidung

von Hydroxyprolin. Es kommt zu einer vermehrten Einlagerung von Hydroxyprolin und so zu einer Förderung der Knochenbildung. Bei Verabreichung einer Diät mit niedrigem Calciumgehalt fördert die Pflanze die Ausscheidung von Hydroxyprolin über die Niere und damit den Abbau von Knochengewebe.

Gimeno et al. (2000) stellten bei einem Intoxikationsversuch an Rindern eine Verminderung der Breite der Epithelschicht der Haut fest, die auf eine Reduktion der Zellschichten zurückzuführen ist. Hierbei konnte eine Atrophie der Haarfollikel und der Schweißdrüsen nachgewiesen werden. In einem Intoxikationsversuch an Hasen, durchgeführt von Aguirre et al. (2005), zeigten die Tiere neben den bereits oben erwähnten Symptomen auch Rhinitis.

Pathologie der Intoxikation

Die Pathologie der Intoxikation ist schwer zu verallgemeinern, da die einzelnen Versuche auf unterschiedlichen Grundlagen basieren: verschiedene Tierarten, unterschiedliche Dosierungen und Isolierung der Inhaltsstoffe von *Solanum glaucophyllum*, abweichende Zusammensetzung der gefütterten Diäten, unterschiedliche Verabreichung der Pflanzen bzw. Pflanzenextrakte sowie eine verschieden lange Versuchsdauer (Morris, 1982).

Durch die Hypercalcämie entstehen Kalzifikationsherde in verschiedenen Organen. Diese bestehen aus Carbonat, Apatit und Whitlockite ($(Ca, Mg)_3(PO)_4$). Betroffen sind hierbei die Aorta, andere größere Arterien (ausgenommen die pulmonale Arterie), das Endokard (die Herzklappen eingeschlossen), die Medulla der Nieren und Sehnen (Tokarnia et al., 2002). In einer Untersuchung von arteriellen und Lungen-Kalzifikationsherden von vergifteten Rindern stellten Puche et al. (1978) an der abdominalen Aorta Kalzifikationen der Intima und Media fest, darüber hinaus die Zerreißung und Kalzifizierung elastischer Fasern, eine fokale Hyperplasie der Muskulatur der Gefäßwand, Fibrose der Vasa Vasorum, oft mit deren Verschluss, sowie das Auftreten von hyalinem Knorpel in der Intima mit einer Entwicklung von trabekulärem Knochen an diesen Stellen. In der Lunge konnten Ossifikationsherde nachgewiesen werden. Durch den erhöhten Calciumgehalt im Blut kommt es zu einer Hemmung der PTH-Sekretion und in Folge zu einer Atrophie der Nebenschilddrüse.

Um den Calciumspiegel im Blut zu senken, wird von den C-Zellen der Schilddrüse vermehrt Calcitonin gebildet. Dabei fördert es die Aufnahme von Calcium in den Knochen und führt so zu einer Erhöhung der Knochendichte. Calcitonin bewirkt zudem eine vermehrte Aufnahme von Magnesium in das Gewebe, was den hohen Gehalt an Magnesium in den Kalzifikationsherden erklärt (Morris, 1982). Neben der Kalzifikation ist ein Emphysem im Lungengewebe festzustellen.

Aguirre et al. (2005) fanden bei einer Intoxikation von Hasen eine irreguläre und schmale Wachstumsplatte (growth plate), die auf eine Reduktion der Chondrozyten in der Proliferationszone und hypertrophischen Zone zurückzuführen ist. Diese Erscheinung ist durch den hemmenden Effekt von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ auf die Zellproliferation begründet (Walters, 1992). Morris (1982) beschreibt bei der post-mortem Untersuchung von Rindern die Gelenke der Gliedmaßen als von „Knorpel befreit“.

Therapeutische Anwendung

Durch die Ergebnisse mehrerer Untersuchungen in den 70er Jahren, wie im vorausgegangenen Kapitel vorgestellt, konnte die Annahme bestätigt werden, dass *Solanum glaucophyllum* $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D und Metaboliten dieses Vitamins enthält. Somit lag die Idee nahe, diese Pflanze als Vitamin D-Analogon in Human- und Tiermedizin einzusetzen. Jedoch war es zu dieser Zeit noch nicht möglich, den Gehalt von $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D in *Solanum glaucophyllum*-Blättern zu bestimmen. Die Dosierungen wurden in mg Blättern angegeben. Dies führte zu schwerwiegenden Ungenauigkeiten, da der Gehalt an $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D von der Vegetationsphase abhängt, in der sich die Pflanze befindet (Puche et al. 1980). Es war daher nicht möglich, eine gewisse Menge an getrockneten Blättern einem fixen Gehalt an $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol zuzuordnen. Erst 2004 bestimmte Greissinger in ihren Versuchen am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der LMU München mittels eines Bioassays die biologische Wirksamkeit von *Solanum glaucophyllum*-Extrakten mit Hilfe eines Eischalentests bei Wachteln. Anhand der Kriterien Trockensubstanz und Calciumgehalt der Eischalen wurde die Vitamin D-Aktivität in Calcitriol-Äquivalenten ausgedrückt. Grundlage hierfür war die heute mögliche Herstellung eines Extraktes aus der Pflanze mit standardisiertem Gehalt an $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol.

In der Tiermedizin stellt die Anwendung bei Legehennen ein mögliches Einsatzgebiet von *Solanum glaucophyllum* dar. Erste Versuche in diesem Bereich führten Morris et al. bereits 1977 durch. Hierbei wurde der Einfluss der Pflanzenwirkstoffe auf die Eischalendicke bei Legehennen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Eischalendicke nach Verabreichung von *Solanum glaucophyllum* zunahm.

Cheng et al. untersuchten 2004 den Einsatz von *Solanum glaucophyllum* in der Aufzucht von Broilern. Hierbei wurde ermittelt, ob die Verabreichung des Pflanzenextrakts genau wie aktives Vitamin D zu einer besseren Nutzung von Calcium und Phosphat aus dem Futter und zu einer verminderten Phosphatausscheidung der Tiere in die Umwelt führt. Diese Vermutung konnte bestätigt werden. Schlussfolgerung war, dass die Gabe von *Solanum glaucophyllum* zu einer verbesserten Absorption und Nutzung von Phosphat und Calcium im Futter führt und diese Mineralien bei Zugabe des Extrakts eingespart werden könnten. Des Weiteren bewirkt die Verabreichung von aktivem Vitamin D bzw. *Solanum glaucophyllum* eine verminderte Phosphatausscheidung der Tiere und trägt so zum Umweltschutz bei. Da eine 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Gabe für die Broilermast aus Kostengründen nicht umzusetzen ist, könnte *Solanum glaucophyllum* eine gute Alternative darstellen.

Als weiteres Anwendungsgebiet in der Tiermedizin kommt die Prävention des Milchfiebers bei der Milchkuh in Betracht. Durch die nach der Geburt einsetzende Milchproduktion wird vor allem bei auf hohe Milchleistung gezüchteten Rindern sehr viel Calcium mobilisiert. Infolge erfährt das Tier einen absoluten Calciummangel, und es kommt zum Festliegen. Der Gedanke, *Solanum glaucophyllum* hier als Therapeutikum einzusetzen, basiert auf der vermehrten Calciumresorption aus dem Darm und damit einer erhöhten Calciumverfügbarkeit für die Milchbildung. Hove und Kristiansen führten bereits 1982 Versuche an Milchkühen durch, bei denen sie 1,25-Dihydroxycholecalciferol zur Prävention einer postpartalen Hypocalcämie einsetzten. Hierbei wurde festgestellt, dass eine orale Einzeldosis von 500 µg 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, verabreicht 1 bis 3 Tage vor der Geburt, einer Hypocalcämie vorbeugen kann (Hove und Kristiansen, 1982).

In Deutschland ist kein 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Präparat für Rinder zugelassen. Vorteil bei einem möglichen Einsatz von *Solanum glaucophyllum* wäre das verringerte Risiko einer Hypercalcämie. Im Rahmen einer Dissertation am Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik der LMU München wird derzeit der Gedanke von Hove und Kristiansen wieder aufgegriffen. Die Ergebnisse dieser Studie stehen noch aus.

Schon in den 70er Jahren setzte man auf die antirachitische Wirkung von *Solanum glaucophyllum* beim Menschen. Ladizesky et al. (1974) verglichen die Wirkung von Vitamin D mit einer bestimmten Menge an getrockneten Blättern von *Solanum glaucophyllum* bei Ratten, die seit der Geburt eine rachitogene Diät erhielten. Hierbei zeigte sich zwar eine gesteigerte Kalzifizierung der Epiphysenplatte der Tibia durch *Solanum glaucophyllum*, jedoch war der Effekt durch Verabreichung einer bestimmten Dosis an Vitamin D größer. Da es aber zu dieser Zeit noch nicht möglich war, den Gehalt an Vitamin D in den Pflanzenblättern zu quantifizieren, konnten keine Rückschlüsse auf die Wirkung von *Solanum glaucophyllum* gezogen werden. Es wurde lediglich festgestellt, dass 300 mg der getrockneten Blätter eine geringere Wirkung auf die Knochenkalzifizierung hatten als 200 IU Vitamin D. Jedoch war sowohl bei Vitamin D als auch bei *Solanum glaucophyllum* eine vermehrte Calciumresorption aus dem Darm zu beobachten.

Kraft et al. (1975) verglichen die Wirkung dieser Pflanze mit der von Vitamin D bei rachitischen Ratten und stellten einen dosisabhängigen therapeutischen Effekt an den Läsionen der Epiphysenfugen fest, vergleichbar mit der Anwendung von Vitamin D. Jedoch bestand bei der Therapie mit *Solanum glaucophyllum* wie bei Vitamin D die Tendenz zu einer Hypercalcämie und -phosphatämie. Herrath et al. prüften 1975 mit Hilfe von Ratten die antirachitische Wirkung dieser Pflanze in verschiedenen Dosierungen und erhielten Erfolg versprechende Ergebnisse. In einer Arbeit von Von Rosenberg (2006) wurde der mögliche therapeutische Einsatz von *Solanum glaucophyllum* bei einer Erkrankung an postmenopausaler Osteoporose untersucht. Hierbei konnten high turnover-Erscheinungen bei ovariectomierten Ratten therapiert werden, was sich sowohl in einer Verbesserung der Knochendichte als auch der Mikroarchitektur der Knochen zeigte.

Ein weiteres Einsatzgebiet von *Solanum glaucophyllum* ermittelten Herrath et al. (1974), die diese Pflanze als therapeutische Alternative für 1,25-Dihydroxycholecalciferol bei urämischen Calciumstoffwechselstörungen erforschten. Ihre Studie basierte auf der Erkenntnis, dass bei einer chronischen Niereninsuffizienz die Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere nicht stattfinden kann. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung war allerdings noch nicht bekannt, dass *Solanum glaucophyllum* verschiedene Metaboliten des Vitamin D enthält, sondern nur deren ähnliche Wirkung zu Vitamin D. Deshalb sollte in einem Rattenmodell und an Dialyse-Patienten erforscht werden, ob bei einer nicht vorhandenen bzw. gestörten Nierenfunktion die Verabreichung von *Solanum glaucophyllum* zu einer gesteigerten Calciumresorption aus dem Darm führt. Bei Mensch und Tier konnte diese Annahme bestätigt werden. Mautalen et al. (1977) führten die Idee fort, indem sie *Solanum glaucophyllum*-Blätter für sechs Tage an Hämodialyse-Patienten verabreichten. Hierbei war eine Erhöhung des Serum-Calciumspiegels infolge einer vermehrten intestinalen Calciumresorption festzustellen. Durch diese Ergebnisse entstand der Gedanke, die Pflanze als 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Analogon bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Kampf gegen die renale Osteodystrophie einzusetzen.

Die Studien an niereninsuffizienten Patienten wurden jedoch nicht weiter verfolgt, da eine exakte Bestimmung der Dosierung der Pflanzenextrakte zu dieser Zeit noch nicht möglich war. Inzwischen ist die Forschung soweit vorangeschritten, dass die Inhaltsstoffe von *Solanum glaucophyllum* analytisch quantifiziert und die Wirksamkeit mittels Bioassays erfasst werden können. Vor dem Hintergrund der Versuchserkenntnisse aus den 70er Jahren wäre es nun hoch interessant, diesen Extrakt im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung mit exakten Dosierungen als Therapeutikum der renalen Osteodystrophie zu prüfen. Um den Zustand einer chronischen Niereninsuffizienz nachzuahmen, könnten subtotal nephrektomierte Ratten eingesetzt und die Wirkung eines aktuell verwendeten Vitamin D-Präparats mit der von *Solanum glaucophyllum* verglichen werden.

Ein Ersatz der bis heute in der Therapie gegen renale Osteodystrophie verabreichten synthetischen Vitamin D-Präparate wäre ein entscheidender Fortschritt – führen diese bei einem schweren sekundären Hyperparathyreoidismus doch zu keiner

Besserung oder bei einer Überdosierung sogar zu einer Hypercalcämie und damit zu einer adynamen Knochenerkrankung.

Vorteilhaft wären bei einer Behandlung mit *Solanum glaucophyllum* die höhere therapeutische Breite und die Wasserlöslichkeit im Gegensatz zu den synthetischen Vitamin D-Metaboliten. Des Weiteren würde die Therapie mit einem Naturprodukt wie *Solanum glaucophyllum* evtl. zu einer höheren Akzeptanz und somit zu einer erhöhten Compliance beim Patienten führen.

2.2.5.2 Kontrolle des Phosphat- und Calciumspiegels

Die Kontrolle des Phosphatspiegels stellt eine entscheidende Maßnahme in der Prophylaxe oder Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus dar. Durch den Einsatz von Vitamin D ist die intestinale Phosphatresorption gesteigert, was ein besonderes Augenmerk auf den Phosphatspiegel verlangt.

2.2.5.2.1 Diätetische Maßnahmen

Um die Konzentration an Phosphat nicht zu erhöhen, ist eine phosphatarme Diät zu empfehlen. Hierbei sollte die tägliche Phosphataufnahme auf 1,0 - 1,2 g/Tag beschränkt werden (Yudd und Llach, 2000). Diese Maßnahme ist jedoch nicht leicht zu realisieren, da fast alle pflanzlichen und tierischen Nahrungsmittel Phosphat enthalten. Zu meidende Produkte sind phosphatreiche Softdrinks, Milchprodukte und verschiedene Wurstsorten, denen Phosphat zugesetzt wird. Des Weiteren sollte die Diät bei chronischer Niereninsuffizienz eiweißarme Bestandteile beinhalten. Hierbei besteht besonders bei Dialyse-Patienten die Gefahr einer Mangelernährung. Jedoch sollte die Versorgung an Protein nicht die Grenze von 1,2 g/kg Körpergewicht pro Tag unterschreiten (Pastan und Bailey, 1998). Da ein Gramm Protein durchschnittlich 12 - 16 mg Phosphor enthält, ist es kaum möglich, eine vollwertige Diät mit weniger als 1.000 mg Phosphor zusammenzustellen (Eknoyan et al., 2003).

2.2.5.2.2 Phosphatbinder

Da eine gewisse Zufuhr an Phosphat durch die Nahrung nicht zu verhindern ist, werden orale Phosphatbinder mit der Mahlzeit verabreicht. Die Dosis muss dem Phosphatgehalt der Speise entsprechend angeglichen werden. Bei der Überwachung des Phosphatspiegels während der Therapie sollte der Wert nicht über 1,8 mmol/l liegen.

Calcium-haltige Phosphatbinder

Die Calcium-haltigen Phosphatbinder bilden im Darm mit Phosphat unlösliche Calcium-Phosphat-Aggregate, welche mit der Faeces ausgeschieden werden. Um eine ausreichende Wirkung zu erreichen, sind diese Medikamente stets mit der Mahlzeit einzunehmen (Yudd und Llach, 2000). In der Prädialysephase werden als Phosphatbinder Calcium-Carbonat oder -Acetat verabreicht. Hierbei kommt es zur Bindung von Phosphat durch Carbonat bzw. Acetat, und Calcium wird frei. Das Risiko von Calciumcarbonat liegt jedoch in einer evtl. entstehenden Hypercalcämie und somit in kardiovaskulären Kalzifikationsherden. Diese Erscheinungen erhöhen die Mortalität der Patienten. Häufig treten mit Einsatz der Medikamente auch Magen-Darm-Unverträglichkeiten auf. Calciumacetat bzw. -Carbonat-Dosen sollten unter Berücksichtigung von Calcium- und Phosphatspiegel langsam gesteigert werden. Calciumacetat weist eine höhere Phosphatbindungskapazität auf als Calciumcarbonat und führt gleichzeitig zu einer verminderten Absorption von Calcium im Darmtrakt (Yudd und Llach, 2000). Jedoch ist bei Letzterem eine erhöhte Compliance und Verträglichkeit zu beobachten.

Magnesiumcarbonat

Eine gute Alternative zu Calciumcarbonat und -acetat stellen Magnesium-haltige Phosphatbinder (Magnesiumcarbonat) dar. Hierbei ist beim Einsatz während der Dialyse auf die Verwendung eines magnesiumfreien bzw. magnesiumarmen Dialysats zu achten. Besonders gut geeignet scheint dieser Phosphatbinder, nach Meinung von Yudd und Llach (2000), bei einer Erhöhung von PTH über das zwei- bis dreifache der Norm, da in dieser Phase die Tendenz zu einer Hypercalcämie und

-phosphatämie gegeben ist. In diesem Fall wird Magnesiumcarbonat mit Calcium-haltigen Phosphatbindern kombiniert, wobei Letztere mit den kleineren Mahlzeiten und Magnesiumcarbonat mit den Hauptmahlzeiten einzunehmen sind.

Aluminium-haltige Phosphatbinder

Ist mit Hilfe der bereits beschriebenen Medikamente keine Senkung des Phosphat-spiegels zu erreichen, kommen potentere Aluminium-haltige Phosphatbinder wie Aluminiumhydroxid in Kombination mit Calcium-haltigen Phosphatbindern für eine kurze Periode zum Einsatz. Sie setzen jedoch eine ausreichende Nierenfunktion voraus, da dieses Metall renal eliminiert wird, sowie eine regelmäßige Kontrolle des Aluminiumspiegels. Wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Vitamin D-resistente Osteomalazie, adynome Knochenerkrankung, mikrozytäre Anämie und Aluminium-Enzephalopathie (Dialysis dementia) kommen diese Phosphatbinder jedoch nur ungern zum Einsatz (Akizawa et al., 2003). Hierbei stellten Mallik und Gokal (1999) fest, dass eine Anreicherung von Aluminium über 200 µg/g zu einer Osteomalazie führt. Wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen wird Aluminiumhydroxid heute nur noch als allerletzte Lösung angewandt.

Sevelamer-Hydrochlorid

Um die Gefahr einer Hypercalcämie oder Aluminiumintoxikation zu umgehen, kann alternativ Sevelamer-Hydrochlorid eingesetzt werden. Dieser Phosphatbinder ist ein Polyallylamin-Polymer, der kein Calcium und kein Aluminium enthält und hauptsächlich im Dünndarm durch Ionenaustausch und Wasserstoffbrückenbildung Phosphat bindet und dieses somit nicht resorbiert, sondern mit der Faeces ausgeschieden wird.

Hierdurch sinkt das Risiko der Bildung von Kalzifikationsherden und der Entwicklung einer renalen Osteodystrophie bei Dialyse-Patienten. Ein weiterer Vorteil von Sevelamer ist eine Verbesserung des Lipidprofils, indem das Gesamtcholesterin wie auch LDL-Cholesterin gesenkt wird und so das Risiko abnimmt, an kardiovaskulären Veränderungen zu erkranken (Chertow et al., 1997).

Ein Nachteil dieses Medikaments, im Gegensatz zu Calciumacetat und Aluminiumhaltigen Analoga, ist jedoch die geringere Kapazität, Phosphat zu binden. Die Initialdosis beläuft sich auf 1.000 bis 2.000 mg dreimal täglich in Abhängigkeit vom Phosphatspiegel des Patienten (Tahara et al., 2005). Sevelamer kann allein oder zusammen mit Calcium gegeben werden. Auch Kombinationen von Calciumhaltigen Phosphatbindern und Sevelamer-Hydrochlorid sind möglich. Es ist in Deutschland unter dem Namen Renagel® zugelassen.

Lanthanum Carbonat

Eine Alternative zu den bisher vorgestellten Medikamenten ist Lanthanum Carbonat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$), ein calcium- und aluminiumfreier Phosphatbinder aus der Gruppe der Seltenen Erden. Lanthanum bindet Phosphat und wird nicht bzw. nur in sehr geringem Maße im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Hierbei beträgt die orale Verfügbarkeit nur 0,00089 Prozent (Behets et al., 2004). Dieses Medikament ist seit kurzem auch in Deutschland zugelassen und wird unter dem Namen Fosrenol® vertrieben.

Calciumcitrat findet keine Verwendung, da es die Aluminium-Absorption steigert und dies eine Aluminiumintoxikation zur Folge haben kann (Nolan et al., 1990). Zur Vermeidung einer Hypocalcämie sollte dem Patienten, wenn keine Calciumhaltigen Phosphatbinder zum Einsatz kommen, Calcium verabreicht werden, um die Konzentration im Normalbereich zu halten.

2.2.5.2.3 Dialyse

Bei beiden Formen der Dialyse, Hämo- oder Peritonealdialyse, ist der Verlauf des sekundären Hyperparathyreoidismus gleich (Coburn, 1993). Eine Maßnahme, um die Calciumkonzentration im Plasma zu beeinflussen, stellt die Wahl der Dialysat-Calcium-Konzentration dar. Da jedoch zahlreiche Faktoren auf den Calciumspiegel einwirken, z.B. Calciumhaltige Medikamente, Calciumgehalt der Nahrung, intestinale Resorptionfähigkeit und vieles mehr, müssen alle Komponenten betrachtet werden. Ziel sollte hierbei sein, die Calciumkonzentration knapp über der Norm zu halten, um

so das Fortschreiten des sekundären Hyperparathyreoidismus aufzuhalten und eine Hypercalcämie zu vermeiden (Yudd und Llach, 2000).

Besonders bei Verabreichung Calcium-haltiger Phosphatbinder besteht die Gefahr einer Hypercalcämie, welcher mit einer Senkung der Calcium-Dialysat-Konzentration entgegnet werden kann. Cheng et al. (1993) kamen zu dem Ergebnis, dass bei Peritonealdialyse mit gleichzeitiger Gabe von Calcium-haltigen Phosphatbindern der Calciumgehalt des Dialysats von 3,5 meq/l auf 2,5 meq/l verringert werden sollte. Hierbei muss jedoch der Calciumspiegel im Blut besonders beobachtet werden, da sich bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus die Hypocalcämie und dadurch auch der Zustand des Patienten verschlechtern kann. Bei Hämodialyse-Patienten ist es sinnvoll, die Calciumkonzentration von 1,75 mmol/l im Dialysat auf 1,5 oder sogar auf 1,25 mmol/l zu senken (Haas, 2004). Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass bei Anwendung Calcium-freier Phosphatbinder die Calcium-Dialysat-Konzentration wieder nach oben zu korrigieren ist (Cunningham, 2000).

Auch bei Patienten mit Kalzifikationsherden im Gewebe muss die Calciumkonzentration im Dialysat gesenkt werden. In einem Versuch von Fernandez und Montollu (1994) führte diese Maßnahme zu einer Verbesserung des Zustandes eines Patienten mit Kalzifikationsherden in der Schulter.

Bei einem Dialyse-Patienten ist bei der Verabreichung von Phosphatbinder darüber hinaus zu beachten, dass durch die Dialyse Phosphat, wenn auch in niedriger Konzentration, dem Körper entzogen wird. Jedoch lässt sich mit Hilfe der Dialyse, die dreimal pro Woche stattfindet, der Phosphatspiegel nicht kontrollieren (Yudd und Llach, 2000). Dies ist nur durch tägliche Dialyse erreichbar und wird schon in Form einer nächtlichen Dialyse praktiziert. In diesem Fall sind Phosphatbinder nicht mehr von Nöten. Jedoch muss dann darauf geachtet werden, dass keine Hypophosphatämie entsteht. Die Präventionsmaßnahmen bei Dialyse-Patienten beschränken sich auf das Einstellen des Calcium- und Phosphatspiegels im Normalbereich und auf das Aufhalten des sekundären Hyperparathyreoidismus. Jedoch sind diese Maßnahmen in den meisten Fällen nicht zufriedenstellend, da nach den Untersuchungen von Malberti et al. (2001) mit der Dauer der Nierenerkrankung auch die Wahrscheinlichkeit steigt, eine Parathyreoidektomie durchführen zu müssen.

2.2.5.2.4 Calcimimetica

Eine weitere Möglichkeit zur Suppression der Nebenschilddrüse findet sich in dem Medikament Cinacalcet Hydrochlorid (AMG 073). Dieser Wirkstoff zählt zur Gruppe der Calcimimetika und führt über seine Wirkung an den Calciumrezeptoren der Parathyreoidea zu einer verminderten Sekretion von PTH und einer Verhinderung der Hyperplasie der Parathyreoidea (Mizobuchi et al., 2004). Des Weiteren ist eine Verbesserung der Werte von Calcium, Phosphat und deren Produkt zu verzeichnen (Elder, 2005). Cinacalcet erhöht die Sensitivität am Calciumrezeptor (CaR) für Calcium (Nemeth et al., 1998), indem vermutlich eine Änderung der dreidimensionalen Struktur des Rezeptors stattfindet. Hierdurch wird die PTH-Sekretion und gleichzeitig der Calcium- und Phosphatspiegel innerhalb weniger Stunden vermindert (Block et al., 2004). Die genauen Wirkmechanismen sind jedoch noch unbekannt.

Cinacalcet zählt zu den Typ II-Calcimimetica, da es selbst nur als indirekter Agonist am CaR wirkt, im Gegensatz zu den Typ I-Calcimimetica, die direkt am CaR ansetzen und den gleichen Effekt wie Calcium haben. Zu den Letztgenannten gehören verschiedene Kationen wie Magnesium, Aluminium oder Lanthanum (Cunningham, 2005). Ihre Wirkung ist wesentlich stärker als die von Calcium, doch liegen sie nur in sehr geringen Konzentrationen vor. Im Gegensatz zu Vitamin D setzt die Wirkung von Cinacalcet innerhalb weniger Minuten ein und flacht schon nach Stunden bis Tagen wieder ab. Da sich jedoch die Kosten für eine Behandlung mit Cinacalcet auf ca. 13.100 EUR pro Jahr belaufen, kann es in manchen Ländern nur sehr begrenzt eingesetzt werden (Cunningham, 2005).

Eine Indikation für Cinacalcet besteht in einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der zwar auf hohe Dosen von Vitamin D reagiert, wobei sich aber gleichzeitig das Calcium-Phosphat-Produkt erhöht (Locatelli et al., 2002). Es kann alleine oder in Kombination mit Vitamin D eingesetzt werden. Hierbei ist interessant, dass Patienten mit sehr fortgeschrittenem Hyperparathyreoidismus auf eine Behandlung mit Cinacalcet und Vitamin D gleich gut ansprechen wie mit geringem oder mittelschwerem Hyperparathyreoidismus. Dies stellt sich bei einer alleinigen Behandlung mit Vitamin D nicht so dar. Grund hierfür ist die Verminderung oder Absenz der Vitamin D-Rezeptoren in der nodulär hyperplastischen Nebenschilddrüse (Fukuda et al., 1993).

Die Entwicklung der Calcimimetika fand ihren Ursprung, als Brown et al. (1993) einen Rezeptor aus der Parathyreoidea vom Rind, der die extrazelluläre Calciumkonzentration misst, klonen und charakterisierten. Jedoch befindet sich dieser Rezeptor nicht nur auf der Nebenschilddrüse, sondern auch in den C-Zellen der Schilddrüse, Nieren, Plazenta, im Darm, Knochen und Knorpel. Das erste Calcimimetikum war NPS-R-467, das jedoch eine ungünstige Pharmakokinetik aufwies. In höheren Konzentrationen senkt es nicht nur den PTH-Spiegel, sondern auch Calcitonin und führt zu komplexen Schwankungen von intrazellulärem Calcium (Miedlich et al., 2002). Schließlich wurde es durch Cinacalcet ersetzt. Cinacalcet ist seit kurzem auch in Deutschland unter dem Vertriebsnamen Mimpara[®] zugelassen. In den USA ist es unter dem Namen Sensipar[®] bekannt.

2.2.5.2.5 Natrium-Phosphat-Cotransport-Hemmung

In der Forschung wird derzeit auch an Medikamenten gearbeitet, die den intestinalen Cotransporter für Natrium und Phosphat hemmen. Zu diesen zählt das phosphorierte Phloretin-Derivat 2'-Phosphophloretin, welches bei Teilen der intestinalen Bürstensaummembran von Hasen und Ratten zu einer Hemmung der Natrium-abhängigen Resorption von Phosphat führte (Peerce und Clarke, 2002).

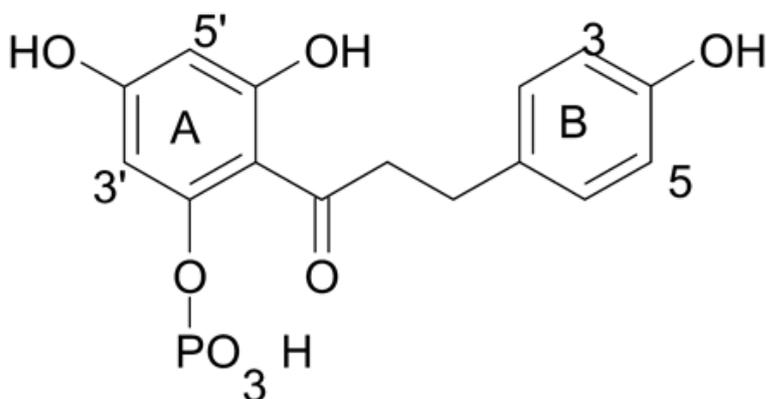


Abbildung 14: Struktur von 2'-Phosphophloretin
(nach Peerce und Clarke, 2002)

In weiteren Versuchen wurde an einem Stück menschlichen Darms der Effekt von 2'-Phosphophloretin, 4'-Phosphophloretin und 4-Phosphophloretin untersucht (Peerce et al., 2003). Hierbei stellte sich heraus, dass nur 2'-Phosphophloretin zu einer Hemmung der Natrium-abhängigen Phosphataufnahme im Darm führt. 2004 setzten Peerce et al. ihre Versuche mit 2'-Phosphophloretin fort. Diesmal wurden 5/6-nephrektomierte Ratten mit dieser Verbindung behandelt. Dabei konnte eine Verminderung des Serum-Phosphats um 40 Prozent beobachtet werden, während bei den unbehandelten 5/6-nephrektomierten Ratten ein Anstieg um 17 Prozent festzustellen war.

Auch Niceritrol, ein Nicotinsäure-Derivat, das normalerweise bei Hyperlipidämie eingesetzt wird, führt zu einer verminderten intestinalen Phosphatabsorption, indem vermehrt Phosphat mit der Faeces ausgeschieden wird (Kuboyama et al., 1999). Jedoch kommt es nach längerer Anwendung bei Dialyse-Patienten zu Anämie und Thrombozytopenie (Akizawa et al., 2003).

2.2.5.3 Parathyreoidektomie und intraglanduläre Injektion

Lässt sich die Hyperphosphatämie und -calcämie nicht mittels einer konservativen Therapie beheben, bleibt als operative Möglichkeit eine Parathyreoidektomie. Das Risiko, eine Parathyreoidektomie durchführen zu müssen, steigt mit der Zahl der Jahre in Dialysebehandlung. So stellten Malberti et al. (2001) fest, dass eine Parathyreoidektomie bei 10 - 30 Prozent der Patienten durchgeführt werden muss, die länger als 10 Jahre unter Hämodialyse stehen. Bei 3 - 5 Prozent der Patienten, die an einem sekundären Hyperparathyreoidismus leiden, ist eine Parathyreoidektomie ebenfalls nötig (Gagné et al., 1992).

Als Indikationen für eine Parathyreoidektomie gelten ein stark erhöhter iPTH-Wert (über 400 pmol/l) (Gasparri et al., 2001), eine histologisch bestätigte Osteitis fibrosa, persistierende Hypercalcämie >10,2 mg/dl, Hyperphosphatämie >6,0 mg/dl (Tominaga et al., 2005), schwerer und nicht behandelbarer Pruritus, ein Calcium-Phosphat-Produkt, das konstant 70 bis 80 übersteigt und sich in extraskelletalen

Kalzifikationsherden zeigt, fortschreitende Knochen- und Gelenkschmerzen, Knochenbrüche, Knochendformationen und/oder eine symptomatische Hypercalcämie nach erfolgreicher Nierentransplantation (Yudd und Llach, 2000). Sobald eine Therapie mit Vitamin D nicht mehr zur Senkung von PTH führt, ist eine Parathyreoidektomie angeraten (Onoda et al., 2005).

Um zwischen einer konservativen Therapie und einer Parathyreoidektomie zu entscheiden, sollte auch das Volumen der Drüsen vermessen werden, da generell festzustellen ist: Je kleiner die Nebenschilddrüse, desto besser wird der Patient auf eine konservative Therapie ansprechen (Onoda et al., 2005). Tominaga et al. (2006) untersuchten den Erfolg einer Therapie mit Maxacalcitol in Abhängigkeit von der Größe der Parathyreoidea. Hierbei kamen auch sie zum Ergebnis, dass das Volumen der Parathyreoidea einen Anhaltspunkt für das Gelingen der Behandlung liefert. Umgekehrt stellten sie fest, dass bei einem Volumen von mehr als 500 mm³ zu einer Parathyreoidektomie zu raten ist (Tominaga et al., 2005). Generell kann gesagt werden, dass eine noduläre Hyperplasie eine Indikation zum Eingriff darstellt. Beim Vorliegen einer Kalziphylaxie ist ebenfalls unbedingt eine Parathyreoidektomie durchzuführen.

Oft rühren diese Indikationen von einem Fehlschlagen der medikamentellen Therapie aufgrund der geringen Compliance der Patienten während der Dialyse. Bei Patienten, die vor einer Nierentransplantation stehen und deren iPTH-Wert über 400 pmol/l liegt, sollte trotz medikamenteller Therapie zuerst eine Parathyreoidektomie durchgeführt werden, da es anderenfalls zu einer Schädigung des Transplantats kommen kann (Gasparri et al., 1996).

Bei der Parathyreoidektomie stehen generell drei verschiedene Methoden zur Auswahl: die totale Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm oder die subtotale Parathyreoidektomie. Bei letzterer wird von einer Drüse soviel entfernt, dass nur noch 100 - 300 mg bestehen bleiben. Die anderen Drüsen werden ganz herausgenommen (Locatelli et al., 2002). Bei der totalen Parathyreoidektomie kommen alle vier Drüsen zur Entfernung. Für die Autotransplantation wird die kleinste diffus hyperplastische Drüse ausgewählt und in 1 x 1 x 3 mm große Stücke geschnitten. 30 dieser Drüsenteile

werden daraufhin einzeln jeweils in ein eigenes Bett in den M. brachioradialis eingepflanzt, ohne dass dabei eine Blutzufuhr vorhanden ist (Nakagawa et al., 2000).

Die subtotale oder totale Parathyreidektomie hat das Ziel, einen Hyperparathyreoidismus und eine Langzeittherapie mit Calcium und Calcitriol zu verhindern. Bei Patienten mit schweren Gewebsverkalkungen wird eine totale Parathyreidektomie ohne Autotransplantation bevorzugt. Bei dieser Methode wächst allerdings das Risiko eines Hypoparathyreoidismus. Diese Gefahr ist bei der subtotalen Parathyreidektomie oder der Parathyreidektomie mit Autotransplantation wesentlich geringer. Des Weiteren hat die totale Parathyreidektomie mit einer Autotransplantation den Vorteil, dass bei einem Rückfall in einen Hyperparathyreoidismus der chirurgische Aufwand, das hyperplastische Gewebe aus dem Unterarm zu entfernen, wesentlich geringer ist als bei einer durchgeführten subtotalen Parathyreidektomie (Takagi et al., 1984).

Gasparri et al. (2001) hingegen stellten fest, dass es bei einer Parathyreidektomie, egal nach welcher Methode, bei 5 - 8 Prozent der Patienten zum Wiederauftreten eines Hyperparathyreoidismus kommt. Deshalb sprechen sie sich, nachdem alle Methoden der Parathyreidektomie mit dem gleichen Risiko der Rückfälligkeit behaftet sind, für die am wenigsten radikale Methode aus, also die subtotale Parathyreidektomie. Dieses Wiederauftreten eines Hyperparathyreoidismus wird bei einer nodulären Hyperplasie wesentlich häufiger beobachtet (Niederle et al., 1989). Weiterhin kann auch ein Hyperparathyreoidismus bestehen bleiben, wenn ektopisches Drüsengewebe im Mediastinum vorhanden ist, nicht entdeckt und entfernt wurde (Tominaga et al., 2003). Außerdem ist es möglich, dass mehr als vier Drüsen angelegt sind und dieses ektopische Gewebe bei der Operation übersehen wird.

Stracke et al. (1999) fanden in Untersuchungen heraus, dass sich bei 2/3 der Patienten nach einer totalen Parathyreidektomie ohne Autotransplantation der PTH-Spiegel über oder auf den Normwert einstellte. Die Ursache hierfür ist noch ungeklärt. Jedoch wird vermutet, dass der PTH-Spiegel von ektopischem Nebenschilddrüsengewebe unterhalten wird.

Komplikationen einer Parathyreoidektomie äußern sich in einer postoperativen Hypocalcämie und den Symptomen des „hungry bone syndrome“ (Vercauteren et al., 1988). Hierbei kann es außerdem zu einer Hypophosphatämie kommen. Dieser Erscheinung ist mit Hilfe einer oralen oder intravenösen Gabe von Calcitriol einige Tage vor und nach der OP und einer gleichzeitigen oralen Verabreichung von Calcium zu entgegen. Beim Auftreten einer Tetanie und einem starken Abfall von Calcium muss dieses intravenös verabreicht werden.

Beim Vorliegen einer adynamen Knochenerkrankung ist eine Parathyreoidektomie kontraindiziert. Eine Behandlungsmöglichkeit bei inoperablen Patienten stellt als ultima ratio die Injektion von Alkohol (percutaneous ethanol injection therapy, PEIT) in die vergrößerte Nebenschilddrüse unter Ultraschall-Kontrolle dar. Hierdurch kommt es zu einer Gewebssklerose. Meist sind mehrere Injektionen nötig. Wenn jedoch nach fünf Behandlungen keine Absenkung von PTH stattfindet, ist eine Parathyreoidektomie trotzdem angezeigt (Onoda et al., 2005). Bei Vergrößerung von mehr als zwei Drüsen der Parathyroidea ist der Eingriff kontraindiziert (Fukagawa und Nakanishi, 2003). Diese Feststellung stimmt auch gut mit den Ergebnissen von Onoda et al. (2005) überein: Von Patienten, bei denen eine oder zwei Drüsen vergrößert waren, erreichten 68,4 Prozent nach Ethanolinjektion eine Senkung des PTH-Spiegels unter 300 pg/ml, welcher in den K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)-Guidelines empfohlen wird. Bei Patienten mit einer Hypertrophie von drei oder vier Drüsen lag der Prozentsatz, der diese PTH-Grenze erreichte, nur bei 36,4 Prozent.

Nach der Injektion fällt der PTH-Spiegel nur langsam ab, im Gegensatz zu einer totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation in den Unterarm, bei der der PTH-Spiegel schlagartig sinkt (Onoda, 2005). Bei diesem Eingriff besteht allerdings die Gefahr, dass es durch die beidseitige perkutane Injektion zu einer Lähmung von rückläufigen laryngealen Nervenbahnen kommt (Akizawa et al., 2003).

Eine weitere Möglichkeit, bei der das Risiko einer Nervenlähmung umgangen wird, ist die Injektion von Calcitriol bzw. Maxacalcitol in die Nebenschilddrüse. Bei Anwendung von Letzterem wird die PTH-Sekretion unterdrückt, ohne den Phosphat- oder Calciumspiegel zu beeinflussen. Gleichzeitig führt die Injektion zu einer Verminder-

ung des Drüsengewebes bei Dialyse-Patienten, die auf andere Medikamente nicht mehr reagieren. Dies kann auf die Apoptose von hyperplastischen Zellen und die verminderte Zahl an VDR durch die hohe Konzentration von Vitamin D zurückgeführt werden (Akizawa et al., 2003). Darüber hinaus vermutet man, dass Calcitriol bzw. Maxacalcitol direkt in der Nebenschilddrüse wirkt und so die Resistenz gegenüber Calcitriol durchbrochen wird. In einer Studie von De Barros Gueiros et al. (2004) konnte nach einer pathohistologischen Untersuchung der Drüsen nach Injektion von Calcitriol ebenfalls eine Sklerose des Drüsengewebes, ähnlich der Zerstörung durch Ethanol, festgestellt werden.

2.2.6 Prophylaxe und Therapie einer low turnover-Osteopathie

Da eine adyname Knochenerkrankung häufig infolge der Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch Gabe hoher Dosen von Calcium, Calcium-haltiger Phosphatbinder und Calcitriol ausgelöst wird, sollten als Präventionsmaßnahme diese Medikamente nur sehr gezielt und wohl dosiert zum Einsatz kommen. Wenn sich der PTH-Spiegel bei der Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus dem gewünschten Wert annähert (150 - 200 pg/ml), ist die Dosis an aktivem Vitamin D zu vermindern. Hierdurch kann einer zu starken Suppression der Nebenschilddrüse und so einer adynamen Knochenerkrankung vorgebeugt werden.

Bei der Therapie einer low turnover-Osteopathie steht die Verhinderung einer Nebenschilddrüsensuppression und eine verminderte Aufnahme von Aluminium im Vordergrund, wenn dies die Ursache der renalen Osteodystrophie ist (Locatelli et al., 2002). Hierbei stellt die Reinigung des Dialysatwassers von Aluminium eine wichtige Präventionsmaßnahme dar (Mazzaferro et al., 1997). Aluminium-haltige Medikamente wie z.B. Aluminiumhydroxid müssen sofort abgesetzt werden.

Außerdem kommen Vitamin D-Metaboliten, Phosphatbinder und eine geeignete Calcium-Dialysat-Konzentration zum Einsatz. Jedoch sollte Calcitriol nur mit Vorsicht verabreicht werden. Wenn der Calciumspiegel über 2,7 mmol/l ansteigt, muss die Calcitrioltherapie gestoppt werden (Dimkovic und Oreopoulos, 2001). Bei Patienten

mit adynamer Knochenerkrankung, die einen normalen oder nur leicht erhöhten PTH-Spiegel aufweisen, ist von einer Behandlung mit aktivem Vitamin D abzusehen (Goodman et al., 1994). Entwickelt sich infolge der Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus eine adynamische Knochenerkrankung, sollte aktives Vitamin D nur noch in verminderter Dosis verabreicht oder abgesetzt werden.

Die Behandlung der metabolischen Azidose, die häufig zusammen mit dem Bild der Osteomalazie auftritt, stellt ebenfalls einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar. Eine Möglichkeit, die Nebenschilddrüse zur Produktion von PTH anzuregen, besteht in der Verminderung des Dialysat-Calciums. Jedoch sollte diese Maßnahme nur unter Kontrolle von Calcium und PTH und nur für eine kurze Periode angewandt werden (Cannata-Andía, 2000 b).

Ein weiterer entscheidender Aspekt in der Therapie ist die Vermeidung der Bildung von Kalzifikationsherden, ausgelöst durch eine Hypercalcämie. Hierbei ist auf eine verminderte Aufnahme von Calcium mit der Nahrung zu achten. Um den Calciumspiegel nicht anzuheben und trotzdem den Phosphatspiegel zu kontrollieren, können calcium- und aluminiumfreie Phosphatbinder wie z.B. Sevelamer-Hydrochlorid zum Einsatz kommen.

Um eine Aluminiumexposition zu vermeiden, sollten keine Aluminium-haltigen Phosphatbinder verwendet werden und im Dialysat die Aluminiumkonzentration unter 2 µg/l liegen (Fernandez-Martin et al., 1998). Durch diesen Dialysataluminiumgehalt wird sichergestellt, dass das Metall nur vom Patienten in das Dialysat gelangt und nicht umgekehrt. Des Weiteren kann auch eine geringe Dosis an Desferrioxamin (DFO) eingesetzt werden, ein Eisen-Chelatbildner aus der Gruppe der Hydroxamat-Siderophore. Es wird aus Kulturen von *Streptomyces pilosus* gebildet, mobilisiert Aluminium dadurch aus Gehirn und Knochen, aktiviert gleichzeitig den Knochenstoffwechsel und bindet das Metall an Desferrioxamin. Dadurch steigt der Gehalt an Aluminium im Blut, und es entsteht ein Konzentrationsgradient zwischen dem Blut des Patienten und dem Dialysat. So kann vermehrt Aluminium mit Hilfe hochpermeabler Membranen durch Dialyse entfernt werden.

Bei dieser Behandlung besteht das Risiko opportunistischer Infektionen, weshalb das Medikament nur bei Patienten mit schweren Symptomen wie z.B. Muskelschmerzen, Schwäche, starken Schmerzen im Bereich der Knochen oder Frakturen zum Einsatz kommen sollte (Goodman et al., 1999). Canteros et al. (1998) sind der Meinung, dass eine Dosis von 2,5 mg/kg und sogar 0,5 mg/kg einen ausreichenden Effekt liefert. Jedoch muss betont werden, dass mit dieser Methode nur ein geringer Anteil an Aluminium entfernt werden kann. Dies macht wiederum deutlich, wie wichtig die Prävention bezüglich einer Aluminiumexposition ist. Auch die Kosten für eine Therapie mit DFO sind nicht zu unterschätzen. Weiterhin ist die Überwachung verschiedener Risikofaktoren wie z.B. Vitamin K-Mangel, Entstehung eines Hypogonadismus oder Hypothyreoidismus sowie das Vorliegen einer reduzierten Mobilität entscheidend (Haas, 2004).

2.2.7 Entwicklung nach einer Transplantation

Man könnte annehmen, dass nach einer Nierentransplantation die Ursache der renalen Osteodystrophie beseitigt sei und sich so die pathologischen Veränderungen wieder zurückbilden würden. Osteoidose und Osteoporose nehmen mit einer längeren Dauer nach der Transplantation jedoch zu.

Zum Fortschreiten der Osteoporose tragen auch die hohen Dosen an verabreichten Glucocorticoiden und Immunsuppressiva bei, die eine Abstoßungsreaktion des Transplantats verhindern sollen. Sie führen zu einer verminderten Osteoblastenentwicklung und einer erhöhten Apoptoserate der Osteoblasten und Osteocyten (Weinstein et al., 1998).

Die hohen Dosen dieser Steroide, der vorher meist existente Hyperparathyreoidismus, die Störungen im Phosphat-, Calcium- und Magnesiummetabolismus, die Veränderungen im Hormonhaushalt, die postoperative Immobilität und eine Cyclosporin A- oder Tacrolimus-Therapie beeinflussen den Knochenstoffwechsel. So kann in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation bis zu 10 Prozent der mineralisierten Knochendichte der Wirbel verloren gehen (Julian et al., 1991).

Nach der Transplantation entwickeln die meisten Patienten, die zuerst unter einer high turnover-Osteopathie oder einer gemischten Form litten, eine low turnover-Osteopathie. Bei low turnover-Osteopathie-Patienten jedoch verbesserte sich der Zustand nach einer Transplantation (Cruz et al., 2004). Der Knochenmassenverlust kommt durch Apoptose der Osteoblasten und durch einen Wechsel der Osteoblasten von der aktiven Form in das Ruhestadium zustande (Rojas et al., 2003).

Als Therapie dieses Knochenmassenverlusts bleiben nur Vitamin D- und Calcium-Verabreichung oder Biphosphonate. Eine andere Möglichkeit, die low turnover-Osteopathie nach der Transplantation in den Griff zu bekommen, stellt eine Behandlung mit PTH dar, das die Knochendichte erhöht. Hier stehen zwei Präparate zur Verfügung: ein Fragment von humanem PTH (hPTH), Forteo[®], und das intakte PTH, Preos[™] (Haas, 2004).

2.2.8 Aktueller Stand der Therapie

Durch die Forschung im Bereich der renalen Osteodystrophie und die Entwicklung neuer Medikamente haben sich nicht nur die Therapiemöglichkeiten verbessert, sondern sich auch das Erscheinungsbild dieser Erkrankung im Laufe der Zeit gewandelt. So war bis vor einigen Jahren noch das Bild der high turnover-Osteopathie in Bezug auf die renale Osteodystrophie vorherrschend, während heute die Zahl der Patienten mit einer adynamen Knochenerkrankung stetig steigt. Das Szenario der low turnover-Osteopathie infolge einer Aluminiumüberladung ist, mit Ausnahme von Entwicklungsländern, nur noch selten anzutreffen, da Aluminiumhaltige Phosphatbinder mit größter Vorsicht eingesetzt werden und auf die Reinheit des Dialysatwassers sehr geachtet wird. Jedoch treten immer noch schwerwiegendste Komplikationen trotz oder auch wegen bestimmter Therapiemaßnahmen auf. Im folgenden Kapitel sollen mit Hilfe aktueller Studien zu einzelnen Therapeutika die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten aus heutiger Sicht dargestellt werden.

2.2.8.1 Vitamin D-Metaboliten

Dosierung

Die verschiedenen Formen des aktiven Vitamin D sind ein wichtiger Schwerpunkt in der Therapie der renalen Osteodystrophie, besonders bei der high turnover-Osteopathie. Mit Hilfe der verschiedenen Vitamin D-Metaboliten soll, wie in den vorangegangenen Kapiteln erläutert, die Überfunktion der Nebenschilddrüse eingedämmt, der Mangel an 1,25-Dihydroxycholecalciferol ausgeglichen und der Calciumspiegel in einen Normalbereich gebracht werden. Um in den ersten Stadien der chronischen Niereninsuffizienz deren Fortschritt aufzuhalten, genügt meist eine Dosis an 0,25 µg Calcitriol. In der Phase, in der schon eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse besteht, müssen höhere Dosierungen (3 - 5 µg) zum Einsatz kommen (Díaz-Corte und Cannata-Andía, 2000).

Neben Calcitriol und Alphacalcidol wurden neue Vitamin D-Metaboliten entwickelt. Zu ihnen zählen, wie bereits vorgestellt, unter anderem Maxacalcitol (OCT), Doxercalciferol und Paricalcitol.

In Untersuchungen zur Dosisfindung für Maxacalcitol stellte man fest, dass bei Hämodialyse-Patienten als Initialdosierung 10 µg/Hämodialyse optimale Ergebnisse liefern. Hierbei muss jedoch betont werden, dass jeder Patient individuell zu betrachten ist und Parameter wie PTH und Calcium in die Dosierung mit einfließen müssen. Zu dieser Aussage kamen auch Akizawa et al. (2002) in einer Studie, in der sie feststellten, dass Patienten mit PTH-Wert unter 500 pg/ml zu Beginn einer Therapie mit 5 µg/Hämodialyse eingestellt werden sollten. Bei Patienten mit PTH über 500 pg/ml muss die Dosierung auf 10 µg/Hämodialyse erhöht werden. Im Verlauf der Therapie sind die verschiedenen Parameter regelmäßig zu überprüfen und die Dosis an OCT anzupassen, um die Gefahr einer Hypercalcämie oder -phosphatämie gering zu halten.

Die Hypercalcämie als Nebenwirkung

Einen limitierenden Faktor in der Therapie mit aktivem Vitamin D stellt das Risiko der Entwicklung einer Hypercalcämie und -phosphatämie infolge einer gesteigerten intestinalen Calcium- und Phosphatresorption sowie Knochenresorption dar. Diese Mineralstoff-Imbalancen führen zum vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. vaskulären Kalzifikationsherden und so zum Anstieg der Mortalitätsrate. Hierbei besteht bei Patienten, die gleichzeitig unter Diabetes mellitus leiden, eine erhöhte Gefahr kardiovaskulärer Erkrankungen (Ishida et al., 2005). In Bezug auf die Entwicklung einer Hypercalcämie konnte festgestellt werden, dass bei einer täglichen oralen Verabreichung ein höheres Risiko herrscht als bei einer intermittierenden intravenösen Gabe von Calcitriol. Jedoch ist bei einer intermittierenden oralen Verabreichung die Wirkung vergleichbar mit einer intermittierenden intravenösen Gabe (Tsukamoto et al., 1991).

Fischer und Harris (1993) untersuchten ebenfalls den Unterschied in der Wirkung einer intermittierenden oralen und intravenösen Verabreichung. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine pulsatile intravenöse Therapie effektiver in der Senkung des PTH-Spiegels ist. Außerdem kommt es seltener zu hypercalcämischen oder -phosphatämischen Phasen, und es werden geringere Dosen an Phosphatbindern benötigt (Andress, 2001). Bei einer intermittierenden oralen Therapie mit Calcitriol ist im Gegensatz zur täglichen oralen Einnahme das Risiko einer Hypercalcämie vermindert. Jedoch müssen bei der Risikobewertung auch der Calciumdialysatgehalt und die Verabreichung von Calcium-haltigen Phosphatbindern mit einfließen.

Bei dosisabhängigen Untersuchungen mit dem Vitamin D-Analogon OCT wurde festgestellt, dass die zu verabreichende Dosis vom PTH-Spiegel des Patienten abhängig gemacht werden sollte, um eine Hypercalcämie zu vermeiden (Akizawa et al., 2004). Tsuruoka et al. (2003) testeten, ob bei einer pulsatilen Therapie mit einer hohen Dosis (3 µg) von 1,25-Dihydroxycholecalciferol über 12 Monate das Ausmaß der Wirkung einem circadianem Rhythmus unterworfen ist. Sie stellten fest, dass bei der Verabreichung am Morgen das Risiko einer Hypercalcämie größer war als bei der Einnahme am Abend.

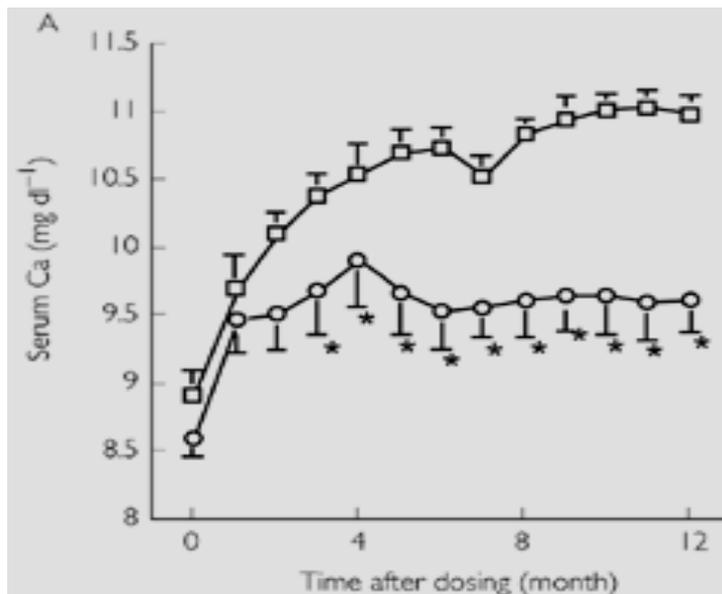


Abbildung 15: Serum-Calcium-Konzentration während der Verabreichung von Vitamin D₃ am Morgen und am Abend
 (○→ Verabreichung am Abend, □→ Verabreichung am Morgen)
 (nach Tsuruoka et al., 2003)

Darüber hinaus stieg die Knochendichte bei einer Verabreichung am Abend stärker an, während PTH in gleichem Maße sank. Hieraus entstand die Feststellung, dass die Behandlung mit einer höheren Dosis an aktivem Vitamin D am Abend das Risiko einer Hypercalcämie vermindert und gleichzeitig die Effektivität der Behandlung, im Gegensatz zur Einnahme am Morgen, steigert. Hierbei ist jedoch kritisch zu bemerken, dass sich die Zahl der untersuchten Patienten nur auf 13 beschränkte und der Calciumgehalt der Diäten in Bezug auf die Mahlzeiten nicht einheitlich war.

Obwohl Maxacalcitol zunächst für ein weniger calcämisches Vitamin D-Analogon gehalten wurde, steht heute fest, dass die Potenz der Entwicklung einer Hypercalcämie bei Calcitriol und OCT vergleichbar ist (Kazama et al., 2005). Paricalcitol führte bei Untersuchungen an Hämodialyse-Patienten zu einer schnelleren Senkung des PTH-Spiegels als Calcitriol, und es traten weniger Phasen von Hypercalcämie auf als bei einer Calcitrioltherapie (Sprague et al., 2003).

Beeinflussung der Therapie durch eine metabolische Azidose

In Bezug auf die Wirkung von Vitamin D stellten Cunningham und Avioli (1982) fest, dass das Bestehen einer metabolischen Azidose zu einer Therapie-Resistenz gegenüber einer renalen Osteodystrophie führt. Coen et al. (1995) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass bei Vorliegen einer metabolischen Azidose eine verminderte Besserung der histomorphometrischen Parameter infolge einer Calcitrioltherapie beobachtet werden kann. Patienten mit einem ausgeglichenen Säure-Base-Haushalt wiesen einen verbesserten Heilungsprozess auf. Dies führt zu der Feststellung, dass vor Beginn einer Therapie mit aktivem Vitamin D bei Bestehen einer metabolischen Azidose eine Korrektur des Säure-Base-Haushalts angezeigt ist.

Nierenprotektive Eigenschaft

Schwarz et al. (1998 b) testeten in Versuchen an subtotal nephrektomierten Ratten, ob die bereits nachgewiesene antiproliferative Wirkung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol auch zu einer Abschwächung der Glomerulosklerose in der Niere führt.

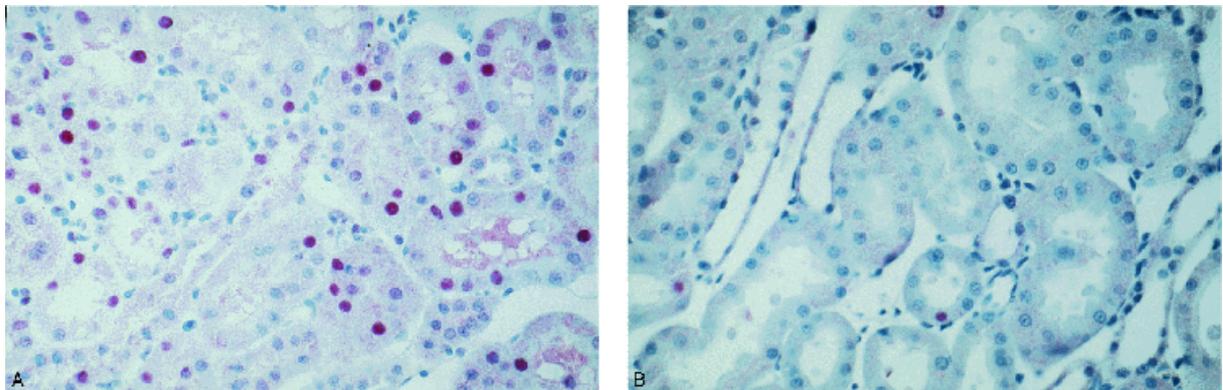


Abbildung 16: Tubuli von parathyreoidektomierten, subtotal nephrektomierten Ratten
Vergleich von Tieren ohne (A) und mit (B) 1,25(OH)₂D₃-Therapie
(nach Schwarz et al., 1998 b)

Hierbei wurde festgestellt, dass in den Tubuluszellen und Gefäßwänden der Niere weniger Sklerose-förderndes Cytokine TGF- β gemessen werden konnte. Dies zeigt, dass durch eine Therapie mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Schädigung der Niere in geringem Maße aufgehalten wird. Diese Beobachtung stellt jedoch nur einen Nebeneffekt in der Wirkung von aktivem Vitamin D dar.

In diesem Zusammenhang wiesen Kuhlmann et al. (2004) nach, dass durch die Behandlung mit aktivem Vitamin D auch die Verminderung der Podozytenzahl, deren Proliferation und Schädigung bei subtotal nephrektomierten Ratten im Vergleich zu einer Ethanolverabreichung geringer ausfiel. Hieraus leitet sich eine nierenprotektive Eigenschaft des aktiven Vitamin D ab (Kuhlmann et al., 2004).

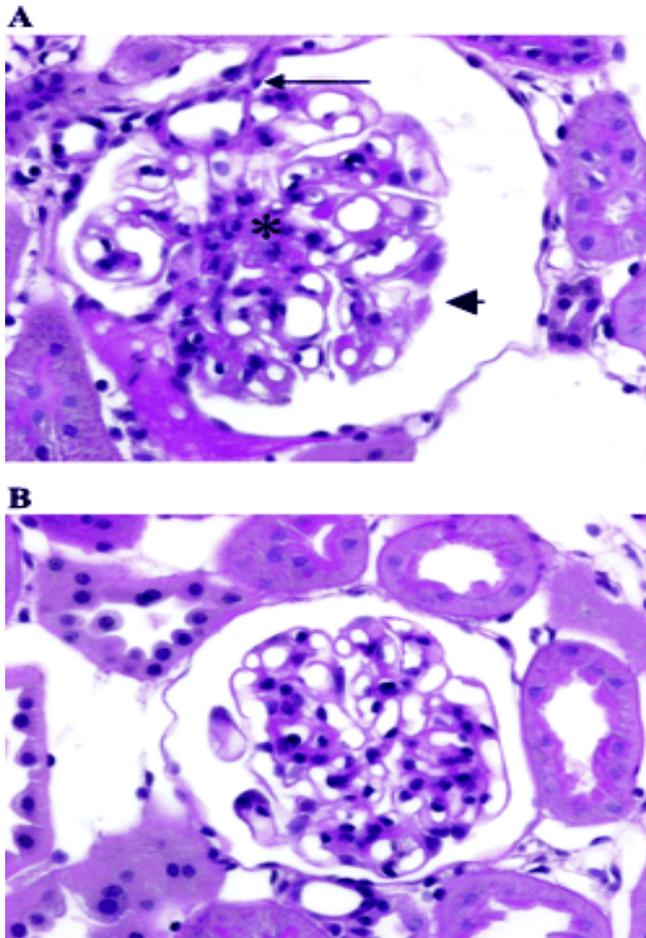


Abbildung 17: Der Effekt einer 1,25(OH)₂D₃-Therapie auf die Glomerulosklerose bei subtotal nephrektomierten Ratten

Hierbei ist zu beachten: Die mesangiale Matrix-Ausbreitung (*), Vergrößerung der Podozyten mit Proteinablagerung (Pfeilspitze), Adhäsion zur Bowmanschen Kapsel (A↑) konnte durch 1,25(OH)₂D₃-Therapie verhindert werden (B) (nach Kuhlmann et al., 2004)

Gefahr des Hypoparathyreoidismus

Ein weiteres Risiko bei der Therapie mit Calcitriol besteht in der Gefahr einer Übersuppression der Nebenschilddrüse und so der Entwicklung einer adynamen Knochenerkrankung. Deshalb wäre es ein Fehler, aufgrund des Vorliegens einer chronischen Niereninsuffizienz ohne die Diagnose eines sekundären Hyperparathyreoidismus prophylaktisch Calcitriol zu verabreichen (Coen et al., 1995).

Behandlungsresistenz der Parathyreoidea

Ein Problem in der Therapie mit Calcitriol bei Bestehen eines schweren sekundären Hyperparathyreoidismus mit nodulärer Hyperplasie ist die oft auftretende Behandlungsresistenz der Nebenschilddrüse gegenüber dem Medikament. Diese wird durch eine Verminderung der Vitamin D-Rezeptoren und CaR auf der Nebenschilddrüse verursacht.

Es wurde festgestellt, dass Maxacalcitol bei Patienten, an denen orale konventionelle Vitamin D-Metaboliten in der Therapie versagen, zu einer starken Unterdrückung der Parathyreoidea führt (Kurokawa et al., 1996; Akizawa et al., 2001). In einem Therapievergleich von OCT und Calcitriol konnte eine bessere PTH-Senkung mit geringerer Tendenz zu einer Hyperphosphatämie unter OCT-Behandlung beobachtet werden (Kazama et al., 2005). Jedoch war in dieser Untersuchung die Dosierung der zwei Vitamin D-Metaboliten nicht genau vorgeschrieben, was einen Vergleich der Wirkung schwierig macht.

Bei einer Studie mit OCT von Tominaga et al. (2006) wurde erforscht, ob die Untersuchung der Nebenschilddrüse mittels Ultraschall und die Ermittlung des Volumens der Parathyreoidea eine Aussage über die Effektivität der Therapie mit OCT bei einem fortgeschrittenen sekundären Hyperparathyreoidismus zulässt. Ergebnis war, dass Maxacalcitol weder bei der Gruppe mit PTH-Werten $<300\text{pg/ml}$ noch bei Patienten mit PTH-Spiegel $\geq 500\text{pg/ml}$ zu einer Verkleinerung der Parathyreoidea führt. Trotz der Behandlung war ein Wachstum zu verzeichnen. In der zweiten Gruppe ($\geq 500\text{pg/ml}$) wurde dies auf eine noduläre Hyperplasie zurückgeführt, die eine Resistenz gegenüber der Behandlung mit Vitamin D-Analoga hervorruft. Aus den Ergebnissen der ersten Gruppe mit niedrigeren PTH-Werten war zu schließen,

dass OCT die PTH-Sekretion vermindert, aber nicht das Wachstum der Parathyreoidea aufhalten kann. Jedoch kam es bei diesen Patienten zu keiner Entwicklung einer nodulären Hyperplasie. Zusammengefasst ist davon auszugehen, dass bei einem Volumen der größten Drüse der Parathyreoidea unter 300 mm³ mit dem Erfolg einer OCT-Therapie gerechnet werden kann.

2.2.8.2 Medikamente zur Phosphatreduktion

Calcium-haltige Phosphatbinder versus Sevelamer-Hydrochlorid

Um das Problem einer Hyperphosphatämie zu vermindern, werden in aller Regel Phosphatbinder eingesetzt. Hierbei besteht bei einer Kombination eines Vitamin D-Analogons mit einem Calcium-haltigen Phosphatbinder wie z.B. Calciumcarbonat oder -acetat die Gefahr einer Hypercalcämie und der Bildung ektopischer Kalzifikationsherde. Durch die Entwicklung Calcium-freier Phosphatbinder wie Sevelamer-Hydrochlorid wird dieser Nachteil umgangen. Infolge oraler Calciumzufuhr durch Calcium-haltige Phosphat-binder steigt die Inzidenz von Kalzifikationsherden in Aorta und Carotis an, während dies bei einer Behandlung mit Sevelamer als Phosphatbinder nicht der Fall ist (Chertow et al., 2002). Mit dem Einsatz von Sevelamer wird die orale Calcium-aufnahme vermindert, wobei es zusammen mit Calciumcarbonat oder allein verwendet werden kann. Infolge der verminderten Calciumzufuhr ist es möglich, die Dosis des Vitamin D-Analogons zu erhöhen, ohne das Risiko einer Hypercalcämie oder -phosphatämie zu steigern (Ishida et al., 2005).

Bei Versuchen mit Ratten, die unter einer chronischen Niereninsuffizienz litten, bewirkte Sevelamer-Hydrochlorid eine Verminderung des Phosphatspiegels, des Calcium-Phosphat-Produkts und des PTH-Spiegels. Des Weiteren waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine ektopischen Kalzifikationsherde aufzufinden, was dafür spricht, dass Sevelamer die Entstehung von Kalzifikationsherden unterdrückt (Katsumata et al., 2003).

Bei den Untersuchungen von Nagano et al. (2003) verhinderte Sevelamer bei niereninsuffizienten Ratten das Absinken der Kreatinin-Clearence sowie den Anstieg von

Blut-Harnstoff-Stickstoff und des Kreatininspiegels im Blut. Diese Nierenfunktionserhaltenden Eigenschaften von Sevelamer wurden zusätzlich durch histologische Ergebnisse der Niere unterstrichen: Durch die Behandlung mit diesem Medikament konnte teilweise eine Verbesserung im Bereich der Nierensklerose und der tubulointerstitiellen Veränderungen beobachtet werden.

In einer retrospektiven Langzeitstudie von Brewster et al. (2006) wurde die Wirkung Calcium-haltiger Phosphatbinder mit der von Sevelamer-Hydrochlorid verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass eine Therapie mit Sevelamer-Bicarbonat niedrigere Werte erreichte als bei Calcium-haltigen Phosphatbindern. Hierdurch könnte eine metabolische Azidose entstehen und so, wie bereits erwähnt, die Wirkung von aktivem Vitamin D eingeschränkt sein. Loghman-Adham (2003) stellte in diesem Zusammenhang fest, dass es mit dem Einsatz von Sevelamer bei Patienten, die nicht mit Dialyse behandelt werden, häufiger zu einer Verschlechterung der metabolischen Azidose kommt.

In der Verminderung des Phosphatspiegels und des Calcium-Phosphat-Produktes waren auch in der Studie von Brewster et al. (2006) Calcium-haltige Phosphatbinder in ihrer Wirkung effektiver. Hierbei muss jedoch die Auswahl der Patienten kritisch beurteilt werden, da jene, die Sevelamer-Hydrochlorid einnahmen, evtl. vorher wegen einer Therapie mit Calcium-haltigen Phosphatbindern und Vitamin D unter einer Hypercalcämie litten und dann auf Sevelamer umgestellt wurden.

Bei einem Vergleich der Therapie mit Sevelamer versus Calcium-haltigen Phosphatbindern bei einem milden sekundären Hyperparathyreoidismus konnte kein Vorteil einer Behandlung mit Sevelamer festgestellt werden, außer der Verringerung von LDL-Cholesterol, was wiederum das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung senkt (Sadek et al., 2003).

Insgesamt muss in die Entscheidung zwischen Calcium-haltigen Phosphatbindern und Sevelamer auch der Kostenfaktor miteinbezogen werden. Hierbei veranschlagten Brewster et al. (2006) in ihrer Studie für die Therapie mit Sevelamer 319 USD pro Monat, während sich die Ausgaben bei Calciumacetat auf 47 USD beliefen.

Lanthanum Carbonat

Auf der Suche nach Alternativen zu Calcium-haltigen Phosphatbindern kam neben Sevelamer-Hydrochlorid auch Lanthanum Carbonat in das Visier der Forschung. Es gilt als potenter Phosphatbinder.

Hutchison et al. führten 2004 eine Untersuchung mit Lanthanum Carbonat mit dem Ziel einer Dosisfindung zur Senkung des Phosphatspiegels durch. Hierbei wurden sowohl Hämodialyse- als auch Peritonealdialyse-Patienten miteinbezogen, jedoch keine Unterschiede in Bezug auf den Dialysetyp festgestellt. Bei 70 Prozent der Patienten war mit Hilfe einer Dosierung bis zu 2.250 mg/Tag eine Verminderung des Phosphatspiegels unter 1,8 mmol/l innerhalb von vier Wochen zu erreichen. Eine Beeinflussung des PTH-Spiegels konnte nicht beobachtet werden. Dies ist dadurch zu erklären, dass bei Absetzen von Calcium-haltigen Phosphatbindern Calcium nicht mehr zugeführt wird, was indirekt durch die Kontrolle des Phosphatspiegels als auch direkt eine Hemmung der Nebenschilddrüse bewirkt. In einer Kurzzeitstudie zur Dosisfindung für Lanthanum Carbonat von Al-Baaj et al. (2005) ließ sich bei 65 Prozent der Patienten der Phosphatspiegel auf einen normalen Wert (1,3 - 1,8 mmol/l) mit Hilfe einer Dosis zwischen 750 und 2.250 mg einstellen.

D'Haese et al. (2003) beobachteten bei Verabreichung von Lanthanum Carbonat über ein Jahr eine Verbesserung des histomorphometrischen Bildes der Knochen bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus ohne Tendenz zur Entwicklung einer low turnover-Osteopathie. In einer Studie von Freemont und Malluche (2005), in der der therapeutische Effekt von Lanthanum Carbonat und Calciumcarbonat bei Hämodialyse-Patienten verglichen wurde, bewirkte Ersteres eine deutliche Verbesserung der schwerwiegendsten Formen renaler Osteodystrophie. Die Therapie mit Calciumcarbonat führte stattdessen zu einem Anstieg des Auftretens von adynamer Knochenerkrankung.

Des Weiteren stellten Spasovski et al. (2006) in einer Vergleichsstudie zwischen Calciumcarbonat und Lanthanum Carbonat fest, dass Lanthanum Carbonat nicht zu einer low turnover-Osteopathie bzw. einer vergleichbaren Form der Osteopathie führt, wie durch Aluminium induziert. Bei Verabreichung von Lanthanum Carbonat trat bei keinem der Patienten eine Hypercalcämie auf, während Calciumcarbonat bei 50 Prozent der Studienteilnehmer eine Hypercalcämie induzierte. Als Nebenwirkung

von Lanthanum können gastrointestinale Beschwerden wie Nausea und Erbrechen vorkommen (Hutchison et al., 2004).

Calcimimetica

Eine weitere Möglichkeit, das Fortschreiten eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verhindern, besteht in der Therapie mit Calcimimetica. Diese erhöhen, wie bereits vorgestellt, die Sensitivität der Calciumrezeptoren. Hauptvertreter dieser Gruppe ist Cinacalcet. In den meisten Studien wurde Cinacalcet in einer Dosierung von 30 - 60 mg/Tag eingesetzt.

In einer groß angelegten Untersuchung, bei der Hämodialyse-Patienten Cinacalcet erhielten, kamen Block et al. (2004) zur Überzeugung, dass dieses Medikament eine Verminderung des PTH-Spiegels und eine Verbesserung der Calcium-Phosphor-Homöostase ermöglicht. In diesem Zusammenhang wurde in einer Studie von Moe et al. (2005) beobachtet, dass Patienten, die mit Cinacalcet und einer Standardtherapie behandelt wurden, öfter die durch K/DOQI vorgegebenen Werte von PTH und Calcium-Phosphat-Produkt erreichten als Patienten, die nur eine Standardtherapie durchliefen. Bei der Auswertung von verschiedenen Versuchen mit Cinacalcet als Therapeutikum chronisch niereninsuffizienter Patienten mit einem nicht kontrollierbaren sekundären Hyperparathyreoidismus konnte festgestellt werden, dass Cinacalcet, im Vergleich zur Verabreichung eines Placebos, die Notwendigkeit einer Parathyreoidektomie und die Inzidenz von Knochenbrüchen und kardiovaskulären Erscheinungen verringert (Cunningham et al., 2005).

In einer Fallbesprechung von Velasco et al. (2006) wird beschrieben, wie der Einsatz von Cinacalcet zu einer starken Verbesserung der Symptome von Kalziphylaxie und des sekundären Hyperparathyreoidismus führte. Daraus wurde geschlossen, dass Cinacalcet eine eventuelle Alternative zur Parathyreoidektomie darstellt. Diese Beobachtungen müssen jedoch differenziert betrachtet werden, da nur die klinischen Symptome zur Diagnose der Kalziphylaxie führten und keine Knochenbiopsie entnommen wurde, die einen Einblick auf den Zustand der Knochen gewähren könnte. Diesbezüglich sollten weitere Untersuchungen folgen.

Als Nebenwirkungen von Cinacalcet können Nausea und Erbrechen auftreten. Letzteres ist häufiger bei höheren Dosen, Nausea dagegen dosisunabhängig zu beobachten (Block et al., 2004). Nowack und Wachtler (2006) berichten auch von einem Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, der im Laufe der Therapie mit Cinacalcet eine schwere Hypophosphatämie und -calcämie entwickelte und infolgedessen unter starken Knochenschmerzen litt. Hieraus wurde geschlossen, dass nicht nur die routinemäßige Überwachung von PTH und Calcium von Bedeutung ist, sondern auch die Messung des Phosphatspiegels. Als weitere unerwünschte Wirkung gilt das „hungry bone syndrome“, wie es normalerweise nur nach einer Parathyreoidektomie auftritt (Lazar und Stankus, 2007). Dies wird mit einer vermehrten Aufnahme von Calcium in den Knochen durch eine gesteigerte Osteoblastenaktivität erklärt. Hierbei muss jedoch betont werden, dass erst ein Fall dieser Art bekannt ist.

NPS R-568, ein Typ II-Calcimimetikum, hat eine präventive Eigenschaft gegenüber einer Hyperplasie der Nebenschilddrüse bei subtotal nephrektomierten Ratten gezeigt (Wada et al., 1997). Bei 5/6 nephrektomierten Ratten konnte, nach Verabreichung von NPS R-568 über 30 Tage, eine Normalisierung des iPTH-Spiegels, eine Verbesserung in der kortikalen Knochenstärke und eine Verminderung der Fibrose im Bereich des Knochenmarks nachgewiesen werden (Wada et al., 1998). In einem weiteren Versuch an nephrektomierten Ratten mit NPS R-568 stellte man fest, dass dieses Calcimimeticum zu einer Steigerung der Expression der CaR-mRNA und der CaR-Proteine auf der hyperplastischen Nebenschilddrüse führt (Mizobuchi et al., 2004). Dies hat eine erhöhte Zahl von CaR, eine erhöhte Calciumsensitivität und so eine verminderte PTH-Sekretion zur Folge.

In einem Versuch mit subtotal nephrektomierten Ratten bewiesen Ogata et al. (2003), dass Calcimimetika genauso wie eine Parathyreoidektomie zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks und einer Abnahme der Albuminurie führten. Des Weiteren konnte eine Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und eine verminderte Entwicklung an Glomerulosklerose in der Niere nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich nach Erörterung der verschiedenen Komplikationen und Gefahren bei der Therapie der renalen Osteodystrophie und dem nur sehr langsamen Heilungsprozess der pathologischen Veränderungen am Knochen feststellen, dass vor allem auf die Prävention einer renalen Osteodystrophie Wert gelegt werden muss. Hierbei ist es wichtig, Risikogruppen, die für eine chronische Niereninsuffizienz prädisponiert sind, zu erkennen und das Fortschreiten der Krankheit bereits im Anfangsstadium zu stoppen. Prophylaxe in Bezug auf die renale Osteodystrophie sollte einen Schwerpunkt in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz darstellen.

Dieses Vorgehen ist jedoch nicht ohne weiteres umzusetzen. Bereits die sehr geringe Zahl an Forschungsstudien über Prädialyse-Patienten zeigt, wie schwierig es ist, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu identifizieren, bevor Symptome einer fortgeschrittenen Erkrankung auftreten.

3. Die renale Osteodystrophie bei Hund und Katze

Die renale Osteodystrophie beim Tier tritt nur in Form eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf. Häufig ist sie bei Hunden zu beobachten, bei Katzen eher ein seltener Befund. Die Pathogenese der renalen Osteodystrophie verläuft bei beiden Tierarten identisch mit der des Menschen. Infolge der Schädigung der Niere entsteht ein Mangel an aktivem Vitamin D und hierdurch eine verminderte renale und intestinale Resorption von Calcium. Durch die verringerte GFR ist es nicht möglich, ausreichend Phosphat aus dem Körper zu eliminieren. Infolge entstehen eine Hypocalcämie und eine Hyperphosphatämie. Durch diese Imbalancen steigt der PTH-Spiegel an, was zusätzlich durch die verminderte PTH-Ausscheidung der Nieren gefördert wird. Die Nebenschilddrüse wird hyperplastisch, reagiert aber auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf Veränderung des Calciumspiegels (Capen und Martin, 1977).

In Versuchen von Rutherford et al. (1977) wurde an 5/6-nephrektomierten Hunden getestet, inwieweit sich die orale Phosphatzufuhr auf die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus auswirkt. Hierbei war festzustellen, dass bei Tieren, die Phosphat in physiologischer Dosierung erhielten, der PTH-Spiegel schnell anstieg. Tiere, bei denen die Phosphatzufuhr der glomerulären Filtrationsrate angeglichen wurde, zeigten erst nach einem Jahr höhere Werte von PTH und die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei Tieren, die neben der Reduktion der Phosphatzufuhr 25-Hydroxycholecalciferol erhielten, konnten keine histologischen Anzeichen einer renalen Osteodystrophie festgestellt werden, jedoch bildete sich eine Hypercalcämie. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass eine phosphatreduzierte Diät eine wichtige Maßnahme in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz darstellt und eine Verabreichung von 25-Hydroxycholecalciferol zur Prophylaxe einer renalen Osteodystrophie beiträgt.

Beim Tier ist die klinische Manifestation dieser Erkrankung auch als osteorenales Syndrom bekannt (Kraft und Hirschberger, 2000). Klinisch treten vor allem beim Hund im Welpen- und Jungtialter hyperostotische Knochenveränderungen in Form von Entkalkifizierung und Bindegewebsvermehrung am Schädel auf. Diese werden

durch Ablagerung von Osteoid durch hyperplastische Osteoblasten gebildet. Hierdurch entstehen Schwellungen im Bereich des Kopfes. Der Unterkiefer wirkt infolge dieser pathogenetischen Vorgänge gummiartig und wird deshalb im Englischen auch als „rubber jaw“ bezeichnet (Kraft und Hirschberger, 2000). Durch die Veränderungen am Ober- und Unterkiefer kann sich der Kieferschluss verschlechtern, und die Zunge ragt aus dem Maul hervor. Des Weiteren ist der Verlust von Zähnen infolge einer Resorption von alveolarem Knochen möglich (N.N., 2006 b). Bei der Katze treten im Vergleich zum Hund nur milde Knochenschäden auf, und es besteht keine Prädilektion des Schädels (Lucke, 1968; Barber und Elliott, 1998). Erwachsene Tiere zeigen eine isoostotische Osteitis fibrosa, bei der keine Veränderungen des Knochenvolumens zu beobachten sind. Dies ist auf die langsame Entwicklung einer Niereninsuffizienz und die verminderte metabolische Knochenaktivität bei älteren Tieren zurückzuführen (Capen und Martin, 1977). Wie beim Menschen auch, kommt es im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz vermehrt zu Knochenbrüchen, hervorgerufen durch minimale Traumata und daraus hervorgehende Lahmheit. Jedoch sind lange Knochen meist nicht so schwer betroffen (N.N., 2006 b).

Infolge des erhöhten Phosphatspiegels kann es zur Bildung von Kalzifikationsherden kommen. Diese treten vor allem in Niere (Nephrokalzinose), Lunge („Bimssteinlunge“) und kardiovaskulärem Bereich auf (Kraft und Hirschberger, 2000). Letzteres führt unter anderem zu Arrhythmien und Herzinsuffizienz. Infolge der Ablagerung in der Niere schreitet die chronische Niereninsuffizienz weiter fort. Von Kalzifikationsherden im Bereich der Haut und Sohlenballen in Form von ulzerierenden, multiplen, subkutanen, derben Kalkknoten bei einer niereninsuffizienten Katze berichten Böhmer et al. (1991). Labordiagnostisch sind eine Hyperphosphatämie, eine Hypocalcämie und ein stark erhöhter PTH-Wert festzustellen.

Nachdem die Pathogenese der renale Osteodystrophie einen immer höheren Bekanntheitsgrad erfährt, setzt sich auch in Studien der Einsatz von Calcitriol in der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz zunehmend durch. Als Dosis für Calcitriol wird 1,5 - 3,5 ng/kg p.o. beim Hund und 1,5 ng/kg p.o. bei der Katze empfohlen (Nelson und Couto, 2006). Jedoch besteht hierbei das Risiko einer Hypercalcämie und -phosphatämie infolge einer erhöhten intestinalen Resorption.

Aus diesem Grund wird zu einer Calcium- und Phosphatkontrolle in regelmäßigen Abständen geraten. Die Gabe von Vitamin D-Metaboliten ist umso erfolgreicher, je früher bei Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz damit begonnen wird, da es sowohl die PTH-Sekretion vermindert als auch die Hyperplasie der Nebenschilddrüse aufhält (Nagode et al., 1996). Dies kann in einem frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz bereits mit Hilfe geringer Dosen von Calcitriol erreicht werden.

Bei Vorliegen einer Hypocalcämie ist der Einsatz von Calciumcarbonat möglich, das gleichzeitig auch als Phosphatbinder wirkt. Jedoch sollte eine Verabreichung bei gleichzeitiger Behandlung mit aktivem Vitamin D vermieden werden (Nelson und Couto, 2006), da dies das Risiko einer Hypercalcämie erhöht. Um den Phosphatgehalt im Blut gering zu halten, ist eine Phosphat-arme Diät angebracht.

Auffällig ist, dass in der Veterinärmedizin bei der Therapie einer chronischen Niereninsuffizienz zur Bekämpfung der Hyperphosphatämie immer noch Aluminiumhydroxid empfohlen wird (Nelson und Couto, 2006), obwohl die Forschung zeigt, dass hierdurch eine low turnover-Osteopathie entstehen kann.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt im Rahmen einer Literaturstudie das Krankheitsbild der renalen Osteodystrophie, einer Folgeerscheinung der chronischen Niereninsuffizienz. Die renale Osteodystrophie stellt dabei innerhalb des Krankheitskomplexes der chronischen Niereninsuffizienz einen der Hauptgründe für die Morbidität betroffener Patienten dar (Ferreira, 2006).

Ein Ziel dieser Dissertation ist es, die Ursache der verschiedenen Formen renaler Osteodystrophie, deren Pathogenese, klinische Erscheinungen und Diagnosemöglichkeiten vorzustellen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erfassung des aktuellen Standes der Therapie. Hierbei werden Wirkungsweise, Dosierung, Nebenwirkungen und Gefahren der verschiedenen Therapeutika anhand von aktuellen Forschungsergebnissen belegt.

Die renale Osteodystrophie wird in zwei verschiedene Formen unterteilt: high turnover- und low turnover-Osteopathie. Das Studium der aktuellen Literatur zeigt, dass sich die Inzidenz der Erscheinungen im Laufe der letzten drei Jahrzehnte gewandelt hat: So war in den 70er und 80er Jahren noch das Bild der high turnover-Osteopathie infolge eines sekundären Hyperparathyreoidismus und Vitamin D-Mangels vorherrschend. Mit dem verstärkten Einsatz von Vitamin D-Metaboliten in der Therapie der high turnover-Osteopathie, dem vermehrten Auftreten von Diabetes mellitus und infolge des oft höheren Lebensalters der Patienten ist eine starke Unterdrückung der Nebenschilddrüse und damit verbunden eine low turnover-Osteopathie inzwischen häufiger anzutreffen.

Hinsichtlich der Diagnosemöglichkeiten kann festgehalten werden, dass bis heute die Entnahme einer Knochenbiopsie zur histomorphometrischen Untersuchung das Mittel der Wahl für eine gesicherte Diagnose der renalen Osteodystrophie darstellt. Die Suche nach neuen laborchemischen Parametern, die eine histomorphometrische Untersuchung des Knochens ersetzen könnten, scheint bislang ergebnislos zu verlaufen. Mit Erfolg werden hingegen bestimmte Laborparameter bei der Überwachung der momentan gängigen Therapieansätze verwendet.

Letztere bilden einen weiteren Schwerpunkt der Dissertation. Eine Hauptkomponente in der Therapie der high turnover-Osteopathie ist die Verabreichung verschiedener Vitamin D-Metaboliten zum Ausgleich eines Vitamin D-Mangels. Gravierendste Nebenwirkung dieser Präparate ist die Entstehung einer Hypercalcämie, welche zu metastatischen Kalzifikationen und auch zu einer low turnover-Osteopathie führen kann. Vitamin D sollte daher vor allem bei einer durch Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus mit Vitamin D-Metaboliten entstandenen low turnover-Osteopathie nur sehr vorsichtig und wohl dosiert zum Einsatz kommen. In diesem Zusammenhang stellt diese Arbeit auch innovative Therapieansätze vor, wie die Verwendung von *Solanum glaucophyllum* als natürliche Quelle für aktives Vitamin D. Zur Senkung des hohen Phosphatspiegels, einem weiteren Problem der renalen Osteodystrophie, werden Phosphatbinder eingesetzt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch heute noch erhebliche Therapie-defizite bestehen. Da sich die durch eine renale Osteodystrophie ausgelösten Defekte am Knochen nur sehr langsam beheben lassen und die Therapie meist nicht ohne Komplikationen durchgeführt werden kann, ist die Früherkennung der Erkrankung und eine sofortige Behandlung von entscheidender Bedeutung.

5. Summary

Teresa Huber, geb. Viererbl

Renal osteodystrophy – A Literature Review

Based on a literature survey the present thesis analyses symptoms of renal osteodystrophy, a consequence of chronic renal failure. Within the disease complex of chronic renal failure renal osteodystrophy represents one of the main reasons for the morbidity of the affected patients (Ferreira, 2006).

One target of this dissertation is to describe the origin of different types of renal osteodystrophy, its pathogenesis, clinical phenomena and diagnostic routines. Evaluating the current state of therapy is another main focus. At this point, mode of action, dosage, side effects and risks of different therapeutics have been proved by current research results.

There are two different kinds of renal osteodystrophy: high turnover bone disease and low turnover bone disease. Current literature studies indicate that incidences have changed over the last three decades: In the 1970s and 1980s the high turnover bone disease caused by secondary hyperparathyroidism and lack of vitamin D were predominant. Due to intensified application of vitamin D-metabolites in order to treat high turnover bone disease, increasing occurrence of diabetes mellitus and the higher age of patients, a strong parathyroid suppression and low turnover bone disease has appeared more often in the meantime.

With regard to diagnostic routines, bone biopsy for histomorphometric evaluation is still the only secure way to diagnose renal osteodystrophy. Up to now, the search for new chemical parameters to substitute histomorphometric examination has remained without any result. However, there are certain laboratory parameters successfully applied for controlling the current therapy approaches to renal osteodystrophy.

These therapies form another main focus of the dissertation. Administration of different vitamin D-metabolites in order to balance a lack of vitamin D is one of the principal components of treating the high turnover bone disease. Hypercalcaemia remains the most serious side effect of these compounds which can lead possibly to metastatic calcifications and also to the low turnover bone disease.

Vitamin D must only be prescribed very carefully and well dosed, particularly if the low turnover bone disease was caused by therapy of the secondary hyperparathyroidism with vitamin D-metabolites.

In this point, the thesis also presents innovative therapy approaches, such as the application of solanum glaucophyllum as natural source for active vitamin D. In order to reduce a high phosphate level, which is another problem of renal osteodystrophy, phosphatebinders are to be applied.

In summery, considerable deficits in therapy even exist today. Bone defects caused by renal osteodystrophy can only be remedied very slowly and most of the time therapy approaches lead to complications. Therefore, early diagnosis and treatment of renal osteodystrophy are of vital importance.

6. Literaturverzeichnis

Abou-Samra A.B., Juppner H., Kong X.F., Schipani E., Ida-Klein A., Karga H., Urena P., Gardella T.F., Potts J.T., Kronenberg H.M. (1994)

Structure, function and, expression of the receptor of parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptid

Adv Nephrol 23: 247-264

Adams J.E. (2002)

Imaging in the dialysis patient – Dialysis Bone Disease

Semin Dial 15: 277-289

Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R. (2003)

Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study

Kidney Int 63: 225-232

Aguirre J.I., Gomar M.S., Igal S., Quiroga M.A., Portiansky E.L., Gimeno E.J. (2005)

Bone changes caused by experimental *Solanum malacoxylon* poisoning in rabbits

Rev Bras Parasitol Vet 25: 34-38

Akizawa T., Suzuki M., Akiba T., Nishizawa Y., Kurokawa K. (2001)

Clinical effects of maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism of uremic patients

Am J Kidney Dis 38 (Suppl. 1): S147-S151

Akizawa T., Suzuki M., Akiba T., Nishizawa Y., Ohashi Y., Ogata E., Slatopolsky E., Kurokawa K. (2002)

Long-term effect of 1,25-dihydroxy-22-oxavitamin D3 on secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. One-year administration study

Nephrol Dial Transplant 17 (Suppl. 10): 28-36

Akizawa T., Kamimura M., Mizobuchi M., Shiizaki K., Sumikado S., Sakaguchi T., Negi S., Ogata H., Kinugasa E. (2003)
Management of secondary hyperparathyroidism of dialysis patient
Nephrology 8: 53-61

Akizawa T., Ohashi Y., Akiba T., Suzuki M., Nishizawa Y., Ogata E., Slatopolsky E., Kurokawa K. (2004)
Dose-response Study of 22-Oxacalcitriol in Patients with Secondary Hyperparathyroidism
Ther Apher Dial 8: 480-491

Al-Baaj F., Speake M., Hutchison A.J. (2005)
Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study
Nephrol Dial Transplant 20: 775-782

Alem A.M., Sherrard D.J., Gillen D.L., Weiss N.S., Beresford S.A., Heckbert S.R., Wong C., Stehman-Breen C. (2000)
Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease
Kidney Int 58: 396-399

Alroy I., Towers T.L., Freedman L.P. (1994)
Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D₃: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor
Mol Cell Biol 15: 5789-5799

Ambrosoni P., Olaizola I., Heuguerot C., Parodi M.N., Caorsi H., Caputti S., López J., Di Trápani N., Petraglia A. (2000)
The Role of Imaging Technique in the Study of Renal Osteodystrophy
Am J Med Sci 320: 90-95

Andress D.L. (2001)

Intravenous versus oral vitamin D therapy in dialysis patients: what is the question?
Am J Kidney Dis 38: 41-44

Arnold A., Brown M.F., Urena P., Gaz R.D., Sarfati E., Drueke T.B. (1995)

Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and primary parathyroid hyperplasia

J Clin Invest 95: 2047-2053

Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., Shimizu S., Ohmura A., Inoue T. (1999)

Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy

Am J Kidney Dis 33: 287-293

Barber P.J., Elliott J (1998) Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995

J Small Anim Pract 39: 108-116

Bayard F., Bec P., Ton That H., Louvet J.P. (1973)

Plasma 25-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure

Eur J Clin Invest 3: 447-450

Behets G.J., Verberckmoes S.C., D'Haese P.C., De Broe M.E. (2004)

Lanthanum carbonate: a new phosphate binder

Curr Opin Nephrol Hypertens 13: 403-409

Bervoets A.R.J., Spasovski G.B., Behets G.J., Dams G., Polenakovic M.H.,

Zafirofska K., Van Hoof V.O., De Broe M.E., D'Haese P.C. (2003)

Useful Biochemical Markers for Diagnosing Renal Osteodystrophy in Predialysis End-Sage Renal Failure Patients

Am J Kidney Dis 41: 997-1007

Bhattacharyya M.H., DeLuca H.F. (1973)

The regulation of the rat liver calciferol-25-hydroxylase

J Biol Chem 248: 2969- 2973

Block G.A., Port F.K. (2000)

Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management

Am J Kidney Dis 35: 1226-1237

Block G.A., Martin K.J., De Francisco A.L.M., Turner S.A., Avram M.M., Suranyi M.G., Hercz G., Cunningham J., Abu-Alfa A.K., Messa P., Coyne D.W., Locatelli F., Cohen R.M., Evenepoel P., Moe S.M., Fournier A., Braun J., Mc Cary L.C., Zani V.J., Olson K.A., Drueke T.B., Goodman W.G. (2004)

Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis

New Engl J Med 350: 1516-1525

Bouillon R., Vandoren G., Van Baelen H., De Moor P. (1980)

Lack of Effect of the Vitamin D Status on the Concentration of the Vitamin D-Binding Protein in Rat Serum

Endocrinology 107: 160-163

Böhmer E., Hänichen T., Lohss E. (1991)

Calcinosis cutis der Ballen bei einer Katze

Tierarztl Prax 19: 88-95

Brancaccio D., Di Leo C., Sestetti A., Carpani P., Tagliabue L., Cozzolino M., Galassi A., Tarolo G.L., Gallieni M. (2003)

Severe Cortical and Trabecular osteopenia in secondary Hyperparathyroidism

Hemodial Int 7: 122-129

Brewster U., Ciampi M.A., Abu-Alfa A.K., Reilly R.F. (2006)

Long-term comparison of sevelamer hydrochlorid to calcium-containing phosphate binders

Nephrology 11: 142-146

Bronner F. (1991)

Calcium transport across epithelia

Int Rev Cytol 131: 169-212

Bronner F., Pansu D. (1999)

Nutritional Aspect of Calcium Absorption

J Nutr 129: 9-12

Bronner F. (2003 a)

Mechanisms of intestinal calcium absorption

J Cell Biochem 88 (2):387-393

Bronner F. (2003 b)

Mechanisms and functional aspects of intestinal calcium absorption

J Exp Zool A Comp Exp Biol 300 (1): 47-52

Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O., Sun A.,

Hediger M.A., Lytton J., Herbert S.C. (1993)

Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid

Nature 366: 575-580

Brown A.J., Finch J., Takahashi F., Slatopolsky E. (2000)

Calcemic activity of 19-Nor-1,25(OH)(2)D(2) decreases with duration of treatment

J Am Soc Nephrol 11: 2088-2094

Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S., Tarpley J., Caparelli C., Scully S., Tan H.L., Xu W., Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S. (1998)

Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification

Genes Dev 12: 1260-1268

Bushinsky D.A., Lam B.C., Nespeca R., Sessler N.E., Grynpas M.D. (1993)

Decreased bone carbonate content in response to metabolic, but not respiratory, acidosis

Am J Physiol 265: F530-F536

Cannata-Andía J.B. (1998)

Hypokinetic azotemic osteodystrophy

Kidney Int 54: 1000-1016

Cannata-Andía J.B. (2000 a)

Adynamic Bone and Chronic Renal Failure: An Overview

Am J Med Sci 320: 81-84

Cannata-Andía J.B. (2000 b)

Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover

Nephrol Dial Transplant 15 (Suppl 5): 15-17

Canteros A., Díaz-Corte C., Fernandez-Martin J.L., Gago E., Fernandez-Merayo C.,

Cannata J.B. (1998)

Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine

Nephrol Dial Transplant 13: 1538-1542

Capen C.C., Martin S.L. (1977)

Calcium Metabolism and Disorders of Parathyroid Glands

Vet Clin North Am 7: 513-548

Castillo L., Tanaka Y., DeLuca H.F., Ikekawa N. (1978)

On the physiological role of 1,24,25-trihydroxyvitamin D₃

Miner Electrolyte Metab 1: 198-207

Chambers T.J., Magnus C.J. (1982)

Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts

J Pathol 136: 27-39

Chanard J., Vincent C., Caudwell V., Lavaud S., Toupance O., Wong T., Revillard

J.P. (1993)

Beta 2-microglobulin metabolism in uremic patients who are undergoing dialysis

Kidney Int (Suppl 41): 83-87

Cheng I.K.P., Lu H.B., Chan C.Y., Cheng S.W., Robinson J.D., Tam S.C.F., Lo W.K., Cheung W.C. (1993)

The requirement of low calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis receiving calcium carbonate as a phosphate binder
Clin Nephrol 40: 100-105

Cheng Y.C., Goff J.P., Sell J.L., Dolloroso M.E., Gil S., Pawlak S.E., Horst R.L. (2004)

Utilizing Solanum glaucophyllum Alone or With Phytase to Improve Phosphorus Utilization in Broilers
Poultry Science 83: 406-413

Chertow B.S., Sivitz W.I., Baranetsky N.G., Clark S.A., Waite A., DeLuca H.F. (1983)
Cellular mechanisms of insulin release. The effects of vitamin D deficiency and repletion of the rat insulin secretion
Endocrinology 113: 1511-1518

Chertow G.M., Burke S.K. Lazarus M., Stenzel K.H., Wombolt D., Goldberg D., Bonventre J.V., Slatopolsky E. (1997)
Poly(allylamine hydrochloride) (RenaGel): a non-calcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure
Am J Kidney Dis 29: 66-71

Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.; Treat to Goal Working Group (2002)
Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients
Kidney Int 62: 245-252

Chikotas N., Gunderman A., Oman T. (2006)
Uremic syndrome and end-stage renal disease: Physical manifestations and beyond
J Am Acad Nurse Pract 18: 195-202

Coburn J.W. (1993)

Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis
Kidney Int 43 (Suppl.): S92-S100

Coburn J.W. (1999)

Vortrag Iguacu, Satelliten-Symposium des Weltkongress für Nephrologie über renale
Osteopathie

Coen G., Mazzaferro S., Balanti P., Bonucci E., Bondatti F., Manni M., Pasquali M.,
Peruzza I., Sardella D., Spurio A. (1992)

Prokollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure
Am J Nephrol 12: 246-251

Coen G., Manni M., Addari O., Ballanti P., Pasquali M., Chicca S., Mazzaferro S.,
Napoletano I., Sardella D., Bonucci E. (1995)

Metabolic Acidosis and Osteodystrophic Bone Disease in Predialysis Chronic Renal
Failure: Effect of Calcitriol Treatment
Miner Electrolyte Metab 21: 375-382

Coen G., Ballanti P., Balducci A., Calabria S., Fischer M.S., Jankovic L., Manni
M., Morosetti M., Moscaritolo E., Sardella D., Bonucci E. (2002)

Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy
Nephrol Dial Transplant 17: 233-238

Couttenye M.M., D'Haese P.C., Van Hoof V.O., Lemoniatou E., Goodman W.,
Verpooten G.A., De Broe M.E. (1996)

Low Serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic
bone disease in haemodialysis patients
Nephrol Dial Transplant 11: 1065-1072

Cozzolino M., Lu Y., Finch J., Slatopolsky E., Dusso A.S. (2001)

p21WAF1 and TGF-alpha mediate parathyroid growth arrest by Vitamin D and high
calcium
Kidney Int 60: 2109-2117

Crisafulli A., Romeo A., Floccari F., Aloisi E., Atteritano M., Cincotta M., Aloisi C., Pizzoleo M.A., Ruello A., Artemisia A., Valenti A., Frisina N., Teti D., Buemi M. (2005)
Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Hemodiafiltration Patients
Ren Fail 27: 531-539

Cruz E.A., Logon J.R., Jorgetti V., Draibe S.A., Carvalho A.B. (2004)
Histologic evolution of bone disease 6 month after successful kidney transplantation
Am J Kidney Dis 44: 747-756

Cunningham J., Avioli L.V. (1982)
Effects of systemic pH on calcium regulating hormones and bone
Adv Exp Med Biol 151: 333-339

Cunningham J. (2000)
Calcium concentration in the dialysate and calcium supplements
Nephrol Dial Transplant 15 (Suppl. 5): 34-35

Cunningham J. (2004)
New vitamin D analogues for osteodystrophy in chronic kidney disease
Peditr Nephrol 19: 705-708

Cunningham J. (2005)
Management of Secondary Hyperparathyroidism
Ther Apher Dial 9: S35-S40

Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G.M. (2005)
Effects of the calcimimetic cinacalcet on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism
Kidney Int 68: 1793-1800

Dalloroso M., Gil S., Pawlak E., Lema F., Marquez A. (2001)
1,25(OH)₂ vitamin D concentration in the plasma of Solanum glaucophyllum intoxicated rabbits
Aust Vet J 79: 419-423

Dawson-Hughes B. (1996)

Calcium, vitamin D and vitamin D metabolites

Osteoporosis

Elsevier Science B.V.: 299-303

Dämmrich K., Döbereiner J., Done S.H., Tokarnia C.H. (1975)

Skelettveränderungen nach Vergiftungen mit Solanum malacoxylon bei Rindern

Zentralbl Veterinarmed A 22: 313-329

De Barros Gueiros J.E., Chammas M.C., Gerhard R., Da Silva Dias Boilesen C.F.D.,

De Oliveira I.R.S., Affonso Moysés R.M., Jorgetti V. (2004)

Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism

Nephrol Dial Transplant 19: 657-663

DeLuca H.F. (1981)

The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story

Harvey Lect ser 75: 333-379

De Luca H.F. (2004)

Vitamin D and Health in the 21st Century: Bone and beyond

Overview of general physiologic features and functions of vitamin D

Am J Clin Nutr 80: 1689S-1696S

Demay M.B., Gerardi J.M., DeLuca H.F., Kronenberg H.M. (1990)

DNA sequences in the rat osteocalcin gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and confer responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃

Proc Natl Acad Sci USA 87: 369-373

De Vernejoul M.C., Kuntz D., Miravet L., Gueris J., Bielakoff J., Ryckewaert A. (1981)

Bone histomorphometry in hemodialyse patients

Metab Bone Dis Rel Res 3: 175-179

D'Haese P.C., Van de Vyver F.L., Lamberts L.V., De Broe M.E. (1987)

Aluminium an uremic toxin

Adv Exp Med Biol 223: 89-96

D'Haese P.C., Couttenye M.M., Goodman W.G., Lemoniatou E., Digenis P., Sotornik I., Fagalde A., Barsoum R.S., Lamberts L.V., De Broe M.E. (1995)

Use of low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased for aluminium toxicity, or aluminium overload

Nephrol Dial Transplant 10: 1874-1884

D'Haese P.C., Spasovski G., Sikole A., Hutchison A., Freemont T.J., Sulkova S., Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G., Sulowicz W., Ferreira A., Torres A., Curic S., Popovic M., Dimkovic N., De Broe M.E. (2003)

Multi-centre study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol®) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients

Kidney Int 63: S73-S78

Díaz-Corte C., Cannata-Andía J.B. (2000)

Management of Secondary Hyperparathyroidism: The Gap between Diagnosis and Treatment

Am J Med Sci 320: 107-111

Dimkovic N., Oreopoulos D.G. (2001)

High and low turnover bone disease in patients on chronic peritoneal dialysis

Nephrol Dial Transplant 16 (Suppl. 6): 114-116

Dirksen G., Plank P., Simon U., Hänichen T., Daniel P., Spieß A. (1974)

Über eine enzootische Kalzinose beim Rind – VII. Nachweis der kalzinogenen Wirkung von Goldhafer (*Trisetum flavescens* (L.) P.B.) beim Wiederkäuer

Dtsch Tierarztl Wochenschr 81: 1-5

Döbereiner J., Tokarnia C.H., DaCosta J.B., De Capos J.L.E., Dayrell M. (1971)
“Espichamento” intoxication de bovines por Solanum malacoxylon, no pastoral de mato grosso

Pesq Agropec Bras Ser Vet 6: 91-117

Eckhardt K.U. (1999)

Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy

Nephrol Dial Transplant 14: 1317-1323

Eknoyan G., Levin A., Levin N.W. (2003)

National Kidney Foundation. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease

Am J Kidney Dis 42 (Suppl. 3): S1-201

Elder G.J. (2005)

Parathyroidectomy in the calcimimetic era

Nephrology 10: 511-518

Eschbach J.W., Downing M.R., Egrie J.C., Browne J.K., Adamson J.W. (1989)

USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin

Contrib Nephrol 76: 160-165

Esparza M.S., Vega M., Boland R. (1982)

Synthesis and composition of vitamin D₃ metabolites in Solanum malacoxylon

Biochim Biophys Acta 719: 633-640

Evans R.M. (1988)

The steroid and thyroid hormone receptor superfamily

Science 240: 889-895

Fajtova V.T., Sayegh M.H., Hickey N., Aliabadi P., Lazarus J.M., LeBoff M.S. (1995)

Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency

Calcif Tissue Int 57: 329-335

Falchetti A., Bale A.E., Amorosi A., Bordi C., Cicchi P., Bandini S., Marx S.J., Brandi M.L. (1993)

Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11
J Clin Endocrinol Metab 76: 139-144

Faugere M.C. und Malluche H.H. (1983)

Comparison of different bone-biopsy techniques for qualitative and quantitative diagnosis of metabolic bone disease

J Bone Joint Surg Am 65: 1314-1318

Faugere M.C. und Malluche H.H. (1986)

Stainable aluminium and not aluminium content reflects bone histology in dialyzed patients

Kidney Int 30: 717-722

Fernandez E. und Montollu J. (1994)

Successful treatment of massive uremic tumoral calcinosis with daily hemodialysis and very low calcium dialysate

Nephrol Dial Transplant 9: 1207-1209

Fernandez-Martin J.L., Canteros A., Serrano M., Gonzalez-Carcedo A., Diaz-Corte C., Cannata J.B. (1998)

Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years

Nephrol Dial Transplant 13 (Suppl. 3): 78-81

Ferreira A., Urena P., Ang K.S., Simon P., Morieux C., Souberbielle J.C., de Vernejoul M.C., Druke T.B. (1995)

Relationship between serum β -2-microglobulin, bone histology and dialysis membranes in uraemic patients

Nephrol Dial Transplant 10: 1701-1707

Ferreira A., Drüeke T.B. (2000)

Biological Markers in the Diagnosis of the Different Forms of renal Osteodystrophy
Am J Med Sci 320: 85-89

Ferreira A. (2006)

Development of renal bone disease
Eur J Clin Invest 36: 2-12

Fischer E.R., Harris D.C.H. (1993)

Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients
with secondary hyperparathyroidism
Clin Nephrol 40: 216-220

Frazao J.M., Elangovan L., Maung H.M., Chesney R.W., Acchiardo S.R., Bower J.D.,
Kelley B.J., Rodriguez H.J., Norris K.C., Robertson J.A., Levine B.S., Goodman
W.G., Gentile D., Mazess R.B., Kylo D.M., Douglass L.L., Bishop C.W., Coburn J.W.
(2000)

Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary
hyperparathyroidism
Am J Kidney Dis 36: 550-561

Freemont T. und Malluche H.H. (2005)

Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a
new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate
Clin Nephrol 63: 138-145

Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H., Fukuda N., Ogata E., Kurokawa K. (1994)

Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for
the longterm prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients
Nephron 68: 221-228

Fukagawa M., Nakanishi S. (2003)

Role of parathyroid intervention in the management of secondary hyperparathyroidism

Nephrol Dial Transplant 18 (Suppl. 3): 23-26

Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y. (1993)

Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients

J Clin Invest 92: 1436-1443

Gabow P.A., Johson A.M., Kaehny W.D., Kimberling W.J., Lezotte D.C., Duley I.T., Jones R.H. (1992)

Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease

Kidney Int 41: 1311-1319

Gagné E.R., Ureña P., Leite-Silva S., Zingraff J., Chevalier A., Sarfati E., Dubost C., Drueke T.B. (1992)

Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients

J Am Soc Nephrol 3: 1008-1017

Gal-Moscovici A., Popovtzer M.M. (2005)

New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels

Clin Nephrol 63: 284-289

Garabedian M., Tanaka Y., Holick M.F., DeLuca H.F. (1972)

Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilisation to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in parathyroidectomized rats

Endocrinology 94: 1022-1027

Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D. (2002)
New clues about vitamin D functions in the nervous system
Trends Endocrinol Metab 13: 100-105

Garnero P., Grimaux M., Demiaux P., Preaudat C., Seguin P., Delmas P.D. (1992)
Measurement of serum osteocalcin with a humanspecific two-site immunoradiometric
assay
J Bone Mineral Res 12: 1389-1398

Gasparri G., Camandona M., Jeantet A. (1996)
Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism
Acta Chir Austriaca 28 (Suppl. 124): 48-50

Gasparri G., Camandona M., Abbona G.C., Papotti M., Jeantet A., Radice E.,
Mullineris B., Dei Poli M. (2001)
Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Causes of Recurrent Disease After
446 Parathyroidectomies
Ann Surg 233: 65-69

Gejyo F., Homma N., Suzuki Y., Arakawa M. (1986)
Serum levels of β 2-Mikroglobulin as a new form of amyloid protein in patients
undergoing long-term hemodialysis
New Engl J Med 314: 585-586

Gèrhard M., Marty C., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F., De Vernejoul M.C.
(2004)
Arterial Calcification and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease
J Am Soc Nephrol 15: 1943-1951

Gimeno E.J., Costa E.F., Gomar M.S., Massone A.R., Potiansky E.L. (2000)
Effects of plant-induced hypervitaminosis D on cutaneous structure, cell differentiation
and cell proliferation in cattle
J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 47: 201-211

Glüer C.C., Jergas M., Hans D. (1997)

Peripheral measurement technique for assessment of osteoporosis
Sem Nucl Med 27: 229-247

Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. (2004)

Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization
N Engl J Med 351: 1296-1305

Gogusev J., Duchambon P., Soermann-chopard C., Giovannini M., Sarfati E., Drueke T.B. (1996)

De novo expression of transforming growth factor-alpha in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism
Nephrol Dial Transplant 11: 2155-2162

Gogusev J., Duchambon P., Hory B., Giovannini M., Groureau Y., Sarfati E., Druecke T.B. (1997)

Decreased expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism
Kidney Int 51: 328-336

Goldman L., Ausiello D. (2004)

Cecil textbook of medicine
W.B. Saunders Company

Gomes C.P., Barreto Silva M.I., Leite Duarte M.E., Dorigo D., Da Silva Lemos C.C., Bregman R. (2005)

Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management
Sao Paulo Med J 123: 1-11

Goodman W.G., Duarte M.E. (1991)

Aluminium: Effects on bone and role in the pathogenesis of renal osteodystrophy
Miner Electrolyte Metab 17: 221-232

Goodman G., Coburn J. (1992)

The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal failure

Annu Rev Med 43: 227-237

Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T.R., Chon Y., Gales B., Segre G.V., Salusky I.B. (1994)

Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy

Kidney Int 46: 1160-1166

Goodman W.G., Coburn J.W., Slatopolsky E., Salusky I.B. (Ed. Favus M.J.) (1999)

Renal osteodystrophy in adults and children

Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism

Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 347-363

Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. (2000)

Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis

N Engl J Med 342: 1478-1483

Greissinger C.S. (2004)

Bestimmung der Vitamin D-Aktivität von calcinogenen Pflanzen im

Wachteleischalentest

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der

Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Gross, Schölmerich, Gerok (Hrsg. Gerok W., Huber C., Meinertz T., Zeidler H.) (2000)

Die Innere Medizin

Schattauer, Stuttgart-New York

Haas M. (2004)

Renal osteodystrophy

Wien Med Wochenschr 154: 107-118

Hamdy N.A.T., Risteli J., Beneton M.N.C., Brown C.B., Kanis J.A. (1994)

Serum type I prokollagen peptide: a non-invasive index of bone formation in patients on hemodialysis?

Nephrol Dial Transplant 9: 511-516

Hamdy N., Kanis J., Beneton M., Brown C.B., Juttman J.R., Jordans J.G., Josse S., Meyrier A., Lins R.L., Fairey I.T. (1995)

Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure

BMJ 310: 358-363

Hammerschmidt M., Deuber H.J., Bunnemann U., Osten B. (1997)

Comparison of clinical efficacy of alfacalcidol and calcitriol in suppression of renal secondary hyperparathyroidism

10th Workshop on Vitamin D, Straßburg (Frankreich) 24.-29.05.1997; Poster 26, Abstracts 215

HAMPL H., Steinmüller T., Fröhling P., Naoum C., Leder K., Stabell U., Schnoy N., Jehle P.M. (1999)

Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure: An argument for total parathyroidectomy alone

Miner Electrol Metab 25: 161-170

Hannedouche T., Chauveau P., Kalou F., Albouze G., Lacour B., Jungers P. (1993)

Factors affecting progression in advanced chronic renal failure

Clin Nephrol 39: 312-320

Harrison H.E., Harrison H.C. (1961)

Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium, and potassium

Am J Physiol 201: 1007-1012

Herrath D., Kraft D., Offermann G., Schaefer K. (1974)
Solanum malacoxylon: eine therapeutische Alternative für 1,25-Dihydroxycholecalciferol bei urämischen Calciumstoffwechselstörungen
Dtsch Med Wochenschr 99: 2407- 2409

Herrath D., Kraft D., Offermann G., Schaefer K. (1975)
The effect of Solanum malacoxylon on rachitic bone lesions in the rat
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 290: 29-33

Hoenderop J.G.J, van der Kemp A.W.C.M, Hartog A., van de Graaf S.F.J., van Os C.H., Willems P.H.G.M., Bindels R.J.M. (1999)
Molecular Identification of the Apical Ca²⁺ Channel in 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-responsive Epithelia
J Biol Chem 274: 8375-8378

Horn S. (2001)
Renale Osteopathie
J Miner Stoffwechs 3: 20-24

Hough S., Avioli L.V., Bergfeld M.A., Fallon M.D., Slatopolsky E., Teitelbaum S.L. (1981)
Correction of abnormal bone and mineral metabolism in chronic streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat by insulin therapy
Endocrinology 108: 2228-2234

Hove K., Kristiansen T. (1982)
Prevention of parturient hypocalcemia: effect of single oral dose of 1,25-dihydroxyvitamin D₃
J Dairy Sci 65: 1934-1940

Hörl W.H. (2004)
The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focal on clinical outcomes
Nephrol Dial Transplant: 19 (Suppl 5): v2-v8

Hruska K. (2000)

Pathophysiology of renal osteodystrophy

Pediatr Nephrol 14: 636-640

Hsu C.Y., Lin F., Vittinghof E., Shlipak M.G. (2003)

Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States

J Am Soc Nephrol 14: 2902-2907

Humphreys D.J. (1973)

Studies on the active principle of *Solanum malacoxylon*

Nat New Biol 246: 155-157

Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Boulton H.F., Adams J.E., Mawer E.B., Freemont T.J., Gokal R. (1993)

Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease

Kidney Int 44: 1071-1077

Hutchison A.J., Speake M., Al-Baaj F. (2004)

Reducing high phosphate levels in patient with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate

Nephrol Dial Transplant 19: 1902-1906

Ibrahim S., Mojiminiyi S., Barron J.L. (1995)

Pyridolin cross-links in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis

Nephrol Dial Transplant 10: 2290-2294

Indridason O.S., Heath H., Khosla S., Yohay D.A., Quarles L.D. (1996)

Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism

Kidney Int 50: 1663-1671

Ishida M., Yao N., Yachiku S., Anzai T., Kobayashi T., Ishida H. (2005)
Management of Calcium, Phosphorus and Bone Metabolism in Dialysis Patients
Using Sevelamer Hydrochlorid and Vitamin D Therapy
Ther Apher Dial 9: S16-S21

Jehle P.M., Jehle D.R., Mohan S., Keller F. (1998)
Renal osteodystrophy: New insights in pathophysiology and treatment modalities with
special emphasis on the insulin-like growth factor system
Nephron 1998: 249-264

Jehle P.M., Deuber H.J. (Hrsg.) (2001)
Renale Osteopathie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Jensen P.S., Kliger A.S. (1977)
Early radiographic manifestations of secondary hyperparathyroidism associated with
chronic renal disease
Radiology 125: 645-652

Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. (1998)
Current Understanding of Molecular Actions of Vitamin D
Physiol Rev 78: 1193-1231

Julian B.A., Laskow D.A., Dubovsky J., Dubovsky E.V., Curtis J.J., Quarles L.D.
(1991)
Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation
N Engl J Med 325: 544-550

Katsumata K., Kusano K., Hirata M., Tsunemi K., Nagano N., Burke S.K., Fukushima
N. (2003)
Sevelamer hydrochlorid prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in
chronic renal failure rats
Kidney Int 64: 441-450

Kaye M. (1957)

The anemia associated with renal disease

J Lab Clin Med 52: 83-100

Kaye M., Rosenthal L., Hill O., Tabah R.J. (1993)

Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease

Clin Nephrol 39: 192-197

Kazama J.J., Kato H., Sato T., Shigematsu T., Fukagawa M., Iwasaki Y., Gejyo F. (2002)

Circulating osteoprotegerin is not removed through haemodialysis membrane

Nephrol Dial Transplant 17: 1860-1861

Kazama J.J., Maruyama H., Narita I., Gejyo F. (2005)

Maxacalcitol is a Possible Less Phosphatemic Vitamin D Analog

Ther Apher Dial 9: 352-354

Kazama J.J., Omori K., Yamamoto S., Ito Y., Maruyama H., Narita I., Gejyo F., Iwasaki Y., Fukagawa M. (2006)

Circulating Osteoprotegerin Affects Bone Metabolism in Dialysis Patients With Mild Secondary Hyperparathyroidism

Ther Apher Dial 10: 262-266

Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R., Wildberger J.E., Mahnken A.H., Bohm R., Metzger T., Wanner C., Jahnke-Dechent W., Floege J. (2003)

Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study

Lancet 361: 827-833

Klag M.J., Whelton P.K., Perneger T.V. (1996)

Analgetics and chronic renal disease

Curr opin Nephrol Hypertens 5: 236-241

Klahr S., Lavery A.S., Beck G.J., Cappiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G. (1994)

The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease

N Eng J Med 330: 877-884

Klaus G., Mehls O., Hinderer J., Ritz E. (1991)

Is intermittent oral calcitriol safe and effective in renal secondary hyperparathyroidism?

Lancet 337: 800-801

Kraft D., von Herrath D., Offermann G., Schaefer K. (1975)

The Effect of Solanum Malacoxylon on Rachitic Bone Lesion in the Rat

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 290: 29-33

Kraft W., Hirschberger J. (Hrsg. Loeffler K., Strauch D.) (2000)

Kleintierkrankheiten Band1 Innere Medizin

Verlag Eugen Ulmer GmbH & Co, Stuttgart

Kremer R., Bolivar I., Goltzman D., Hendy G.N. (1989)

Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells

Endocrinology 125: 935-941

Krieger N.S., Sessler N.E., Bushinsky D.A. (1992)

Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro

Am J Physiol 262: F442-F448

Kuboyama N., Watanabe Y., Yamaguchi M., Sato K., Suzuki T., Akiba T. (1999)

Effects of nickeritrol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats

Nephrol Dial Transplant 14: 610-614

Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L., Reulbach U., Holzinger M., Schwarz U., Ritz E., Amann K. (2004)

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat

Am J Physiol Renal Physiol 286: F526-F533

Kurokawa K., Akizawa T., Suzuki M., Akiba T., Ogata E., Slatopolsky E. (1996)

Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients: result of preliminary study

Nephrol Dial Transplant 11 (Suppl. 3): S121-S124

Kuzela D.C., Huffer W.E., Conger J.D., Winter S.D., Hammond W.S. (1977)

Soft tissue calcification in chronic dialysis patients

Am J Pathol 86: 403-424

Kwieceński G.G., Petrie G.I., DeLuca H.F. (1989)

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats

Am J Physiol 256: E483-E487

Ladizesky M., Cabrejas M., Labarrere C., Mautalen C. (1974)

Solanum malacoxylon and vitamin D: Comparison of its antirachitic activity and its effect on the intestinal absorption of calcium in the rat

Acta Endocrin Panam 5: 71-78

Larson T.S., Santanello N., Shahinfar S., O'Brien P.C., Palombo P.J., Melton L.J.

3rd, Leibson C.L. (2000)

Trends in persistent proteinuria in adult-onset diabetes: a population-based study

Diabetes Care 23: 51-56

Lazar E.S., Stankus N. (2007)

Cinacalcet-induced hungry bone syndrome

Semin Dial 20: 83-85

Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q.Cao L.P. (2002)
1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system
J Clin Invest 110: 155-156

Ligniers J. (1898)
Contribution a` l`étude de la pasterellose bovine
Bull Soc Centrale Med Vet (Paris), New Series 52: 761-792

Lobão R., Carvalho A.B., Cuppari L., Ventura R., Lazzaretti- Castro M., Jorgetti V.,
Vieira J.G., Cendoroglo M., Draibe S.A. (2004)
High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis
Clin Nephrol 62: 432-439

Locatelli F., Cannata-Andía J.B., Drüeke T.B., Hörl W.H., Fouque D., Heimbürger O., Ritz E. (2002)
Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia
Nephrol Dial Transplant 17: 723-731

Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. (2003)
Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: possible therapeutic approaches
J Nephrol 16: 1-10

Loge J.P., Lange R.D., Moore C.V. (1958)
Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency
Am J Med 24: 4-18

Loghman-Adham M. (2003)
Safety of new phosphate binders for chronic renal failure
Drug Saf 26: 1093-1115

Lohnes D., Jones G. (1987)

Side chain metabolism of vitamin D in osteosarcoma cell line UMR-106.

Characterization of products

J Biol Chem 262: 14394-14401

Lomonte C., Cazzato F., Casucci F., Chimienti D., Bruno A., Cocola S., Antonicelli Verdelli E., Basile C. (2005)

Female hemodialysis patients have an increased risk of nodular hyperplasia of parathyroid glands

J Nephrol 18: 92-95

London G.M., Marty C., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F., DeVernejoul M.C. (2004)

Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease

J Am Soc Nephrol 15: 1943-1951

Lucke V.M. (1968)

Renal disease in domestic cat

J Pathol Bacteriol 95: 67-91

Makin G., Lohnes D., Byford V., Ray R., Jones G. (1989)

Target cell metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to calcitriolic acid. Evidence of a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation

Biochem J 262: 173-180

Malberti F., Marcelli D., Conte F., Limido A., Spotti D., Locatelli F. (2001)

Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: An epidemiologic study

J Am Soc Nephrol 12: 1242-1248

Mallik N.P. und Gokal R. (1999)

Haemodialysis

Lancet 353: 737-742

Malluche H.H., Faugere M.C., Friedler R.M., Matthews C., Fanti P. (1987)
Calcitriol, parathyroid hormone, and accumulation of aluminium in bone in dogs with renal failure
J Clin Invest 79: 754-761

Malluche H.H., Faugere M.C. (1988)
Aluminium-related bone disease
Blood Purif 6: 1-15

Malluche H.H., Faugere M.C. (1990)
Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologists
Kidney Int 38: 193-211

Malluche H.H., Monier-Faugere M.C. (1992)
Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients
Kidney Int (Suppl.) 38: S62-S67

Malluche H.H. (2002)
Aluminium and bone disease in chronic renal failure
Nephrol Dial Transplant 17 (Suppl.2): 21-24

Mautalen C.A. (1972)
Mechanism of Action of Solanum Malacoxylon Upon Calcium and Phosphate Metabolism in the Rabbit
Endocrinology 90: 563- 567

Mautalen C.A., Ferraro C., Cabrejas M., Landi E., Gottlieb D. (1977)
Effects of Solanum Malacoxylon on Calcium Metabolism in Patients with Chronic Renal Failure
Calcif Tissue Res 22 (Supp.): 534-537

Mazhar A.R., Johnson R.J., Gillen D., Stivelman J.C., Ryan M.J., Davis C.L.
Stehman-Breen C.O. (2001)

Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease
Kidney Int 60: 324-332

Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., Bonucci E., Costanini S., Chicca S., De Meo S., Peruzza I., Sardella D., Taqqi F. (1995)

Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy

Nephrol Dial Transplant 10: 52-58

Mazzaferro S., Perruzza I., Costantini S., Pasquali M., Onorato L., Sardella D., Giordano R., Ciaralli L., Ballanti P., Bonucci E., Cinotti G.A., Coen G. (1997)

Relative roles of intestinal absorption and dialysis-fluid-related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients

Nephrol Dial Transplant 12: 2679-2682

Mc Sheehy P.M.J., Chambers T.J. (1987)

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption

J Clin Invest 80: 425-429

Miedlich S., Gama L., Breitwieser G.E. (2002)

Calcium sensing receptor activation by a calcimimetic suggests a link between cooperativity and intracellular calcium oscillations

J Biol Chem 277: 49691-49699

Miller M.A., Chin J., Miller S.C., Fox J. (1998)

Disparate Effects of Mild, Moderate, and Severe Secondary Hyperparathyroidism on Cancellous and Cortical Bone in Rats With Chronic Renal Insufficiency

Bone 23: 257-266

Mizobuchi M., Hatamura I., Ogata H., Saji F., Uda S., Shiizaki K., Sakaguchi T., Negi S., Kinugasa E., Koshikawa S., Akizawa T. (2004)

Calcimimetic Compound Upregulates Decreased Calcium-Sensing Receptor Expression Level in Parathyroid Glands of Rats with Chronic Renal Insufficiency
J Am Soc Nephrol 15: 2579-2587

Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W., Quarles L.D., Goodman W.G., Block G.A., Dueke T.B., Cunningham J., Sherrard D.J., McCary L.C., Olson K.A., Turner S.A., Martin K.J. (2005)

Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl
Kidney Int 67: 760-771

Monzani G., Bergesio F., Ciuti R., Rosati A., Frizzi V., Serruto A., Vitali D., Benucci A., Tosi P.L., Bandini S., Salvatori M. (1996)

Lipoprotein abnormalities in chronic renal failure and dialysis patients
Blood Purif 14: 262-272

Morris K.M., Jenkins S.A., Simonite J.P. (1977)

The effect on egg-shell thickness of the inclusion of the calcinogenic plant *Solanum malacoxylon* in the diet of laying hens
Vet Rec 101: 502-504

Morris K.M. (1982)

Plant induced calcinosis: A Review
Vet Hum Toxicol 24: 34-48

Moudgil A., Bagga A. (1999)

Evaluation and Treatment of Chronic Renal Failure
Indian J Pediatr 66: 241-253

Nagano N., Miyata S., Obana S., Kobayashi N., Fukushima N., Burke S.K., Wada M. (2003)

Sevelamer hydrochlorid, a phosphate binder, protects against deterioration of renal function in rats with progressive chronic renal insufficiency
Nephrol Dial Transplant 18: 2014-2023

Nagode L.A., Chew D.J., Podell M. (1996)

Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism
Vet Clin North Am Small Anim Pract 26: 1293-1330

Nakagawa M., Emoto A., Nasu N., Hirata Y., Sato F., Li W., Imagawa M., Nomura Y. (2000)

Calcium supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy
Int J Urol 7: 35-40

Napoli J.L., Reeve L.E., Eisman J.A., Shnoes H.K., DeLuca H.F. (1977)

Solanum glaucophyllum As Source of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃
J Biol Chem 252: 2580-2583

National Kidney Foundation (2002)

K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification
www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd
aufgerufen am 17.01.2007

National Kidney Foundation (2007)

About Chronic Kidney Disease
www.kidney.org/professional/KLS/
aufgerufen am 17.01.2007

Nelson R.W., Couto C.G. (Hrsg.) (2006)

Innere Medizin der Kleintiere

Urban & Fischer Verlag, München

Nemere J., Zhou L.X., Norman A.W. (1993)

Non-transcriptional effects of steroid hormones

Receptor 3: 277-291

Nemeth E.F., Steffey M.E., Hammerland L.G., Hung B.C., Van Wagenen B.C.,

DelMar E.G., Balandrin M.F. (1998)

Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor

Proc Natl Acad Sci USA 95: 4040-4045

Neves K.R., Gracioli F.G., dos Reis L.M., Pasqualucci C.A., Moyses R.M., Jorgetti V.
(2004)

Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function,
and bone in rats with renal failure

Kidney Int 66: 2237-2244

Niederle B., Horandner H., Woloszczuk W. (1989)

Morphologic and functional studies to prevent graft dependent recurrence in renal
osteodystrophy

Surgery 106: 1043-1048

Niwa T., Shiobara K., Hamada T., Miyazaki T., Tsukushi S., Uema K., Tsuzuki T.
(1995)

Serum pyridolines as specific markers of bone resorption in hemodialyzed patients

Clin Chim Acta 235: 33-40

N.N. (2005)

Imagedetails (Natural History Museum)

<http://piclib.nhm.ac.uk>

aufgerufen am 13.03.2007

N.N. (2006 a)

Species Summary- Solanaceae Source: Solanum glaucophyllum (The Natural History Museum)

www.nhm.ac.uk

aufgerufen am 19.06.2006

N.N.(2006 b)

Renal Secondary Hyperparathyroidism

www.merckvetmanual.com/mvm/servlet

aufgerufen am 23.02.2007

N.N. (2007)

Trisetum flavescens - Botanik (Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie)

www.vetpharm.unizh.ch

aufgerufen am 12.02.2007

Nolan C.R., Califano J.R., Butzin C.A. (1990)

Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminium absorption

Kidney Int 38: 937-941

Nolan C.R., Quinibi W.Y. (2005)

Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis

Kidney Int Suppl 95: S13-20

Nordal K.P., Dahl E., Halse J., Attramadal A., Flatmark A. (1995)

Long-term low dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: can it prevent hyperparathyroid bone disease?

Nephrol Dial Transplant 10: 203-206

Norman A.W. (1990)

Intestinal calcium absorption: a vitamin D-mediated adaptive response

Am J Clin Nutr 51: 290-300

Norman A.W., Song X.D., Zanello L., Bula C., Okamura W.H. (1999)
Rapid and genometal responses are mediated by different shapes of the agonist
steroid hormone, 1 α ,25(OH) $_2$ Vitamin D $_3$
Steroids 64 (1-2): 120-128

Nowack R., Wachtler P. (2006)
Hypophosphatemia and hungry bone syndrome in a dialysis patient with secondary
hyperparathyroidism treated with cinacalcet- proposal for an improved monitoring
Clin Lab 52: 583-587

O'Donnell J.M., Smith M.W. (1973)
Vitamin D-like action of Solanum malacoxylon on calcium transport by rat intestine
Nature 244: 357- 358

Ogata H., Ritz E., Odoni G., Amann K., Orth S.R. (2003)
Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular
risk factors
J Am Soc Nephrol 14: 959-967

Ohira S., Abe K., Nakamura K., Nagayama K. (1995)
Calcium-free hemodialysis is useful for evaluating parathyroid function and bone
disease in chronic hemodialysis patients
Clin Nephrol 44: S48-S50

Onoda N., Kashiwagi T., Nakamura T., Niitsu Y., Omata M., Kurihara S. (2005)
Parathyroid Interventions for Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialyzed
Patients
Ther Apher Dial 9: S11-S15

Pabico R.C., Rivero A.J., Mckenna B.A., Freeman R.B. (1982)
Parathyroid hormone in patients with diabetes mellitus and end-stage renal disease
on chronic hemodialysis
Proc Eur Dial Transplant Assoc 19: 221-226

Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barre P.E. (1996)
Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia
Nephrol Dial Transplant 11: 1277-1285

Pastan S., Bailey J. (1998)
Dialysis therapy
N Engl J Med 338: 1428-1437

Patel S.R., Koenig R.J., Hsu C.H. (1996)
Effect of Schiff base formation on the function of the calcitriol receptor
Kidney Int 50: 1539-1545

Peerce B.E., Clarke R. (2002)
A phosphorylated phloretin derivate. Synthesis and effect on intestinal Na⁺-
dependent phosphate absorption
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283: G848-G855

Peerce B.E., Fleming R.Y., Clarke R.D. (2003)
Inhibition of human intestinal brush border membrane vesicle Na⁺-dependent
phosphate uptake by phosphophloretin derivatives
Biochem Biophys Res Commun 301: 8-12

Peerce B.E., Weaver L., Clarke R.D. (2004)
Effect of 2'-phosphophloretin on renal function in chronic renal failure rats
Am J Physiol Renal Physiol 287: F48-F56

Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.,
Sherrard D. (1995)
Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariant analysis
J Bone Miner Res 10: 149-156

Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. (1994)

Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

N Engl J Med 331: 1675-1679

Phelps K.R., Vigorita V.J., Bansal M., Einhorn T.A. (1988)

Histochemical demonstration of iron but not aluminium in a case of dialysis-associated osteomalazia

Am J Med 84: 775-780

Procsal D.A., Henry H.L., Hendrickson T., Norman A.W. (1976)

1,25-dihydroxyvitamin D₃-like component present in the plant *Solanum glaucophyllum*

Endocrinology 99: 437-444

Puche R.C., Faienza H., Valenti J.L., Juster G., Osmetti G., Hayase K., Dristas J.A. (1978)

On the Nature of Arterial and Lung Calcification Induced in Cattle by *Solanum glaucophyllum*

Calcif Tiss Res 26: 61-64

Puche R.C., Masoni A.M., Alloatti D.A., Roveri E. (1980)

The Antirachitic Activity of *Solanum glaucophyllum* Leaves

Planta Med 40: 378-381

Qi Q., Monier-Faugere M.C., Geng Z., Malluche H.H. (1995)

Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis

Am J Kidney Dis 26: 622-631

Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G. (1992)

Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia

Clin Endocrinol Metab 75: 145-150

Quarles D., Yohay D.A., Carroll B.A., Spritzer C.E., Minda S.A., Bartholomay D., Lobaugh B.H. (1994)

Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD
Kidney Int 45: 1710-1721

Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. (1992)

Report on management of renal failure in Europe XII
Nephrol Dial Transplant 7 (Suppl. 2): 7-35

Rambeck W.A. (1984)

Vitamin D-artige Verbindungen in der calcinogenen Pflanze *Trisetum flavescens* (Goldhafer)

Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung an der Tierärztlichen Fakultät der LMU München, Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der LMU München

Rambeck W.A., Weiser H., Zucker H. (1984)

Biological Activity of $1\alpha,25$ -Dihydroxyergocalciferol in rachitic chicks and in rats
Int J Vitam Nutr Res 59: 135-139

Rasmussen H., DeLuca H.F. (1963)

Calcium homeostasis
Ergeb Physiol 53: 107-173

Reichel H., Koeffler H.P., Norman A. W. (1989)

The role of the Vitamin D endocrine system in health and disease
New Engl J Med 320: 980-991

Risteli J., Elomaa I., Niemi S., Novamo A., Risteli L. (1993)

Radioimmunoassay for the pyridoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation
Clin Chem 39: 635-640

Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E., Brown A.J. (2001)

Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor

Kidney Int 60: 1737-1744

Ritz E., Küster S., Schmidt-Gayk H., Stein G., Scholz C., Kraatz G., Heidland A. (1995)

A low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicenter trial)

Nephrol Dial Transplant 10: 2228-2234

Rix M., Andeassen H., Eskildsen P., Langdahl B., Olgard K. (1999)

Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure

Kidney Int 56: 1084-1093

Roderick P. (2002)

Epidemiology of end-stage renal disease

Clin Med 2: 200-204

Rodriguez M., Felsenfeld A.J., Llach F. (1990)

Aluminium administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization

J Bone Miner Res 5: 59-67

Rojas E., Carlini R.G., Clesca P., Arminio A., Suniaga O., De Elquezabal K., Weisinger J.R., Hruska K.A., Bellorin-Font F. (2003)

The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling

Kidney Int 63: 1915-1923

Roodman G.D., Ibbotson K.J., MacDonald B.R., Kuehl T.J., Mundy G.R. (1985)
1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ causes multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow
Proc Nat Acad Sci 82: 8213-8217

Rostand S.G., Drueke T.B. (1999)
Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure
Kidney Int 56: 383-392

Russell J., Lettieri D., Sherwod L.M. (1986)
Suppression by 1,25(OH)₂D₃ of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene
Endocrinology 119: 2864-2867

Rutherford E.E., Bordier P., Marie P., Hruska K., Harter H., Greenwalt A., Blondin J., Haddad J., Bricker N., Slatopolsky E. (1977)
Phosphat Control and 25-Hydroxycholecalciferol Administration in Preventing Experimental Renal Osteodystrophy in the Dog
J Clin Invest 60: 332-341

Sadek T., Mazouz H., Bahloul H., Oprisiu R., El Esper N., El Esper I., Boitte F., Brazier M., Moriniere P., Fournier A. (2003)
Sevelamer hydrochlorid with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study

Schömig M. (Hrsg.) (2005)
Die renale Osteopathie
UNI-MED Verlag AG, Bremen

Schwarz G.G., Whitlach L.W., Chen T.C., Lokeshwar B.L., Holick M.F. (1998 a)
Human prostate cell synthesizes 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7: 391-395

Schwarz U., Amann K., Orth S.R., Simonaviciene A., Wessels S., Ritz E. (1998 b)
Effect of 1,25(OH)₂Vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats

Kidney Int 53: 1696-1705

Schwarz C., Sulzbacher I., Oberbauer R. (2006)

Diagnosis of renal osteodystrophy

Eur J Clin Invest 36: 13-22

Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y., Maloney N.A., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S.S., Segre G.V. (1993)

The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - An evolving disorder

Kidney Int 43: 436-442

Shibata T., Shira-Ishi A., Sato T., Masaki T., Masuda A., Hishiya A., Ishikura N., Higashi S., Uchida Y., Saito M.O., Ito M., Ogata E., Watanabe K., Ikeda K. (2002)

Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow

J Bone Miner Res 17 (4): 622-629

Shinki T., Hin C.H., Nishimura A., Nagai Y., Ohyama Y., Noshiro M., Okuda K., Suda T. (1992)

Parathyroid hormone inhibits 25-Hydroxyvitamin D₃-24-Hydroxylase mRNA

expression stimulated by 1 α ,25-Hydroxyvitamin D₃ in rat kidney but not in intestine

J Biol Chem 267: 13757- 13762

Skliar M.I., Boland R.L., Mourino A., Tojo G. (1992)

Isolation and Identification of vitamin D₃, 25-Hydroxyvitamin D₃, 1,25-

Dihydroxyvitamin D₃ and 1,24,25-Trihydroxyvitamin D₃ in Solanum malacoxylon incubated with Ruminant Fluid

J Steroid Biochem Molec Biol 43: 677-682

Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., Martin K.J. (1984)
Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration
of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients
J Clin Invest 74: 2136-2143

Spasovski G.B., Bervoets A.R.J., Behets G.J.S, Ivanovski N., Sikole A., Dams G.,
Couttenye M.M., De Broe M.E., D'Haese P.D. (2003)
Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis
Nephrol Dial Transplant 18: 1159-1166

Spasovski G.B., Sikole A., Gelev S., Masin-Spasovska J., Freemont T., Webster I.,
Gill M., Jones C., De Broe M.E., D'Haese P.C. (2006)
Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before,
during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up
Nephrol Dial Transplant 21: 2217-2224

Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., Taccetta C., Battle D. (2003)
Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism
Kidney Int 63: 1483-1490

Sprague S., Josephson M. (2004)
Bone disease after kidney transplantation
Semin Nephrol 24: 82-90

Stern P.H., Ness E.M., DeLuca H.F. (1978)
Responses of fetal rat bones to Solanum malacoxylon in vitro: a possible explanation
of previous paradoxical results
Molecular Pharmacology 14: 357-365

Stracke S., Jehle P.M., Sturm D., Schoenber M.H., Widmaier U., Beger H.G., Keller
F. (1999)
Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients
with end-stage renal failure
Am J Kidney Dis 33: 304-311

Suda T., Ueno Y., Fujii K., Shinki T. (2002)

Vitamin D and bone

J Cell Biochem 88: 259-266

Sugimoto T., Ritter C., Morrissey J., Hayes C., Slatopolsky E. (1990)

Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells

Kidney Int 37: 1522-1527

Tahara H., Tsujimoto Y., Shoji T., Inaba M., Tabata T., Nishizawa Y. (2005)

Introduction to Sevelamer Hydrochlorid and its Clinical Effects

Ther Apher Dial 9 (Suppl.): S2-S6

Takagi H., Tominaga Y., Uchida K., Yamada N., Kawai M., Kano T.,

Morimoto T. (1984)

Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure

Ann Surg 200: 18-23

Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. (2003)

Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy

N Engl J Med 349: 446-456

Tokarnia C., Döbereiner J., Vargas Peixoto P. (2002)

Poisonous plants affecting livestock in Brazil

Toxicon 40 (12): 1635-1660

Tominaga Y., Sato K., Tanaka Y., Numano M., Uccida K., Takagi H. (1995)

Histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure

Clin Nephrol 44: S42-S47

Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. (1997)
Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism
Semin Surg Oncol 13: 78-86

Tominaga Y., Katayama A., Sato T. (2003)
Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uremic patients
Nephrol Dial Transplant 18: iii65-70

Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T. (2005)
Surgical Indications and Procedures of Parathyroidectomy in Patients with Chronic Kidney Disease
Ther Apher Dial 9: 44-48

Tominaga Y., Inaguma D., Matsuoka S., Tahara H., Kukita K., Kurihara S., Onoda N., Tsuruta Y., Tsutsui S., Ohta K., Kuwahara M., Tanaka M., Nishizawa Y. (2006)
Is the Volume of the Parathyroid Gland a Predictor of Maxacalcitol Response in Advanced Secondary Hyperparathyroidism?
Ther Apher Dial 10: 198-204

Torres A., Lorenzo V., Hernandez D., Rodriques J.C., Concepcion M.T., Rodriques A.P., Hernandez A., de Bonis E., Darias E., Gonzalez-Ponsada J.M. (1995)
Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better response to PTH
Kidney Int 47: 1434-1442

Trueba D., Sawaya B.P., Mawad H., Malluche H.H. (2003)
Bone biopsy: indications, techniques, and complications
Semin Dial 16: 341-345

Tsakiris D. (2000)
Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin
Nephron 85 (Suppl. 1): 2-8

Tsukamoto Y., Nomura M., Takahashi Y., Takagi Y., Yoshida A., Nagaoka T., Togashi K., Kikawada R., Maruma F. (1991)
The "oral 1,25 dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy" in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism
Nephron 57: 23-28

Tsuruoka S., Wakaumi M., Sugimoto K., Saito T., Fujimura A. (2003)
Chronotherapy of high-dose active vitamin D₃ in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a repeated dosing study
British J Clin Pharmacol 55: 531-537

Tsuruta Y., Kaneshiro K., Narita Y., Obayashi T., Fujii M., Marita M., Sasai K., Yoshimata T., Watanabe Y., Maeda K. (2005)
Role of Sevelamer Hydrochlorid in the Coronary Artery Calcification Score
Ther Apher Dial 9: S22-S26

Twomey P.J., Withlock T., Pledger D.R. (2005)
Differences between serum and plasma for intact parathyroid hormone measurement in patients with chronic renal failure in routine clinical practice
J Clin Pathol 58: 1000-1001

Uhland-Smith A. (1992)
An Investigation of the Role of Vitamin D in Reproduction, Growth and Development
Madison: Univ. of Wisconsin

Unites States renal data survey (2003)
Annual data report
www.urds.org/adr_2003.htm
aufgerufen am 13.06.2006

United States Renal Data System (USRDS) (1998)
Annual Data Report V. Patients mortality and survival
Am J Kidney Dis 32 (Suppl. 1): S69-S80

Urenă P., Ferreira A., Kung V.T., Morieux C., Simon P., Ang K.S. (1995)
Serum pyridoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism
in hemodialysis patients
J Bone Miner Res 10: 932-939

Urenă P., Hruby M., Ferreira A., Ang K.S., De Vernejoul M.C. (1996)
Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in
hemodialysis patients
J Am Soc Nephrol 7: 506-512

Urenă P., Prieur P., Petrover M. (1997)
Calcitriol may directly suppress bone turnover
Nephron 75: 116-117

Uribe A., Holick M.F., Jorgensen N.A., DeLuca H.F. (1974)
Action of Solanum malacoxylon on calcium metabolism in the rat
Biochem Biophys Res Commun 58: 257-262

Van der Wielen R.P., Lowik M.R., Van den Berg H., de Groot L.C., Haller J., Moreiras
O., Van Staveren W.A. (1995)
Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe
Lancet 346: 207-210

Vanholder R., De Smet R., Jacobs V., Van Landschoot N., Waterloos M.A.,
Vogeleere P., Ringoir S. (1994)
Uraemic toxic retention solutes depress polymorphonuclear response to
phagozytosis
Nephrol Dial Transplant 9: 1271-1278

Vanholder R., Glorieux G., Lameire N. (2003)
Uraemic toxins and cardiovascular disease
Nephrol Dial Transplant 18: 463-466

Velasco N., MacGregor M.S., Innes A., MacKay I.G. (2006)
Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet - an alternative to
parathyroidectomy?
Nephrol Dial Transplant 21: 1999-2004

Vercauteren M., Boeckx E., Adriensen H. (1988)
Parathyroidectomy and postoperative hypocalcemia: retrospective study
Acta Anaesthesiol Belg 39: 59-63

Von Rosenberg S.J. (2006)
Untersuchungen zur knochenprotektiven Wirkung von Trisetum flavescens und
Solanum glaucophyllum im Osteoporosemodell der ovariectomierten Ratte
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wada M., Furuya Y., Sakiyama J., Kobayashi N., Miyata S., Ishii H., Nagano N.
(1997)
The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in
rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor
J Clin Invest 100: 2977-2983

Wada M., Ishii H., Furuya Y., Fox J., Nemeth E.F., Nagano N. (1998)
NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats
Kidney Int 53: 448-453

Walters M.R. (1992)
Newly identified actions of vitamin D endocrine system
Endocr Rev 13: 719-764

Wasserman R.H., Henion J.D., Haussler M.R., McCain T.A. (1976)
Calcinogenic factor in Solanum malacoxylon: evidence that it is 1,25-
dihydroxyvitamin D₃-glycoside
Science 194: 853-854

Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., Manolagas S.C. (1998)
Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone

J Clin Invest 102: 274-282

Worker N.A., Carillo B.J. (1967)

“Enteque seco”, calcification and wasting in grazing animals in the Argentine

Nature 215: 72-74

Yang S., Smith C., DeLuca H.F. (1993)

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 19-nor-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₂ suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo

Biochim Biophys Acta 1158: 269-286

Yudd M., Llach F. (2000)

Current Medical Management of Secondary Hyperparathyroidism

Am J Med Sci 320: 100-106

Zella J.B., DeLuca H.F. (2003)

Vitamin D and autoimmun diabetes

J Cell Biochem 88: 216-222

Zhou L.X., Nemere I., Norman A.W. (1992)

1,25-Dihydroxyvitamin D₃ analog structure-function assessment of the rapid stimulation of intestinal calcium absorption (transcaltachia)

J Bone Miner Res 7(4): 457-463

Zoja c., Benigni A., Remuzzi G. (2004)

Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression

Curr Opin Nephrol Hypertens 13: 31-37

Zucker H., Rambeck W.A. (1981)

Vitamin D3 und Vitamin-D3-metabolitartige Aktivität in *Trisetum flavescens*

Zbl Vet Med A 28: 436-441

7. Danksagung

Herrn Professor Dr. W.A. Rambeck danke ich für das Überlassen dieses Themas und seine engagierte Betreuung. In seiner freundlichen und verständnisvollen Art stand er mir in allen Entwicklungsstadien dieser Arbeit zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Ulrich Wehr, der für sämtliche Fragen offen war und mich mit Rat und Tat unterstützte.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die mir das Studium und das Erstellen der Doktorarbeit ermöglicht haben.

Meinem Freund Markus, der immer fleißig Korrekturlesen musste, möchte ich ganz besonders für die viele Geduld, das Verständnis und die Motivation sowohl während des Studiums als auch während der Doktorarbeit danken.

8. Lebenslauf

Name: Teresa Huber, geborene Viererbl

Geburtsdatum: 13.10.1980 in Starnberg

Eltern: Hildegard Viererbl, geb. Loesti; Apothekerin
Peter Viererbl, Mathematiker

Geschwister: Michaela Bendel, geb. Viererbl
Florian Viererbl

Ausbildung: 1987-1991 Grundschule, Schlossberg-Schule Starnberg
1991-2000 Gymnasium Starnberg
30.06.2000 Allgemeine Hochschulreife
2000-2006 Studium der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
27.03.2006 Approbation als Tierärztin
2006-2007 Anfertigung vorliegender Doktorarbeit am Lehrstuhl
für Tierernährung und Diätetik der tierärztlichen
Fakultät der LMU München