

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. K. Ullrich)

Arbeitsgruppe Pädiatrische Nephrologie
(Leiter Prof. Dr. med. D. E. Müller-Wiefel)

Der Einfluss kalziumarmer Peritonealdialyselösung auf Mineralstoffwechsel und Längenwachstum von Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Gesche Grabs
aus Köln

Hamburg, 2010

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

Der Universität Hamburg am: 15.März 2010

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. med. D.E. Müller-Wiefel

Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in: Prof. Dr. med. M. Kemper

Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in: Prof. Dr. med. F. Thaiss

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1.	Die renale Osteopathie	1
1.1.1.	Pathophysiologie der renalen Osteopathie	2
1.1.2.	Histologie der renalen Osteopathie	4
1.1.3.	Diagnostik der renalen Osteopathie	6
1.1.4.	Klinik der renalen Osteopathie	6
1.1.5.	Therapie der renalen Osteopathie	7
1.2.	Fragestellung	8

2. Patienten und Methoden

2.1.	Patienten	9
2.1.1.	Klinische Daten	9
2.1.2.	Serologische Parameter	13
2.1.3.	Medikation	13
2.2.	Methoden	14
2.2.1.	Datenerhebung	14
2.2.2.	Wachstumsanalyse	15
2.2.3.	Laborchemische Bestimmungsmethoden	16
2.2.4.	Datenverarbeitung und Statistik	16

3. Ergebnisse

3.1.	Serumchemie	17
3.1.1.	Kalzium	17
3.1.2.	Phosphat	20
3.1.3.	Kalzium-Phosphat-Produkt	22
3.1.4.	Intaktes Parathormon	24
3.1.5.	Alkalische Phosphatase	31
3.2.	Medikamente	37
3.2.1.	Calcitriol	37

3.2.2. Phosphatbinder	43
3.3. Wachstum	47
3.3.1. Längenwachstum	48
3.3.2. Wachstumsgeschwindigkeit	49
4. Diskussion	
4.1. Patienten und Methoden	50
4.2. Ergebnisse	51
4.2.1. Serologische Parameter	51
4.2.2. Medikamente	58
4.2.3. Wachstum	61
5. Zusammenfassung	63
6. Anhang	
6.1. Tabellen mit klinischen Daten	65
6.2. Abkürzungsverzeichnis	80
7. Literaturverzeichnis	81
8. Danksagung	92
9. Lebenslauf	93
10. Eidesstattliche Erklärung	94

1. Einleitung

Im Kindesalter können verschiedene, vorwiegend angeborene und seltener erworbene Erkrankungen zu einer irreversiblen Schädigung des Nierenparenchyms und damit zu einer terminalen Niereninsuffizienz (TNi) führen. Als Nierenersatztherapie der ersten Wahl hat sich bei diesen pädiatrischen Patienten in zunehmendem Maße die Peritonealdialyse etabliert. In Deutschland werden ca. zwei Drittel der terminal niereninsuffizienten Kinder peritoneal dialysiert [Frei 2006].

Die Langzeitperitonealdialyse kann trotz des teilweise exokrinen Nierenersatzes nicht alle Probleme der TNi lösen. Hier nimmt die renale Osteopathie leider eine führende Rolle ein. Diese gravierende Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz wurde bereits vor mehr als 100 Jahren als „form of late rickets“ in der Literatur erwähnt [Lucas 1883], trat jedoch erst mit zunehmender Überlebenszeit der chronisch niereninsuffizienten Patienten durch eine verbesserte medizinische Versorgung in den Vordergrund. Heute zeigt sich diese Störung des Knochenstoffwechsels in verschiedener Form bei mehr als der Hälfte der dialysebedürftigen pädiatrischen Patienten [Ziólkowska 2000] und trägt damit entscheidend zur Morbidität dieser Patientengruppe bei.

1.1. Die renale Osteopathie

Der Knochen hat eine dynamische Struktur, die durch einen ständigen An- und Abbau verändert wird. Verschiedene Mechanismen und Faktoren beeinflussen diese Umstrukturierungen, wobei die Hormone Parathormon und Calcitriol im Vordergrund stehen. Aufgrund seiner großen Speicher an Kalzium, Phosphat und anderen Mineralstoffen spielt der Knochen im Elektrolythaushalt des Körpers eine wichtige Rolle. Die grundlegenden Veränderungen dieser Mineralstoffhomöostase und der hormonellen Situation in der chronischen Niereninsuffizienz führen zu gravierenden Störungen der Knochenhistologie, welche zusammengefasst als renale Osteopathie bezeichnet werden.

1.1.1. Pathophysiologie der renalen Osteopathie

Die Knochenveränderungen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz entwickeln sich durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren. Als Hauptursache in der Pathogenese dieser Knochenstörungen wird heute ein Zusammenspiel eines Calcitriol- und Kalziummangels, einer Phosphatretention sowie eines sekundären Hyperparathyreoidismus gesehen [Drücke 2001].

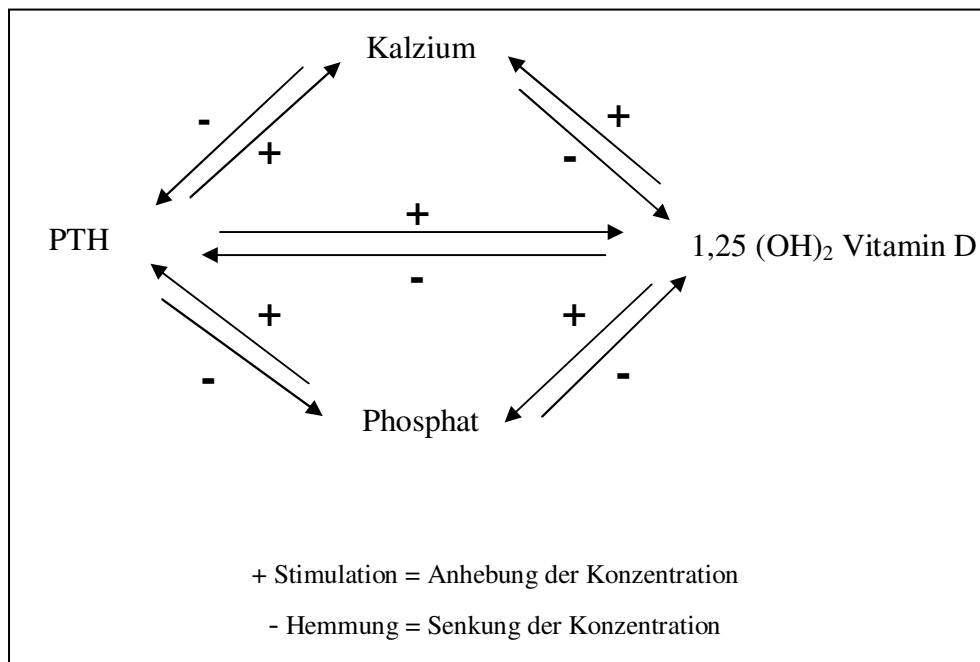


Abbildung 1: Regulationsmechanismen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels

Im Laufe eines chronischen Nierenversagens entwickelt sich eine ungenügende enzymatische Transformation von Calcidiol (25-OH Vitamin D) in Calcitriol (1,25-(OH)₂ Vitamin D). Bedingt durch die Schädigung des funktionstüchtigen Nierengewebes und folglich einer reduzierten Aktivität des Enzyms 1 α -Hydroxylase im proximalen Tubulus kann die Umwandlung des Calcidiols in das aktive Vitamin D nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr erfolgen. Des Weiteren wird durch die reduzierte Bildung des Vitamin D-Bindungsproteins eine ungenügende Substratmenge in den Zellen des proximalen Tubulus zur Verfügung gestellt; dieser Mechanismus trägt zusätzlich zu einem peripheren Vitamin D-Mangel bei. Darüber hinaus wird die Aktivität der 1 α -Hydroxylase im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz durch die Phosphatakkumulation und metabolische Azidose gehemmt [Drücke 2001]. Zusätzlich geht ein Teil des

gebildeten Calcitriols sowie sein Bindungsprotein über das Peritonealdialysat verloren [Jehle 2001].

Die Ursache der Kalziumerniedrigung bei niereninsuffizienten Patienten stellt im Wesentlichen der Mangel an aktivem Vitamin D dar. Die niedrigen Calcitriolspiegel führen zu einer verringerten intestinalen Kalziumabsorption. Auch eine reduzierte orale Kalziumzufuhr und die regelhaft zu findende Hyperphosphatämie spielen in der Entwicklung einer Hypokalzämie eine Rolle [Sanchez 1996]. Zusätzlich setzen die Knochen in der urämischen Stoffwechsellage - aufgrund einer dadurch reduzierten Rezeptordichte - auf den Parathormonreiz weniger Kalzium frei, so dass eine Hypokalzämie entsteht, die wiederum eine erneute Erhöhung der Parathormonsekretion nach sich zieht [Delmez 1993].

Die Hyperphosphatämie spielt eine weitere entscheidende Rolle in der Entstehung einer renalen Osteopathie. Bereits bei einer glomerulären Filtrationsrate von 20-25 ml/min/1,73m² kann die Phosphatexkretion nicht aufrechterhalten werden und Phosphat akkumuliert [Hsu 1997] mit den bereits oben genannten Folgen des Vitamin D-Mangels und der Hypokalzämie. Eine Hyperphosphatämie trägt zusätzlich über die direkte Stimulation der Parathormonsekretion zu der Entstehung einer renalen Osteopathie bei [Sela-Brown 2000].

Die erhöhte Parathormonsekretion bei chronischer Niereninsuffizienz wird durch die beschriebenen Veränderungen des Kalzium- und Phosphathaushaltes und dem Mangel an Vitamin D ausgelöst. Kalzium hat über eigene membranöse Rezeptoren, den „calcium-sensing-receptor“, einen direkten Einfluss auf die Nebenschilddrüsen [Jehle 2001]. Schon eine geringe Ab- oder Zunahme der extrazellulären Kalziumkonzentration führt zu einer Veränderung der Parathormonsekretion [Drüeke 2001]. Die Beziehung zwischen dem ionisierten Kalzium und der Parathormonausschüttung wird durch eine sigmoidale Kurve beschrieben [Jehle 2001]. In urämischem Nebenschilddrüsengewebe verschiebt sich der Punkt, an dem eine halbmaximale Hemmung der PTH-Sekretion durch das Serumkalzium bewirkt wird, nach rechts [Drüeke, 2001], so dass eine höhere Kalziumkonzentration notwendig ist, um die Parathormonausschüttung zu unterdrücken [Jehle 2001]. Zudem wird durch eine reduzierte Expression des Kalziumrezeptors an den Nebenschilddrüsen in der urämischen Stoffwechsellage der regulierende Einfluss des Kalziums auf die Parathormonsekretion zusätzlich vermindert [Kifor 1996].

Der Anstieg des Serumphosphats hemmt die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase [Slatopolsky 1999] und führt somit über reduzierte Calcitriolspiegel und ein abnehmendes Serumkalzium zu einer indirekten Stimulation der Parathormonsekretion [Portale 1989]. Zudem wirkt Phosphat direkt proliferativ auf die Zellen der Nebenschilddrüse und fördert so die Parathormonbildung [Slatopolsky 1996, Sela-Brown 2000].

Auch ein Calcitriolmangel bewirkt eine Hyperplasie des Nebenschilddrüsengewebes [Drüeke 2000, Silver 1997] und führt über intrazelluläre Rezeptoren zu einer direkten Steigerung der mRNA-Expression von PTH [Silver 2000]. Neben der indirekten Wirkung des Calcitriols auf das Parathormon über das Serumkalzium, fehlt bei einem Calcitriolmangel zusätzlich die direkt hemmende Wirkung auf die PTH-Transkription [Silver 2000]. Begleitend wird die Zahl und Funktion der intrazellulären Vitamin D-Rezeptoren reduziert, so dass ein zusätzlicher Verlust der unterdrückenden Funktion des Calcitriol auf die Parathormonsekretion resultiert [Drüeke 2001].

1.1.2. Histologische Klassifikation der renalen Osteopathie

Die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftretenden ossären Veränderungen werden unter dem Begriff der „renalen“ oder „urämischen Osteopathie“ zusammengefasst. Hierunter fallen vier verschiedene Krankheitsentitäten, die sich aufteilen in Erkrankungen mit erhöhtem Knochenumsatz (die reine Ostitis fibrosa und eine Mischform der Ostitis fibrosa mit der Osteomalazie) und mit erniedrigtem Knochenumsatz (reine Osteomalazie und adynamische oder aplastische Osteopathie) [Iwasaki 2006]. Diese Erkrankungsformen werden durch typische histologische Befunde charakterisiert.

Feingeweblich zeichnet sich eine Ostitis fibrosa durch eine peritrabekuläre Fibrose, eine Knochenmarksfibrose (endostale Fibrose) und eine ungeordnete Kollagenstruktur in der Knochenmatrix aus [Delling 1995, Jehle 1997]. Die Ostitis fibrosa entwickelt sich typischerweise als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus, als weitere Ursachen werden eine Hyperphosphatämie und metabolische Azidose beschrieben [Malluche 2000]. Das Parathormon fördert sowohl die Aktivität und Anzahl der Osteoklasten als auch die der Osteoblasten, so

dass es zu einem parallel verlaufenden ungeordneten An- und Abbau von Knochensubstanz kommt. Histologische Anzeichen eines manifesten sekundären Hyperparathyreoidismus können sich bereits bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate von 50 % zeigen [Hamdy 1995].

Die Mischform der renalen Osteopathie zeichnet sich durch Charakteristika der Ostitis fibrosa und der Osteomalazie aus [Iwasaki 2006]. Es findet sich sowohl Knochen mit reduzierter wie auch erhöhter Umbauaktivität, entsprechend mit oder ohne Defekte der Mineralisation [Malluche 2000]. Diese Erkrankung tritt bei pädiatrischen Patienten weniger häufig auf als die Ostitis fibrosa und die Osteomalazie allein [Ziólkowska 2000]. Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen Mischform sind ein hohes PTH und Serumphosphat sowie ein Kalzium- und Calcitriolmangel [Malluche 2000].

Die Osteomalazie bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz ist charakterisiert durch einen verlangsamten Knochenstoffwechsel, einen Mineralisationsdefekt und eine Akkumulation von unmineralisierter Knochenmatrix [Malluche 1986]. Die Osteomalazie tritt typischerweise bei einem Mangel an Vitamin D wie auch als Folge einer Aluminiumvergiftung auf [Iwasaki 2006]; seit Einführung der kalziumhaltigen Phosphatbinder sinkt die Prävalenz dieser Erkrankung [Malluche 2000].

Die adynamische Osteopathie zeigt sich im histologischen Bild durch einen schmalen Osteoidsaum, eine verminderte Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten [Schärer 2002] sowie durch Mineralisationsdefekte [Malluche 2000]. Zusätzlich kann der Knochen bei dieser Erkrankung nur eine geringere Kalziummenge aufnehmen, so dass eine Hyperkalzämie entsteht, die in einer Erhöhung des Kalzium-Phosphat-Produktes und den entsprechenden Folgen wie Gewebeverkalkungen resultieren kann [Malluche 2000]. Die Prävalenz der adynamen Knochenkrankheit nimmt in den letzten Jahren sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten insbesondere unter Peritonealdialyse zu [Malluche 1992, Salusky 1999, Sanchez 2003]. In Zeiten der aluminiumhaltigen Phosphatbinder fand sich diese Erkrankung häufiger im Rahmen einer Aluminiumintoxikation [Malluche, 2000]. Seit Rückgang der Verwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder werden als pathogene Faktoren eine Therapie mit Calcitriol und kalziumhaltigen Phosphatbindern [Ritz 2005], ein niedriges PTH, die Anwendung von Peritonealdialyse und der Einsatz von Dialyseflüssigkeiten mit

hoher Kalziumkonzentration beschrieben [Malluche 1992]. Trotz der häufigeren Assoziation mit relativ niedrigen PTH-Spiegeln, tritt diese Knochenerkrankung auch im Rahmen erhöhter PTH-Werte auf, welches dann als Folge einer PTH-Resistenz erklärt wird [Jehle 1997].

1.1.3. Diagnostik der renalen Osteopathie

Die Knochenbiopsie mit einer histologischen Untersuchung wird weiterhin als „Goldstandard“ für die Diagnose einer renalen Osteopathie angesehen [Ritz 2005, Malluche 2006]. Dieses Verfahren ist als regelmäßiges Diagnostikum gerade bei pädiatrischen Patienten aufgrund seiner Invasivität nur in reduziertem Umfang einsetzbar. In diesem Patientenkollektiv kommen neben radiologischer Diagnostik vor allem Serummarker zur Einschätzung des Knochenumsatzes zum Einsatz.

Neben der Osteodensitometrie zur Ermittlung der individuellen Knochenmasse, werden konventionelle Röntgenbilder erstellt, die bei entsprechenden Befunden auf das Vorliegen einer renalen Osteopathie hinweisen können. Charakteristisch zeigt sich bei diesen Aufnahmen eine Transparenzerhöhung als Folge der Demineralisierung [Kuhlmann 1998], eine dünne Kortikalis und eine grobverwaschene Spongiosazeichnung [Jehle 2001]. Im Rahmen einer Osteomalazie können zusätzlich auch Spontanfrakturen und Pseudofrakturen (Looser-Umbauzonen) auftreten [Kuhlmann 1998]. Die hyperparathyroide Knochenerkrankung führt typischerweise zu subperiostalen Resorptionszonen an den Fingermittelphalangen, demineralisierter Knochenstruktur vor allem an den Fingerringphalangen (Akroosteolysen) [Jehle 1997] und einer Knochenmarksfibrose (endostale Fibrose) [Jehle 2001].

1.1.4. Klinik der renalen Osteopathie

Klinisch manifestiert sich die urämische Osteopathie bei Erwachsenen mit Knochenschmerzen, Myopathien und extraossären Verkalkungen der Haut, Gefäße und Weichteile. Im Verlauf der Erkrankung steigt die Gefahr für Frakturen bei Bagatelltraumen und Spontanfrakturen [Jehle 1997]. Die adynamie

Knochenkrankheit kann über lange Zeit symptomlos verlaufen und sich erst später durch Frakturen zeigen [Atsumi 1999]. Bei der hyperparathyroiden Form der renalen Osteopathie treten Knochendeformitäten seltener auf, jedoch können direkte Anzeichen einer Hyperkalzämie auftreten wie Pruritus, akute Periarthritis und Pseudogicht [Jehle 2001].

Bei Kindern kommen noch weitere klinische Merkmale hinzu. Schwere Skelettveränderungen vor allem der langen Röhrenknochen führen zu X-Beinen sowie Achsendeviationen der Hände und Füße [Schärer 2002]. Gerade bei jüngeren Kindern ähneln die Folgen eines sekundären Hyperparathyreoidismus den Knochenveränderungen einer Vitamin D-Mangelrachitis mit rachitischem Rosenkranz und Harrison-Furchen der Rippen, Kraniotabes und Verdickung von Hand- und Fußgelenken [Sanchez 1996]. Epiphysiolysen treten im Rahmen von schwersten Osteopathien auf und können besonders im Hüftbereich gravierende Funktionseinschränkungen zur Folge haben [Schärer 2002]. Zudem trägt sie bei vielen Kindern zur Entwicklung einer Wachstumsretardierung bei [Sanchez 1996]. In neueren Studien wurde zusätzlich ein direkter Zusammenhang zwischen den biochemischen Veränderungen der renalen Osteopathie und kardiovaskulären Erkrankungen von pädiatrischen Patienten gezeigt [Klaus 2006].

1.1.5. Therapie der renalen Osteopathie

Zur Kontrolle und Prophylaxe eines Hyperparathyreoidismus als Folge eines Vitamin D-Mangels werden verschiedene Vitamin D-Metabolite (vor allem Calcitriol und Alphacalcidol) eingesetzt [Jehle 2001]. Diese Therapie führt neben der erwünschten Unterdrückung einer übermäßigen Parathormonsekretion als Nebeneffekt zu einer Hyperkalzämie. Der Anstieg des Serumkalziums wird zusätzlich durch eine zweite Therapiesäule der renalen Osteopathie verstärkt: der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern zur Behandlung der Hyperphosphatämie [Jehle 2001]. Durch ein hohes Serumkalzium und das meist nicht ausreichend zu senkende Serumphosphat kann es über ein erhöhtes Kalzium-Phosphatprodukt zu Verkalkungen verschiedener Gewebe führen [Kuhlmann 1998]. Betroffen sind vor allem die Gefäße, aber auch periartikuläre Verkalkungen mit arthritischen Beschwerden sowie viszerale Verkalkungen des Myokards, der

Augen, Lungen und der Haut treten auf [Kuhlmann 1998]. Auch bei pädiatrischen Patienten stellen kardiovaskuläre Erkrankungen eine häufige Ursache für die Mortalität und Morbidität dieser Patientengruppe dar. In retrospektiven Studien wurden bei bis zu 40% von verstorbenen pädiatrischen niereninsuffizienten Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen als Todesursache festgestellt [Parekh 2002, Chavers 2002, Lilien 2009].

Eine Hyperkalzämie ist jedoch meist nur auf Kosten eines reduzierten Einsatzes von Vitamin D-Metaboliten oder kalziumhaltiger Phosphatbindern mit entsprechenden Folgen zu vermeiden. Als Therapieoption zur Reduktion des Serumkalziums ist ein verminderter Kalziumgehalt der Dialyselösung vorgeschlagen worden [Weinreich 1991, Martis 1989]. Die ersten dieser speziellen Lösungen mit einer Kalziumkonzentration von 1,25 mmol/l und weniger wurden bereits 1989 kommerziell eingeführt [Piraino 1992].

1.2. Fragestellung

Eine positive Kalziumbilanz unter Peritonealdialyse verursacht zu einem therapeutischen Problem wie reduzierte Anwendungsmöglichkeiten von Vitamin D und kalziumhaltigen Phosphatbindern, dies wiederum resultiert in einer Hyperkalzämie mit der Gefahr für Gefäß- und weitere Gewebsverkalkungen. Speziell die Veränderungen der Koronarien stellen ein erhebliches Morbiditätsrisiko für diese Patienten dar. Zur Vermeidung einer positiven Kalziumbilanz bieten sich unter anderem kalziumarme Peritonealdialyselösungen zum Einsatz an.

Um einschätzen zu können, in welcher Form sich kalziumarme Peritonealdialyselösungen auf den Mineral- und Knochenstoffwechsel wie auch auf das Längenwachstum von pädiatrischen Dialysepatienten auswirken, evaluierten wir retrospektiv die Serumwerte des intakten Parathormons, der alkalischen Phosphatase, des Kalziums und Phosphats von zwei Gruppen von pädiatrischen Peritonealdialysepatienten, die entweder mit Standarddialyselösung oder mit kalziumarmer Lösung behandelt wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf die Wachstumsentwicklung unter der jeweiligen Therapie sowie auf eine Gruppe von longitudinal untersuchten Patienten gelegt.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Klinische Daten

Für den Zeitraum von Januar 1991 bis Juli 2001 wurden die für diese Arbeit relevanten Daten von insgesamt 49 peritonealdialysebedürftigen Kindern der Pädiatrischen Nephrologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf retrospektiv ausgewertet. Von den 49 Patienten waren 23 Kinder weiblichen und 26 männlichen Geschlechts. Abhängig von der verwendeten Peritonealdialyselösung wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, eine dritte Gruppe wurde longitudinal untersucht (Tabelle 1).

Patienten	N	männlich	weiblich
Konventionelle Peritonealdialyselösung (CaKPD)	11	6	5
Kalziumarme Peritonealdialyselösung (CaAPD)	30	16	14
Longitudinalvergleich	8	4	4
Gesamt	49	26	23

Tabelle 1: Therapiegruppen

Insgesamt elf der untersuchten Patienten erhielten eine Standardlösung mit einer konventionellen Kalziumkonzentration von 1,75 mmol/l (CaKPD), 30 Patienten wurden mit kalziumarmer Lösung mit einer Kalziumkonzentration von 1,00 mmol/l (CaAPD) behandelt. Es wurden acht Patienten longitudinal untersucht. Diese

Gruppe erhielt zunächst die konventionelle Therapie, und wurde zwischen Oktober 1993 und Juli 1995 auf kalziumarme Peritonealdialyselösung umgestellt.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Dialyselösungen der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) verwendet. Sowohl die Standardlösung als auch die kalziumarme Peritonealdialyselösung enthielten eine Glukosekonzentration von 1,5 %, 2,3 % oder 4,25 %. Die Zusammensetzungen entsprechen den Angaben in Tabelle 2 (Angaben des Herstellers).

Dialyselösung	Kalzium mmol/l	Natrium mmol/l	Magnesium mmol/l	Chlorid mmol/l	Laktat mmol/l
CaKPD	1,75	134,0	0,50	103,5	35,0
CaAPD	1,00	134,0	0,50	102,0	35,0

Tabelle 2: Zusammensetzung der Peritonealdialyselösungen (Fresenius)

Das mittlere Alter der Patienten und die mittlere Dauer der Dialysetherapie sind in Tabelle 3 angegeben.

		Gruppenvergleich		Longitudinalvergleich
		CaAPD	CaKPD	konventionell-kalziumarm
Alter (Jahre)	Range	2,9-16,5	1,4-16,9	0,4-14,2
	Median	9,6	9,9	9,9
Mittlere Behandlungsdauer (Monate)		13	12	12,1 17

Tabelle 3: Patientenalter und Behandlungsdauer

Die folgenden Tabellen 4 bis 6 enthalten die allgemeinen Daten der in der Studie eingeschlossenen Patienten, unterteilt nach der verwendeten Dialyselösung.

Patient	Ge- schlecht	Diagnose	Alter bei Therapie- beginn (Jahre)	Behand- lungsdauer (Monate)	Anzahl Einzel- messungen
1	m	Hämolytisch- urämisches Syndrom	1,4	8	5
2	m	Nierendysplasie	4,9	38	20
3	w	Familiäre fokale Sklerose	5,4	10	6
4	w	Shuntnephritis	6,1	20	11
5	w	Hämolytisch- urämisches Syndrom	8,6	8	5
6	m	Obstruktive Uropathie	9,9	14	8
7	w	Glomerulonephritis vom IgA-Typ	13,3	18	10
8	m	Nierendysplasie	13,6	14	8
9	w	Chronische Pyelonephritis bei Blasenentleerungs- störung	14,5	10	6
10	m	Megazystis- Megaureter-Syndrom	16,7	36	19
11	m	Nephronophthise	16,9	30	16

Tabelle 4: Grunddaten der konventionell therapierten Patienten (CaKPD)

Patient	Ge- schlecht	Diagnose	Alter bei Therapie- beginn (Jahre)	Behandlungs- dauer (Monate)	Anzahl Einzel- messungen
1	m	Hämolytisch- urämisches Syndrom	2,9	52	27
2	m	Zustand nach Schocknieren	3,3	24	13
3	m	Nierendysplasie	3,5	30	16
4	m	Hyperoxalurie Typ I	3,8	4	3
5	m	Nierendysplasie	4,3	4	3
6	w	Jeune-Syndrom	4,6	8	5
7	m	Nierendysplasie	5,1	6	4
8	w	Hämolytisch- urämisches Syndrom	5,4	18	10
9	w	Kongenitale Nierenhypoplasie	6,3	8	5

10	w	Chronische Pyelonephritis bei Blasenentleerungsstörung	6,4	14	8
11	m	Obstruktive Uropathie	6,9	14	8
12	w	Steroidresistentes nephrotisches Syndrom	7,6	2	2
13	w	Zystinose	8,7	6	4
14	m	Autosomal-rezessive Zystennieren	9	16	9
15	m	Nierendysplasie	9,2	28	15
16	m	Rhabdomyosarkom, Zustand nach Chemotherapie und Radiatio	10	4	3
17	w	Chronische tubulointerstitielle Nephritis nach KMT	10,8	10	6
18	w	Hyperoxalurie Typ I	10,8	10	6
19	w	Zystinose	11,7	2	2
20	w	Nephronophthise	11,8	18	10
21	m	Nephronophthise	13,1	2	2
22	m	Obstruktive Uropathie	13,6	6	4
23	w	Segmentale Nierenhypoplasie	13,9	6	4
24	w	Nephronophthise	14,5	14	8
25	m	Zystennieren	15,8	4	3
26	m	Zystische Nierendysplasie	16	8	8
27	m	M. Wegener	16	12	7
28	w	Nephronophthise	16,4	62	32
29	m	Alport-Syndrom	16,4	26	14
30	w	Senior-Løken-Syndrom	16,5	16	9

Tabelle 5: Grunddaten der mit kalziumarmer Lösung dialysierten Patienten (CaAPD)

Patient	Geschlecht	Diagnose	Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	Behandlungsdauer CaKPD (Monate)	Anzahl Einzelmessungen	Behandlungsdauer CaAPD (Monate)	Anzahl Einzelmessungen
1	w	Kongenitales nephrotisches Syndrom	0,4	2	2	24	13
2	w	Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom	3,5	12	7	2	2
3	m	Zystinose	8	10	6	36	19
4	w	Mesangio-proliferative Glomerulonephritis	9,5	6	4	50	26
5	m	Nierendysplasie	10,3	14	8	26	14
6	m	Hämolytisch-urämisches Syndrom	11,1	46	24	6	4
7	w	Kongenitales nephrotisches Syndrom	12,3	8	5	38	20
8	m	Hämolytisch-urämisches Syndrom	14,2	6	4	26	14

Tabelle 6: Grunddaten der longitudinal untersuchten Patienten

2.1.2. Serologische Parameter

Aus den Krankenakten der Patienten wurden die Werte für das Serumkalzium und -phosphat, das Kalzium-Phosphat-Produkt, die alkalische Phosphatase und das intakte Parathormon entnommen, die in einem Intervall von 2 Monaten bestimmt wurden. Die Einzelwerte sind im Anhang in den Tabellen 15 bis 18 dargestellt.

2.1.3. Medikation

Phosphatbinder

Alle Patienten erhielten als Phosphatbinder Kalziumkarbonat oder Kalziumazetat in individueller Dosierung (Range 0,5g/d bis 16g/d p.o.) zur Kontrolle der Serumphosphatwerte. Es wurden keine aluminiumhaltigen Phosphatbinder eingesetzt.

Vitamin D

Die untersuchten Patienten erhielten Calcitriol (Rocaltrol[®]) in einer täglichen Dosierung von $0,375 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ KO}$. Die Dosis wurde individuell dem intakten PTH sowie dem Kalzium- und Phosphatspiegel angepasst, bei einem Serumkalzium von $> 2,5 \text{ mmol/l}$, einem Serumphosphat von $> 2,00 \text{ mmol/l}$, bzw. einem PTH $< 100 \text{ ng/l}$ ausgesetzt und bei einem PTH $> 300 \text{ ng/l}$ um 50% erhöht.

Wachstumshormon

Nach der Feststellung einer Längenwachstumsverzögerung mit einer Körperlänge unter der 3. Perzentile der Altersnorm wurde ein konventionell therapierter Patient, acht mit kalziumarmer Lösung dialysierte Patienten sowie fünf longitudinal untersuchte Kinder mit rekombinantem humanen Wachstumshormon (rhGh, Genotropin[®]) in einer Dosierung von $4 \text{ E}/\text{m}^2 \text{ KO/d s.c.}$ behandelt. Für die Auswertung der Wachstumsdaten wurden diese mit Wachstumshormon behandelten Patienten nicht mit herangezogen.

2.2. Methoden

2.2.1. Datenerhebung

Aus den Krankenakten der 49 Patienten wurden die benötigten Daten entnommen. Diese bestanden aus den Grunddaten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Grunderkrankung und Art und Beginn der Peritonealdialysebehandlung, des Weiteren aus der Medikation mit Vitamin D, Phosphatbindern und Wachstumshormon sowie den relevanten Labordaten, im Einzelnen Serumkalzium, anorganisches Phosphat, alkalische Phosphatase und intaktes Parathormon.

2.2.2. Wachstumsanalyse

Die Längenmessungen der Kinder wurden mittels des Stadiometers nach Heinze durchgeführt. Aus den Wachstumsdaten wurden die Körperlänge in Standardabweichungen (SDS) nach den Tabellen von Reinken [Reinken, 1992] und die Wachstumsgeschwindigkeit nach den Tabellen von Brandt [Brandt, 1988] errechnet. Der SDS (standard deviation score) berechnet sich wie folgt:

$$\text{SDS} = \frac{x - \bar{x}}{\text{SD}}$$

Hierbei entspricht x dem aktuellen Messwert, \bar{x} und SD dem geschlechts- und altersspezifischen Mittelwert, bzw. der Standardabweichung in der Referenzgruppe.

Das Längenwachstum und die Wachstumsgeschwindigkeit wurden bei 15 präpuberalen Kindern untersucht, von denen zehn mit kalziumarmer Dialyselösung (vier Mädchen und sechs Jungen) und fünf (zwei Mädchen und drei Jungen) konventionell therapiert wurden. Keines dieser Kinder wurde mit Wachstumshormonen behandelt. Niereninsuffiziente Kinder weisen durchschnittlich erst zwei bis drei Jahre nach ihren gesunden Altersgenossen einen pubertären Wachstumsschub auf [Daniel 1996]. In dieser Untersuchung des Längenwachstums war der älteste männliche Patient 13,6 Jahre alt. Das Alter des ältesten evaluierten Mädchens lag bei 11,7 Jahren.

In der longitudinal untersuchten Gruppe wurde die Hälfte der insgesamt acht Patienten im Laufe des untersuchten Zeitraumes mit Wachstumshormon behandelt; zwei weitere befanden sich bei Therapiebeginn bereits im Pubertätsalter. Eine statistische Auswertung des Längenwachstums sowie der Wachstumsgeschwindigkeit wurde in dieser untersuchten Gruppe aufgrund der zu geringen Fallzahl somit nicht durchgeführt.

2.2.3. Laborchemische Bestimmungsmethoden

Die Messungen der Laborparameter erfolgten im Zentrallabor der Universitätsklinik Eppendorf, das intakte Parathormon wurde im Hormonlabor bestimmt.

Das Serumgesamtkalzium wurde nach Reaktion mit einem o-Kresolphthalein-Komplex photometrisch bestimmt.

Die Bestimmung des anorganischen Phosphors erfolgte photometrisch nach Überführung in ein Ammoniumphosphormolybdatkomplex.

Die alkalische Phosphatase wurde durch die „Optimierte Standardmethode“ nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie 1972 photometrisch bestimmt.

Die Bestimmung des intakten Parathormons erfolgte mittels eines Radioimmunoassays.

2.2.4. Datenverarbeitung und Statistik

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word 2000, die Datenverarbeitung und die statistischen Berechnungen wurden mit Microsoft Excel 2000 und SPSS 8.0 für Windows (Student Version) durchgeführt.

Für die Analyse der linearen Abhängigkeit wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwandt. Zur Ermittlung des Signifikanzniveaus wurden bei Normalverteilung der Student's T-Test durchgeführt, bei nicht normal verteilten Daten wurde der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Die Signifikanzniveaus sind mit $p < 0,05$, $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$ angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Serumchemie

3.1.1. Kalzium

Das Serumkalzium lag mit 2,49 mmol/l unter der Therapie mit einer mittleren Dauer von 12 Monaten bei kalziumarmer Dialyselösung hochsignifikant niedriger als mit 2,6 mmol/l bei konventioneller Kalziumkonzentration (mittlere Behandlungsdauer 13 Monate) (Abbildung 2).

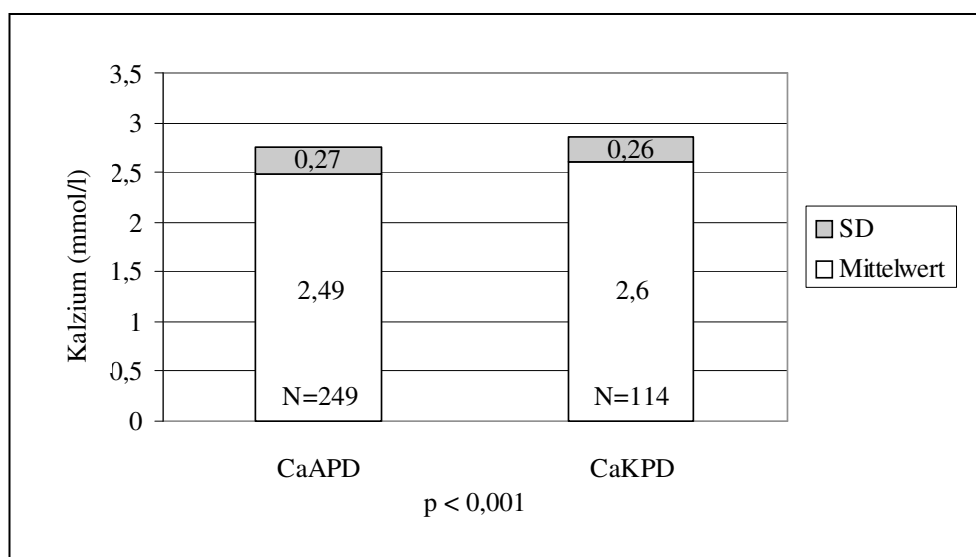


Abbildung 2: Serumkalzium (Gruppenvergleich)

Eine milde Hyperkalzämie mit einem Serumkalzium > 2,6 mmol/l fand sich bei kalziumarmer Lösung bei 26,9 %, hingegen unter konventioneller Therapie bei 44,7 % der Messungen. Auch eine schwere Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,8 mmol/l) trat unter CaAPD seltener auf als unter CaKPD (9,2 vs. 21,1 %), wenn auch nicht signifikant. Hypokalzämische Phasen zeigten sich unter beiden Dialysemodalitäten nur vereinzelt oder gar nicht (Abbildung 3).

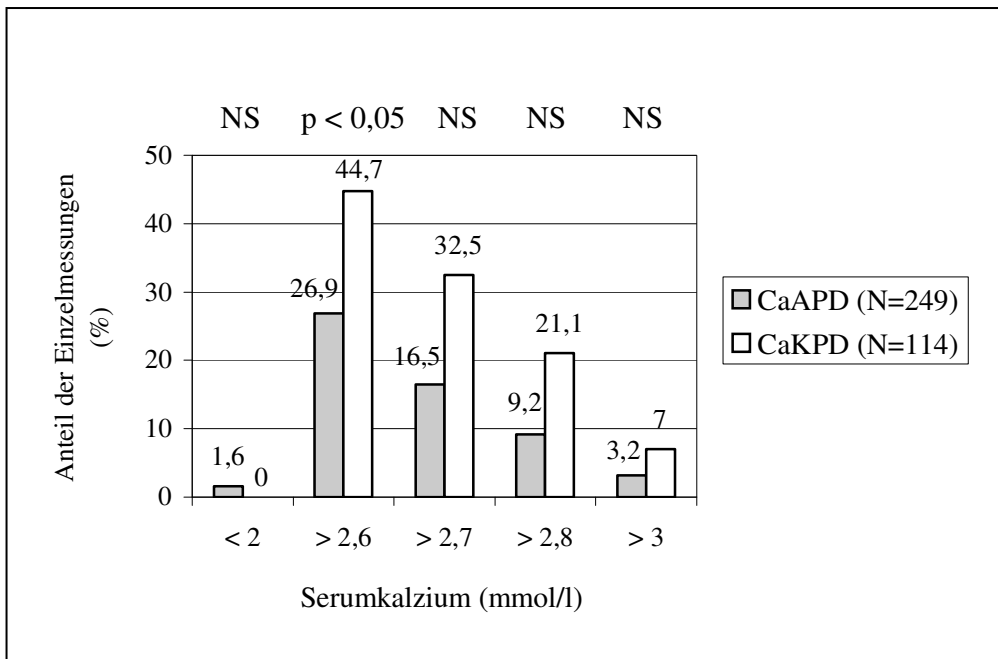


Abbildung 3: Hypo- und Hyperkalzämie (Gruppenvergleich)

Auch im Longitudinalvergleich konnte dargestellt werden, dass das Serumkalzium während der im Mittel 17-monatigen Behandlung mit kalziumarmer Lösung niedriger lag als unter einer konventioneller Therapie, die im Mittel über 12 Monate durchgeführt wurde (Abbildung 4), jedoch konnte hierfür keine Signifikanz erhoben werden.

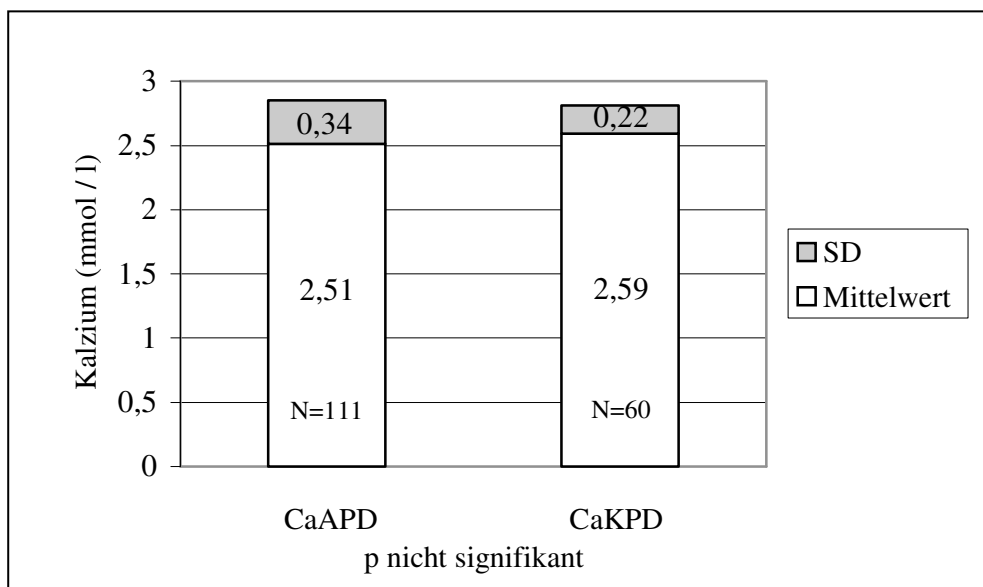


Abbildung 4: Serumkalzium (Longitudinalgruppe)

Während der Therapie mit kalziumarmer Dialyselösung traten Serumkalziumwerte von $> 2,6$ mmol/l in 36 % auf, während konventioneller Therapie in 43,3 % der Messungen. Eine schwere Hyperkalzämie von $> 2,8$ mmol/l fand sich unter beiden Therapien ähnlich häufig (CaAPD 13,3 % vs. CaKPD 13,7 %, ns). Hypokalzämische Werte von unter 2,0 mmol/l traten unter CaAPD bei 5,4 % der Messungen auf, unter der Standardlösung wurden solche Phasen nicht beobachtet (Abbildung 5).

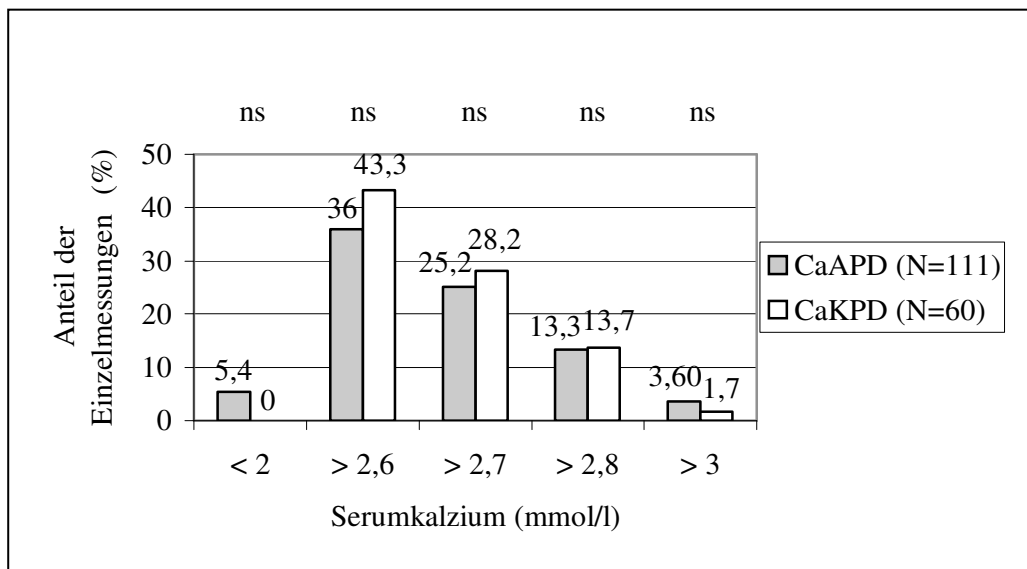


Abbildung 5: Hypo- und Hyperkalzämie (Longitudinalvergleich)

3.1.2. Phosphat

Die Serumphosphatkonzentration unterschied sich in beiden Gruppen im Mittel nicht signifikant; sie lag unter CaKPD jedoch leicht höher (CaAPD 1,90 mmol/l vs. CaKPD 1,96 mmol/l, ns) (Abbildung 6).

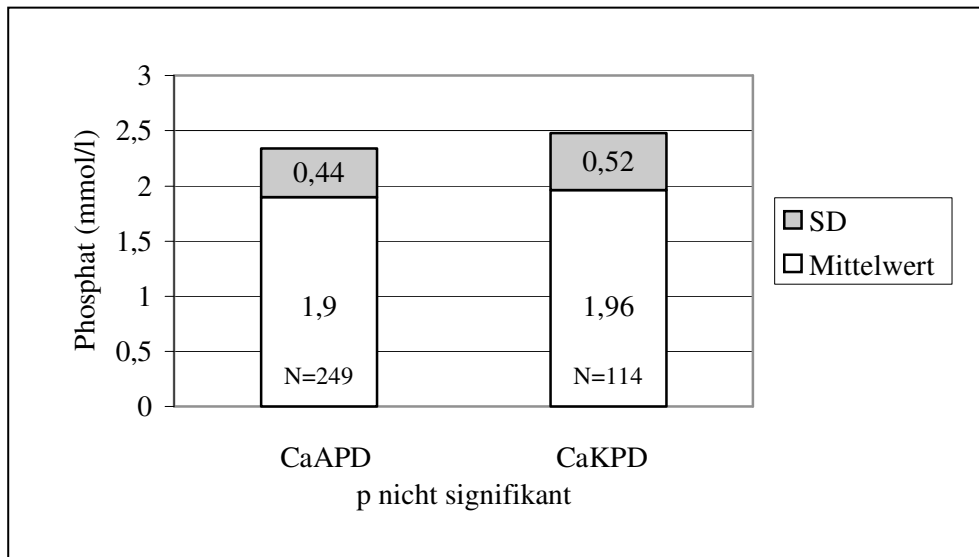


Abbildung 6: Serumphosphat (Gruppenvergleich)

Eine Hyperphosphatämie von über 1,8 mmol/l trat unter CaKPD mit 60,5 % der gemessenen Werte häufiger auf als unter CaAPD, jedoch statistisch nicht signifikant. Das häufigere Auftreten von höhergradigen Hyperphosphatämien unter CaKPD zeigte sich ebenfalls als statistisch nicht signifikant (Abbildung 7).

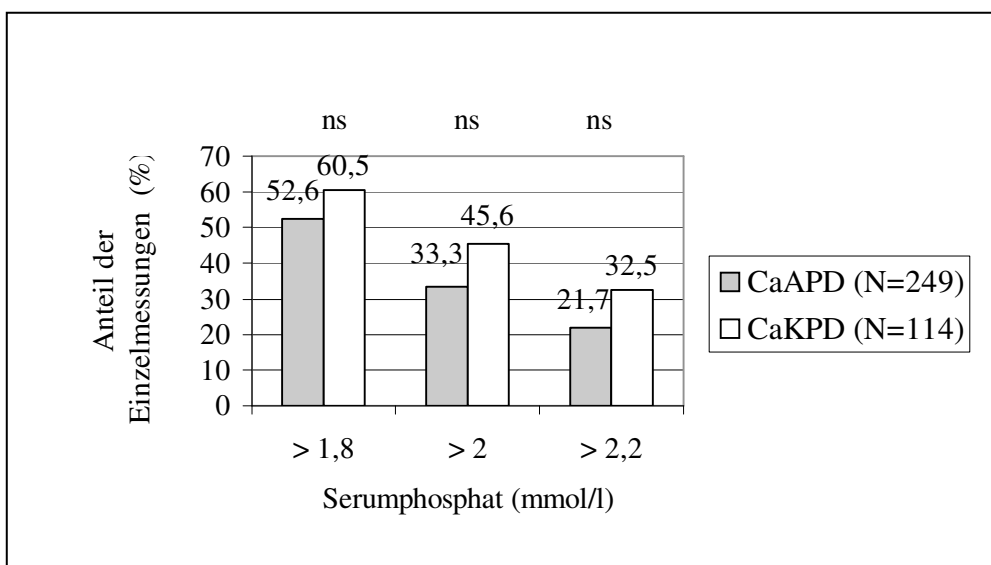


Abbildung 7: Hyperphosphatämie (Gruppenvergleich)

Auch in der Longitudinaluntersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Phosphatwerte festgestellt werden, jedoch fanden sich auch hier, wie im Gruppenvergleich, leicht höhere Werte unter CaKPD (1,96 mmol/l) als während CaAPD (1,86 mmol/l) (Abbildung 8).

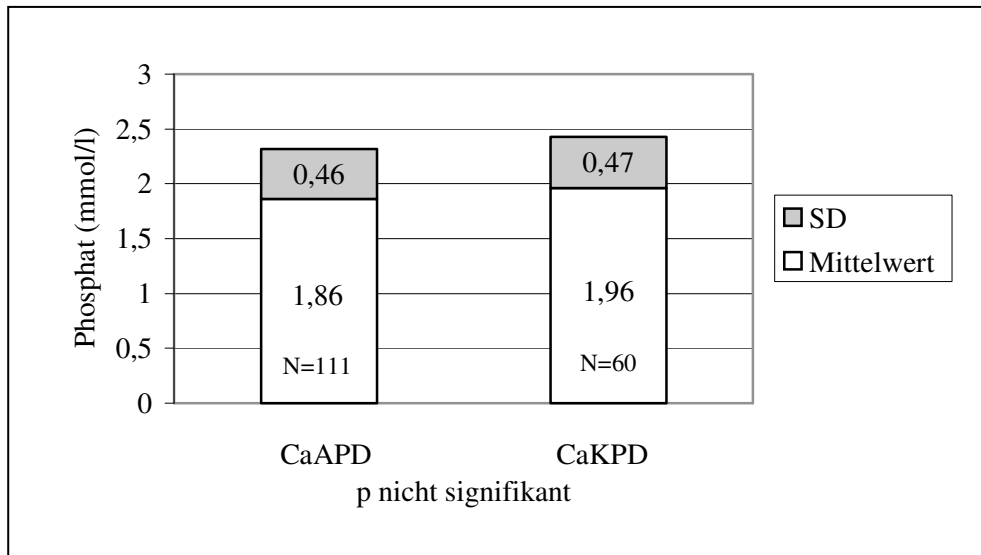


Abbildung 8: Serumphosphat (Longitudinalvergleich)

Erhöhte Phosphatwerte traten unter CaKPD im Longitudinalvergleich nicht signifikant häufiger auf als während der Therapie mit kalziumarmer Dialyseflüssigkeit (Abbildung 9).

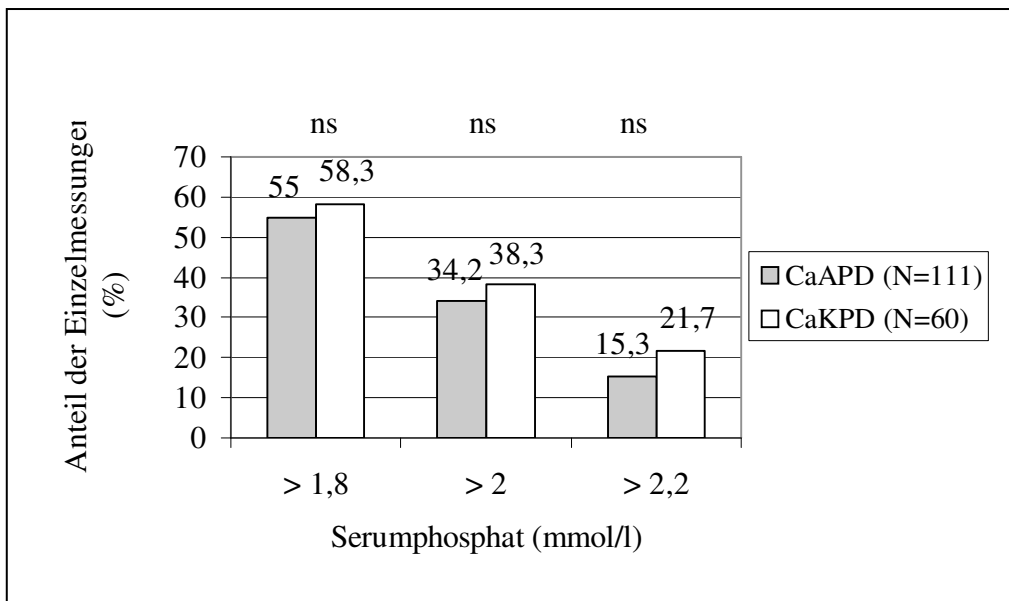


Abbildung 9: Hyperphosphatämie (Longitudinalvergleich)

3.1.3. Kalzium-Phosphat-Produkt

Unter der Therapie mit kalziumarmer Lösung ergab das Kalzium-Phosphat-Produkt niedrigere Werte als unter konventioneller Therapie. Das Kalzium-Phosphat-Produkt lag unter CaAPD mit $4,72 \text{ mmol}^2$ signifikant niedriger als unter CaKPD mit $5,09 \text{ mmol}^2$ (Abbildung 10).

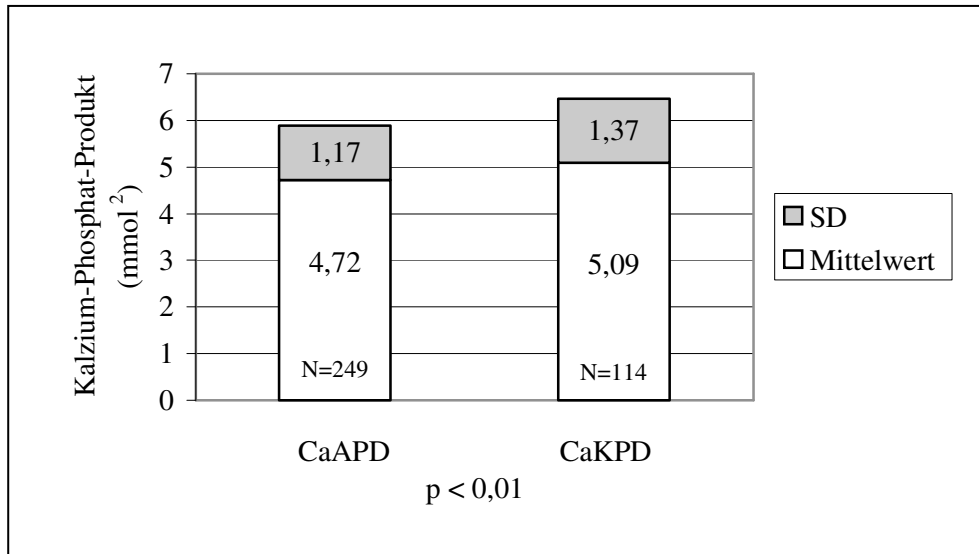


Abbildung 10: Kalzium-Phosphat-Produkt (Gruppenvergleich)

Insgesamt ergab sich bei den konventionell behandelten Patienten häufiger ein Kalzium-Phosphat-Produkt von über 6 mmol^2 als unter kalziumarmer Dialyselösung ($22,8 \%$ vs. $14,5 \%$, ns) (Abbildung 11).

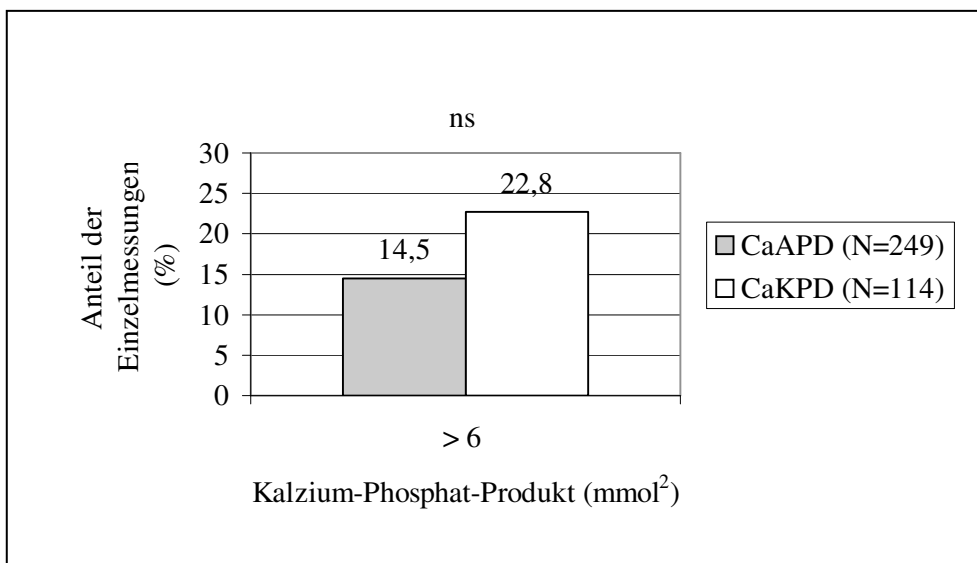


Abbildung 11: Kalzium-Phosphat-Produkt > 6 mmol^2 (Gruppenvergleich)

Bei der longitudinal untersuchten Gruppe zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier lag das Kalzium-Phosphat-Produkt niedriger während der Therapie mit kalziumarmer Lösung (4,66 mmol² vs. 5,02 mmol², ns). In diesem Fall war der Unterschied statistisch nicht signifikant (Abbildung 12).

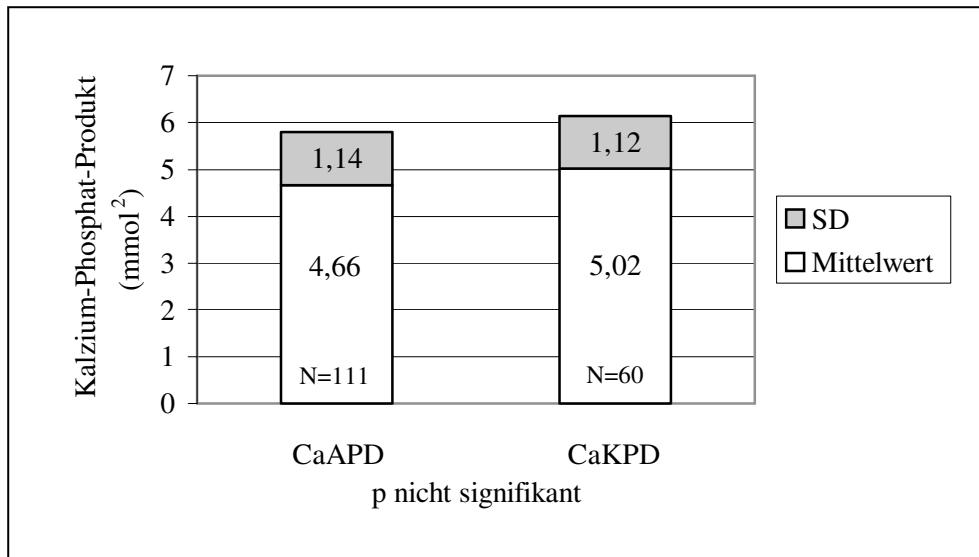


Abbildung 12: Kalzium-Phosphat-Produkt (Longitudinalvergleich)

Auch ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt von > 6 mmol² trat seltener unter kalziumarmer Lösung auf (8,1 % vs. 15,0 %, ns) (Abbildung 13).

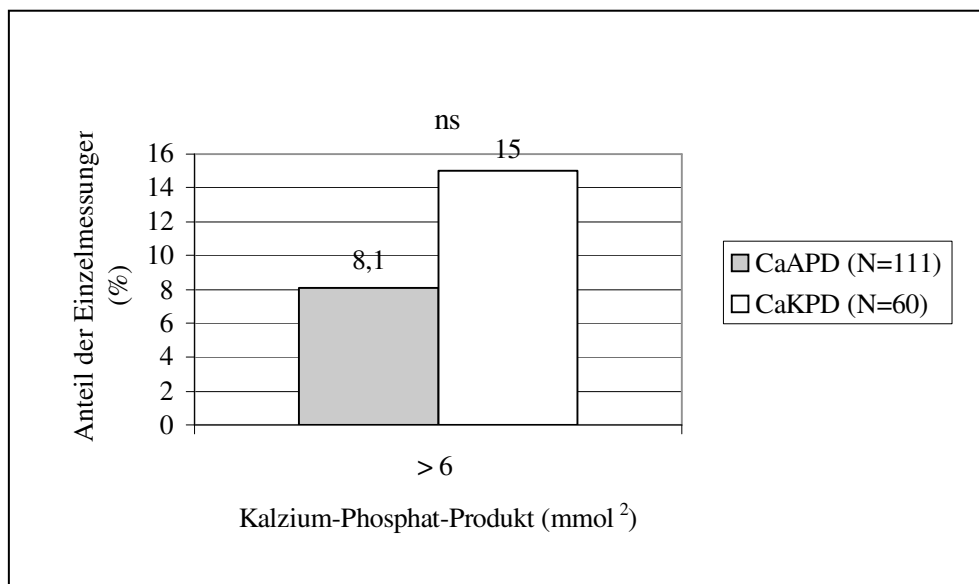


Abbildung 13: Kalzium-Phosphat-Produkt > 6 mmol (Longitudinalvergleich)

3.1.4. Intaktes Parathormon

Das intakte Parathormon lag unter der Therapie mit kalziumarmer Peritonealdialyse signifikant höher als unter konventioneller Lösung. Dieser Unterschied ist in Abbildung 14 dargestellt.

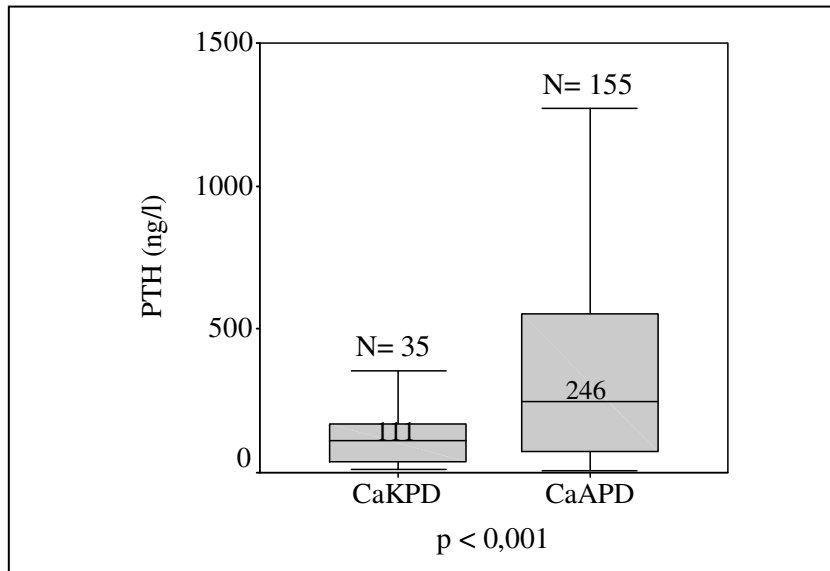


Abbildung 14: PTH (Gruppenvergleich), Median und Range

Ein Hypoparathyreoidismus mit einem PTH < 60 ng/l trat unter CaKPD häufiger auf, dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Unter kalziumarmer Lösung fanden sich signifikant häufiger PTH-Werte über 200 ng/l. Extrem erhöhte Parathormonwerte von über 600 ng/l konnten ausschließlich unter CaAPD erhoben werden (Abbildung 15).

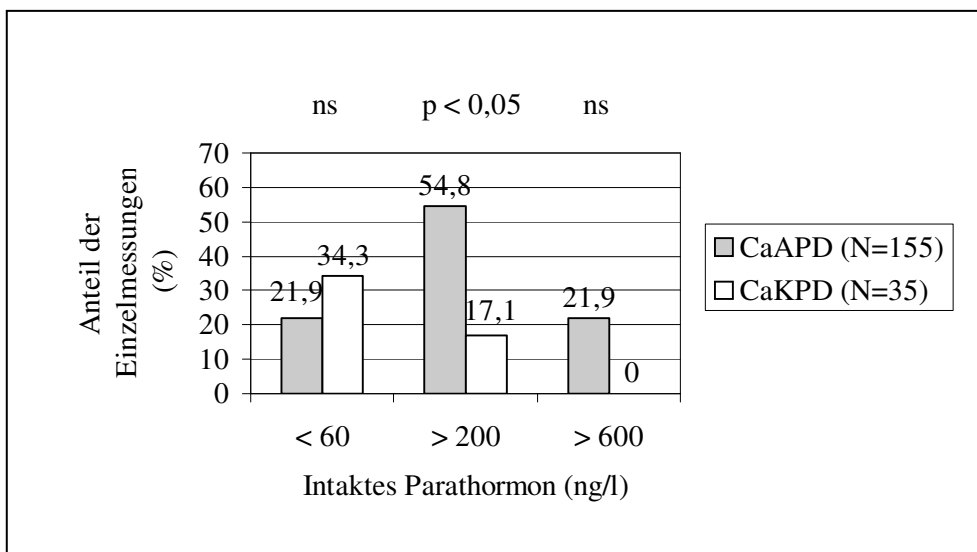


Abbildung 15: Hypo- und Hyperparathyreoidismus (Gruppenvergleich)

Im beiden Therapiegruppen konnte eine signifikante positive Korrelation von PTH mit der AP festgestellt werden (CaAPD Abbildung 16, CaKPD Abbildung 17).

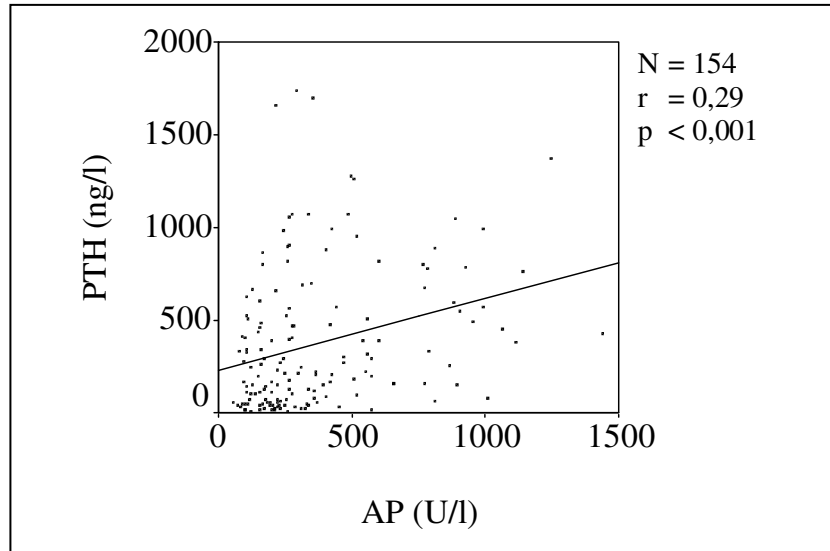


Abbildung 16: PTH – AP (CaAPD)

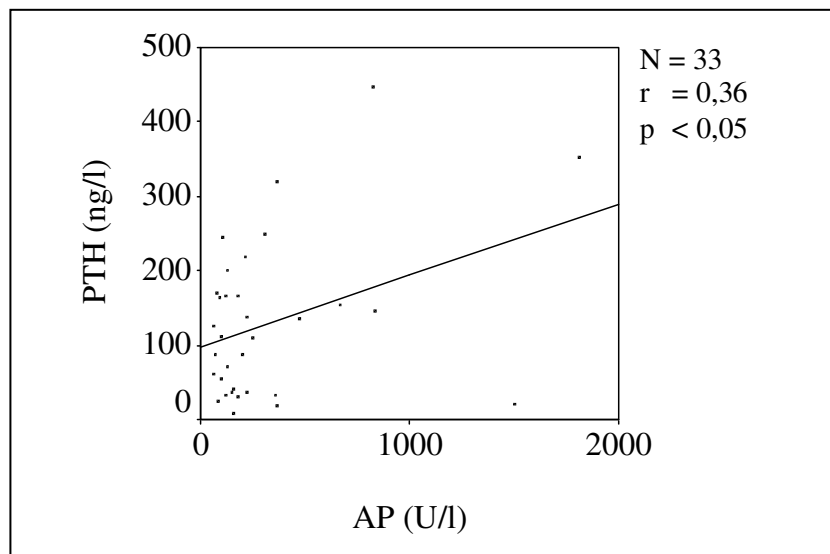


Abbildung 17: PTH – AP (CaKPD)

Unter CaKPD bestand eine hochsignifikante inverse Korrelation des PTH mit dem Serumkalzium (Abbildung 18). Bei den mit kalziumarmer Lösung behandelten Patienten zeigte sich eine positive Korrelation des PTH mit dem Serumphosphat und dem Kalzium-Phosphat-Produkt (Abbildung 19 und 20).

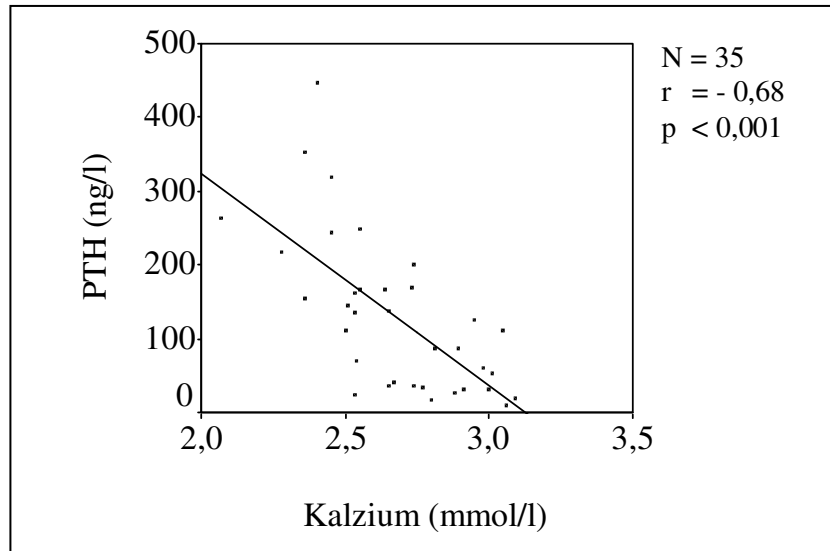


Abbildung 18: PTH – Kalzium (CaKPD)

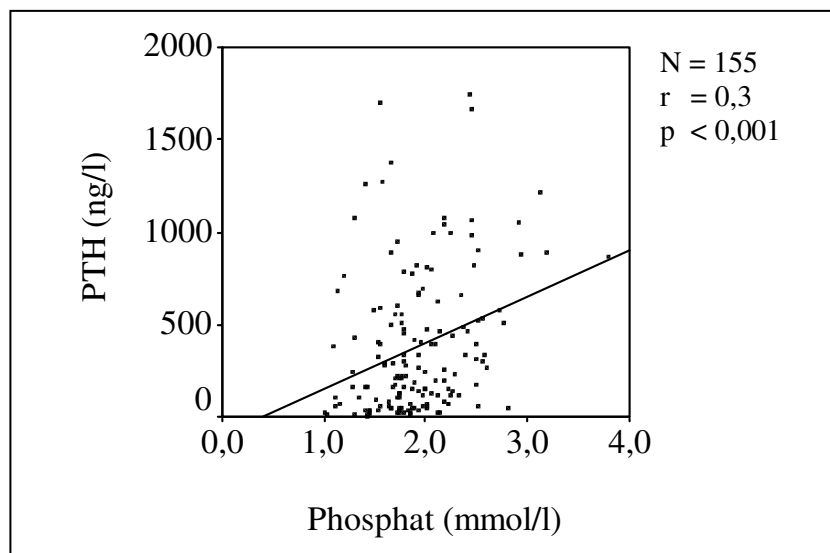


Abbildung 19: PTH – Phosphat (CaAPD)

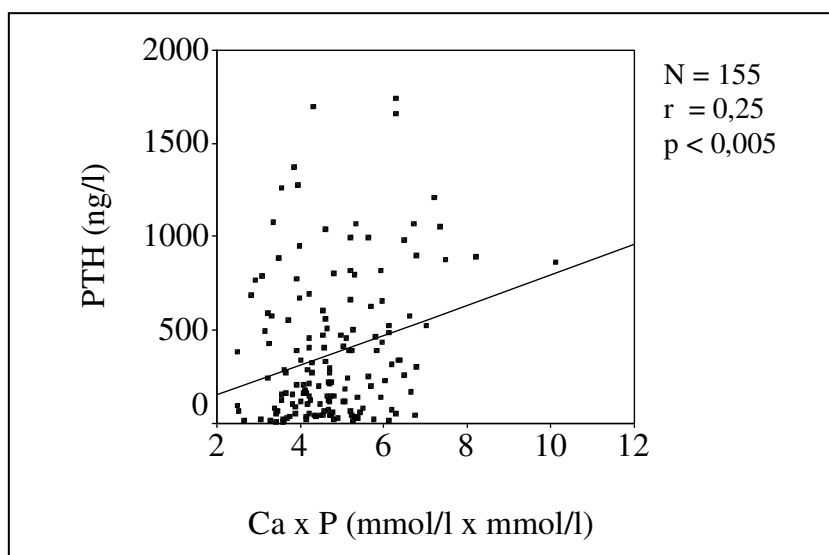


Abbildung 20: PTH – Ca x P (CaAPD)

Die Korrelationskoeffizienten des PTH im Gruppenvergleich zu den Serumparametern (Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und AP) sind in Tabelle 7 dargestellt.

	PTH (ng/l)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,68, p < 0,001$
Kalzium (mmol/l) CaAPD	$r = - 0,10, ns$
Phosphat (mmol/l) CaKPD	$r = 0,09, ns$
Phosphat (mmol/l) CaAPD	$r = 0,30, p < 0,001$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	$r = - 0,11, ns$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	$r = 0,25, p < 0,005$
AP (U/l) CaKPD	$r = 0,36, p < 0,05$
AP (U/l) CaAPD	$r = 0,29, p < 0,001$

Tabelle 7: Korrelationen PTH – Laborparameter

Im Longitudinalvergleich konnte ebenfalls dargestellt werden, dass das intakte Parathormon der mit kalziumarmer Lösung behandelten Gruppe höher lag als unter konventioneller Therapie (Abbildung 21), jedoch konnte hierfür im Wilcoxon-Test keine Signifikanz gezeigt werden.

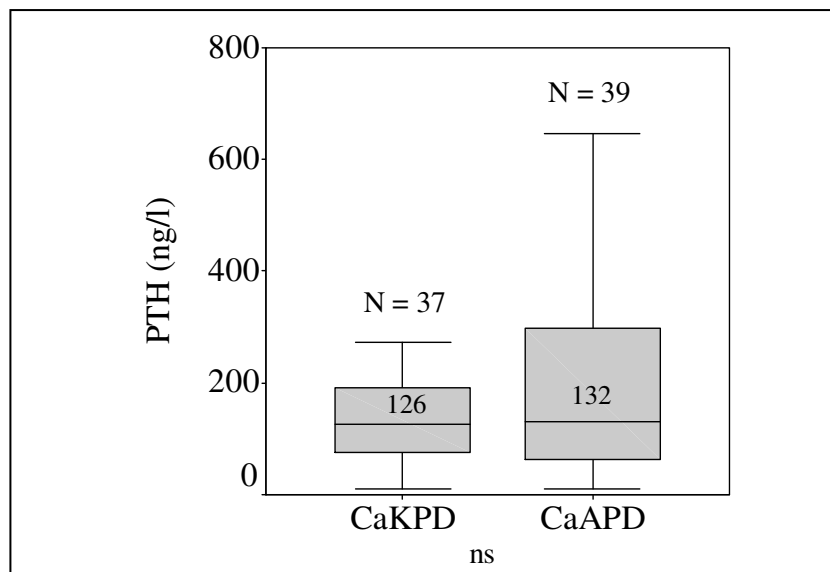


Abbildung 21: Intaktes PTH (Longitudinalvergleich), Median und Range

Im Vergleich der longitudinal untersuchten Gruppe zeigte sich, dass die zwei Therapiemodalitäten zu keinen signifikant unterschiedlichen Parathormonspiegeln führten. Jedoch fand sich unter CaAPD eine nicht signifikant höhere Inzidenz von PTH-Werten über 200 ng/l, beziehungsweise über 600 ng/l (Abbildung 22).

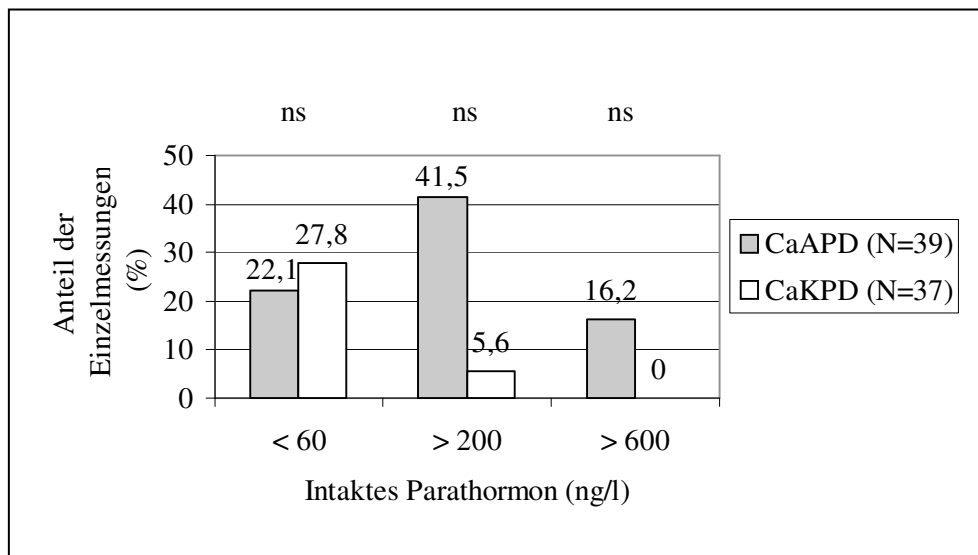


Abbildung 22: Hypo- und Hyperparathyreoidismus (Longitudinalvergleich)

Im Longitudinalvergleich konnte sowohl unter CaAPD als auch unter CaKPD eine positive Korrelation von PTH mit der AP erhoben werden (CaAPD Abbildung 23, CaKPD Abbildung 24).

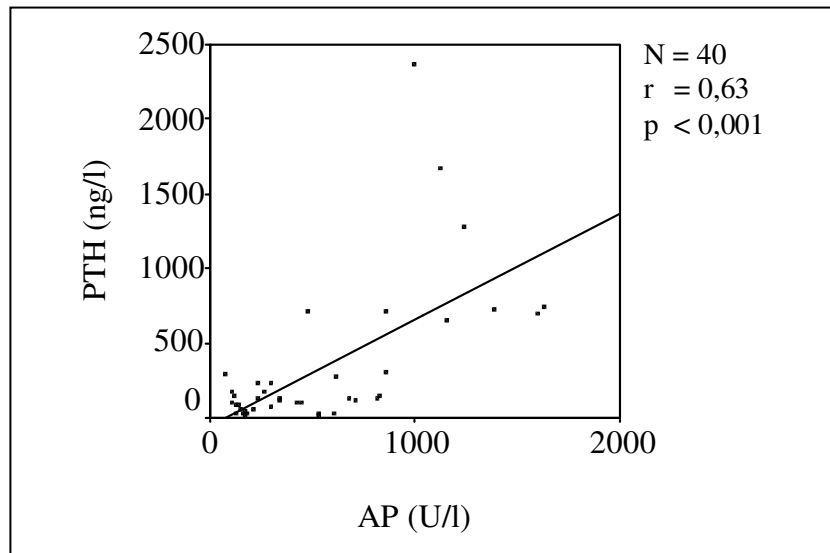


Abbildung 23: PTH – AP (CaAPD, longitudinal)

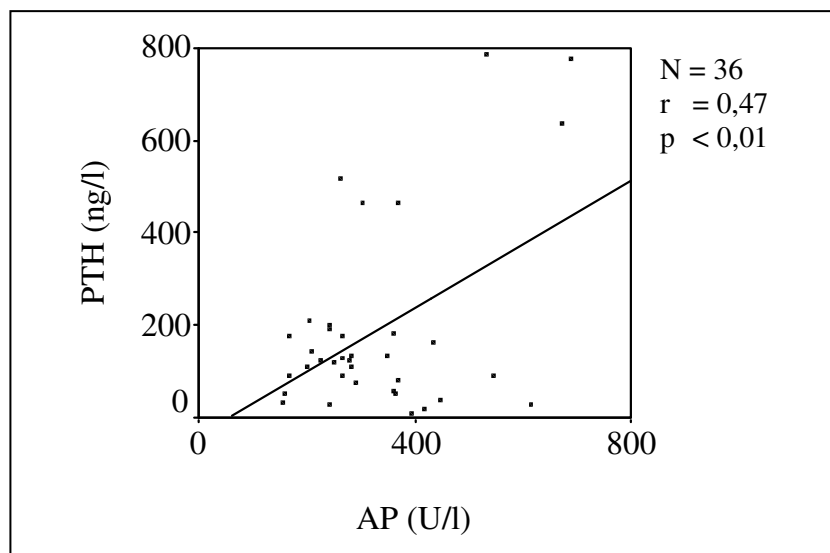


Abbildung 24: PTH – AP (CaKPD, longitudinal)

Das PTH korrelierte invers mit dem Serumkalzium (Abbildung 25) und positiv mit dem Serumphosphat unter CaKPD (Abbildung 26).

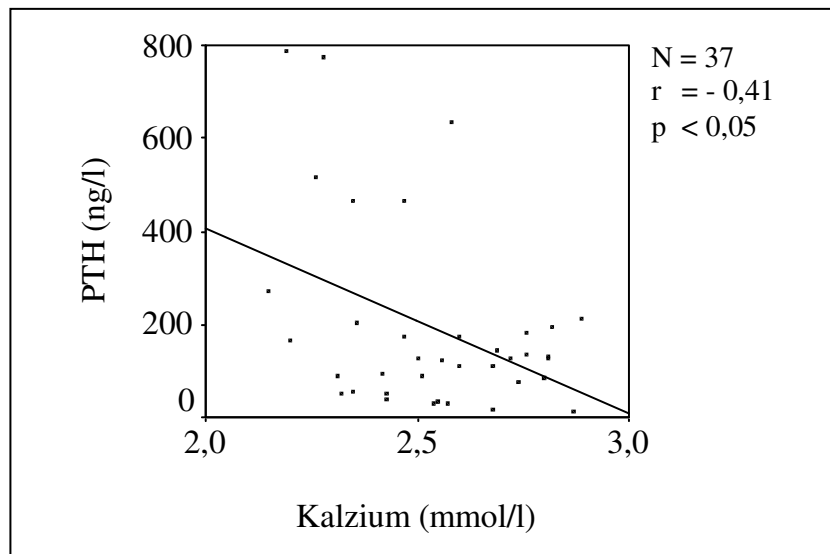


Abbildung 25: PTH – Kalzium (CaKPD, longitudinal)

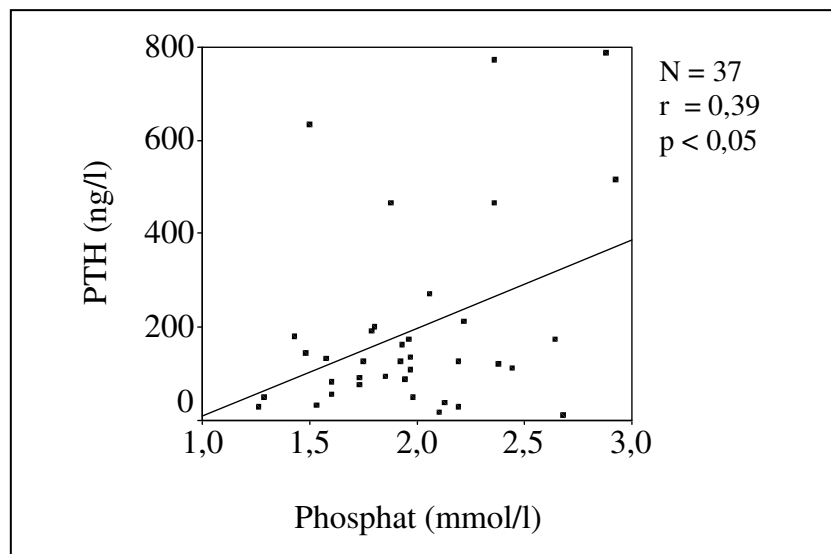


Abbildung 26: PTH – Phosphat (CaKPD, longitudinal)

Die Korrelationen des PTH der longitudinal untersuchten Gruppe zu den Serumparametern (Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und AP) sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

	PTH (ng/l)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	$r = -0,41, p < 0,05$
Kalzium (mmol/l) CaAPD	$r = -0,16, ns$
Phosphat (mmol/l) CaKPD	$r = 0,39, p < 0,05$
Phosphat (mmol/l) CaAPD	$r = 0,03, ns$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	$r = 0,18, ns$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	$r = 0,01, ns$
AP (U/l) CaKPD	$r = 0,47, p < 0,005$
AP (U/l) CaAPD	$r = 0,63, p < 0,001$

Tabelle 8: Korrelationen PTH – Serumparameter (longitudinal)

3.1.5. Alkalische Phosphatase

Bei der mit kalziumarmer Lösung behandelten Gruppe zeigte sich eine hochsignifikant höhere alkalische Phosphatase als unter konventioneller Therapie (Abbildung 27).

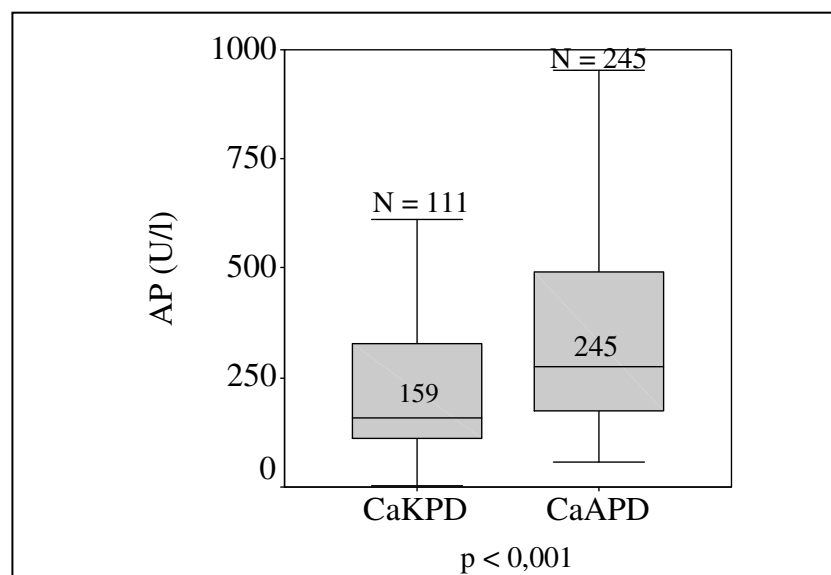


Abbildung 27: AP (Gruppenvergleich), Median und Range

Die Gesamt-AP korrelierte unter CaAPD sowohl hochsignifikant invers mit dem Serumkalzium (Abbildung 28) als auch mit dem Kalzium-Phosphat-Produkt (Abbildung 29). Bei den mit Standardlösung behandelten Patienten zeigte sich ebenfalls eine signifikant inverse Korrelation der AP mit dem Kalzium-Phosphat-Produkt (Abbildung 30).

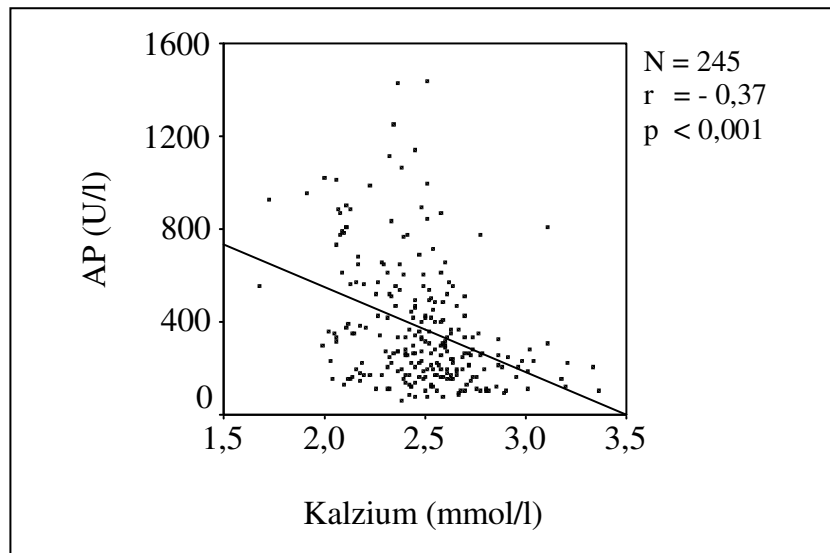


Abbildung 28: AP – Kalzium (CaAPD)

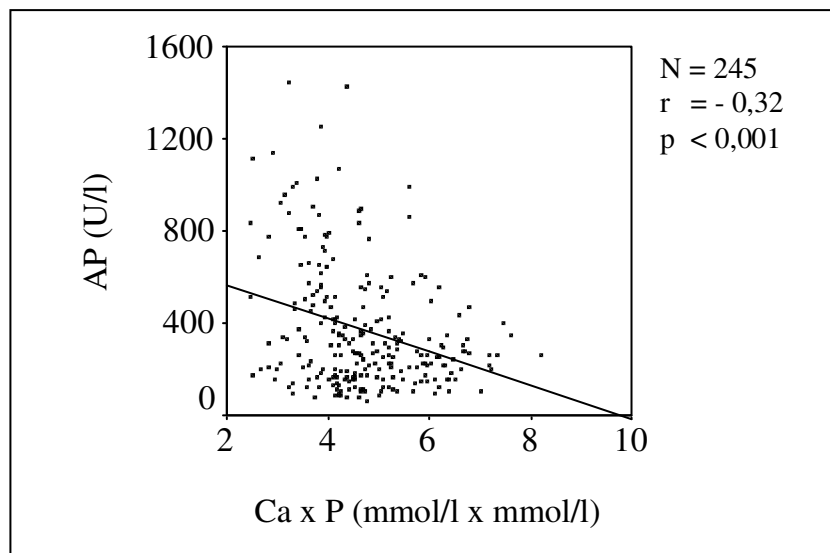


Abbildung 29: AP – Ca x P (CaAPD)

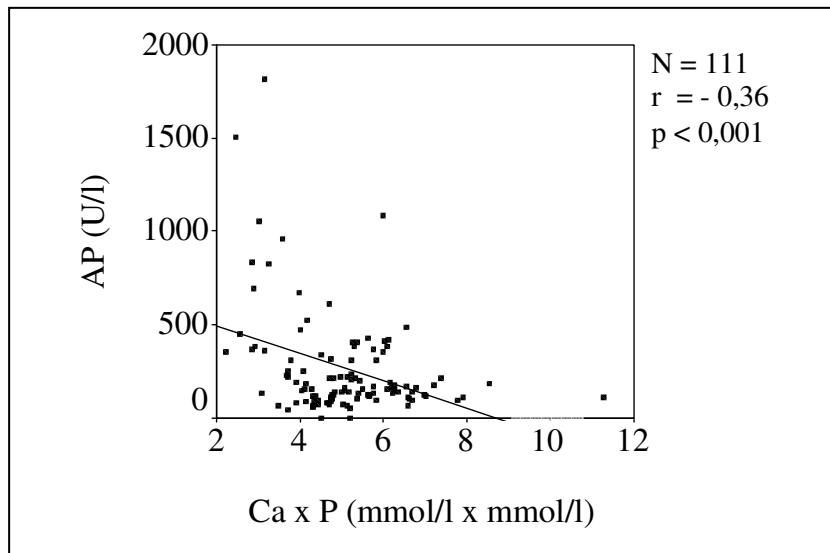


Abbildung 30: AP – Ca x P (CaKPD)

Ebenfalls konnte eine inverse Korrelation unter beiden Therapiemodalitäten der AP und dem Serumphosphat dargestellt werden (CaAPD Abbildung 31, CaKPD Abbildung 32).

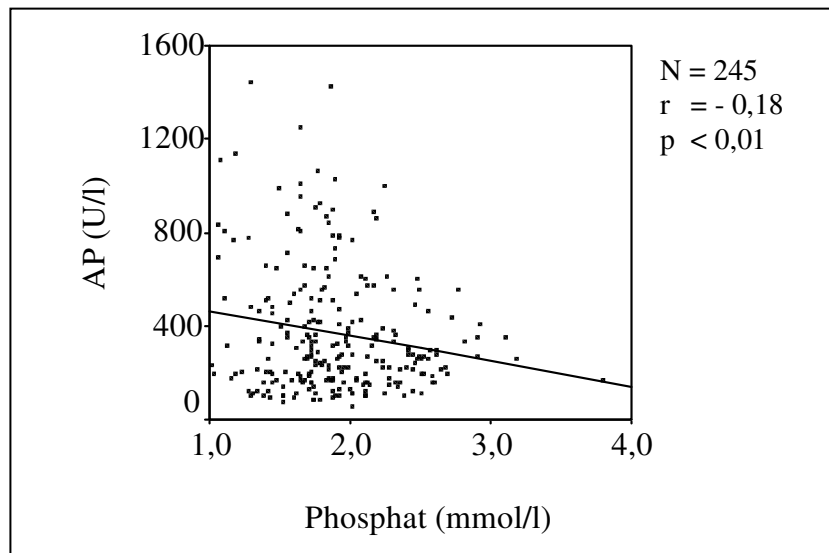


Abbildung 31: AP – Phosphat (CaAPD)

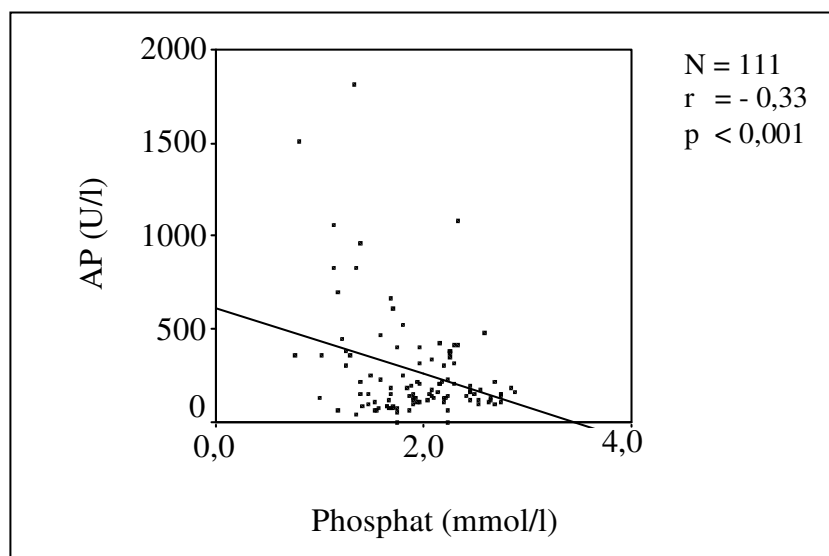


Abbildung 32: AP – Phosphat (CaKPD)

Die Korrelationskoeffizienten der alkalischen Phosphatase im Gruppenvergleich zu den Serumparametern (Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und PTH) sind in Tabelle 9 dargestellt.

	AP (U/l)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	r = - 0,11, ns
Kalzium (mmol/l) CaAPD	r = - 0,37, p < 0,001
Phosphat (mmol/l) CaKPD	r = - 0,33, p < 0,001
Phosphat (mmol/l) CaAPD	r = - 0,18, p < 0,01
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	r = - 0,36, p < 0,001
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	r = - 0,32, p < 0,001
PTH (ng/l) CaKPD	r = 0,36, p < 0,05
PTH (ng/l) CaAPD	r = 0,29, p < 0,001

Tabelle 9: Korrelationen AP – Laborparameter

Auch in der longitudinal untersuchten Gruppe zeigten sich signifikant höhere Werte für die alkalische Phosphatase unter kalziumarmer Lösung (Abbildung 33).

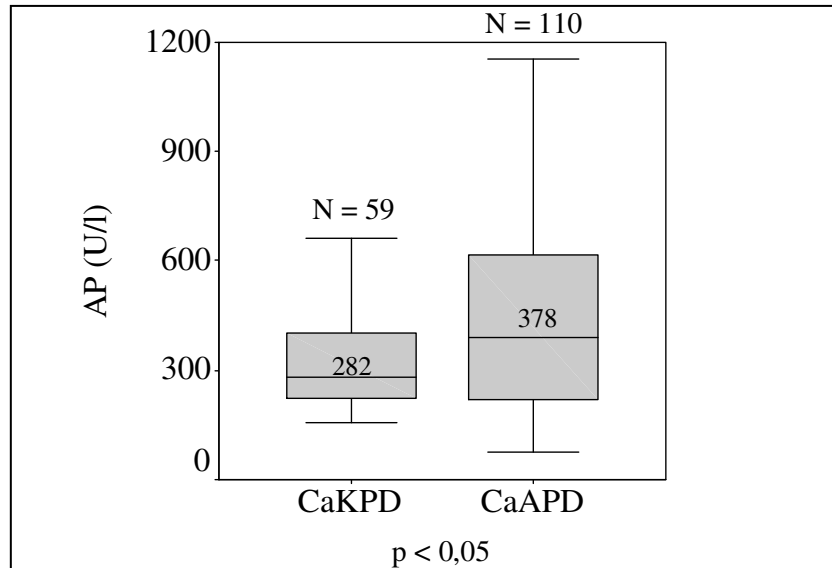


Abbildung 33: AP (Longitudinalvergleich), Median und Range

Im Longitudinalvergleich konnte in der mit kalziumarmer Lösung dialysierten Gruppe eine inverse Korrelation der AP mit dem Serumkalzium (Abbildung 34), mit dem Kalzium-Phosphat-Produkt (Abbildung 35) sowie dem Serumphosphat (Abbildung 36) dargestellt werden.

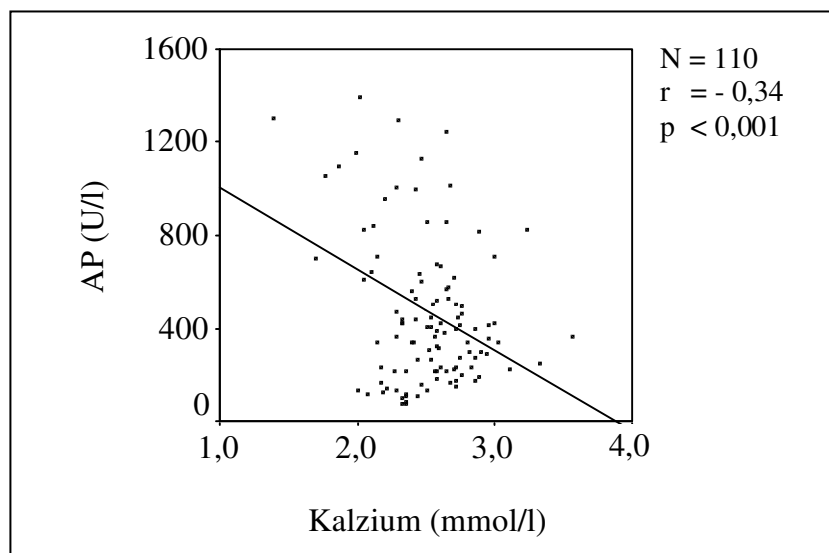


Abbildung 34: AP – Kalzium (CaAPD, longitudinal)

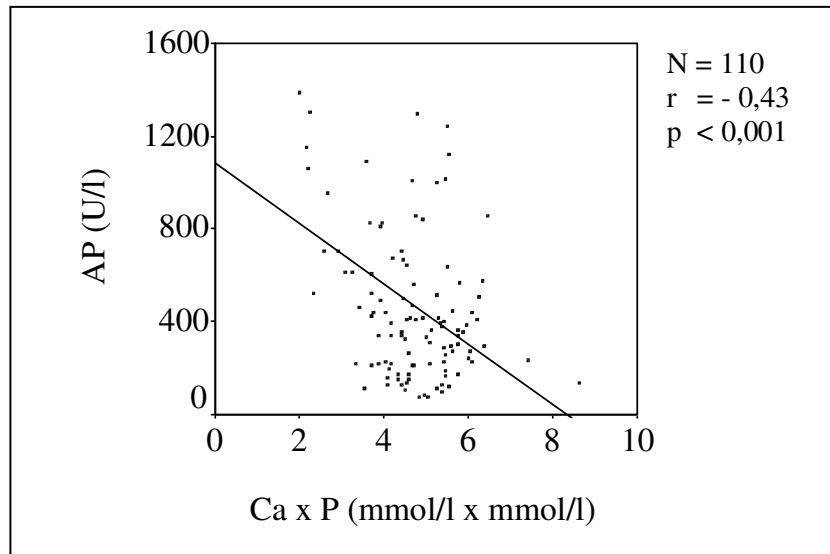


Abbildung 35: AP – Ca x P (CaAPD, longitudinal)

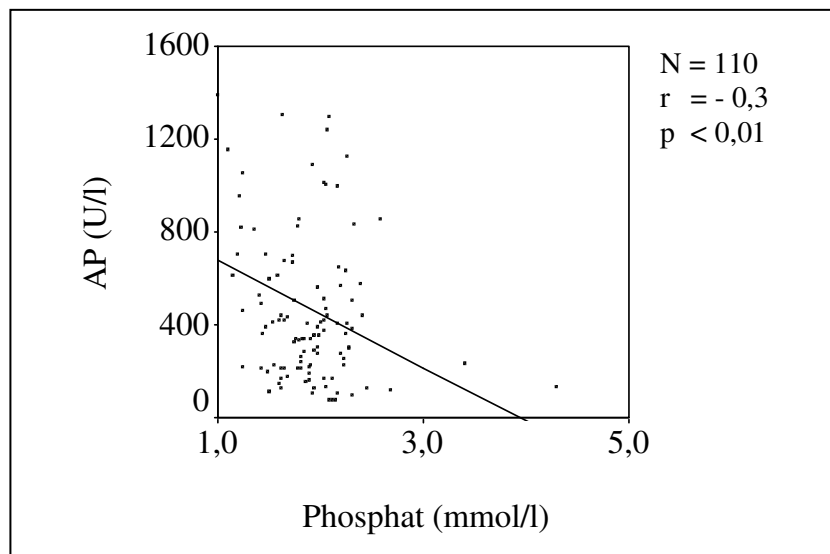


Abbildung 36: AP – Phosphat (CaAPD, longitudinal)

Die Korrelationen der AP der longitudinal untersuchten Gruppe mit den Serumparametern (Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und PTH) sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

	AP (U/l)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	r = - 0,21, ns
Kalzium (mmol/l) CaAPD	r = - 0,34, p < 0,001
Phosphat (mmol/l) CaKPD	r = - 0,03, ns
Phosphat (mmol/l) CaAPD	r = - 0,30, p < 0,005
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	r = - 0,13, ns
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	r = - 0,43, p < 0,001
PTH (ng/l) CaKPD	r = 0,47, p < 0,005
PTH (ng/l) CaAPD	r = 0,63, p < 0,001

Tabelle 10: Korrelationen AP – Laborparameter (longitudinal)

3.2. Medikamente

3.2.1. Calcitriol

Die tägliche Calcitrioldosis lag unter kalziumarmer Lösung höher als unter konventioneller Therapie. Dieser Unterschied zeigte statistisch keine Signifikanz (Abbildung 37).

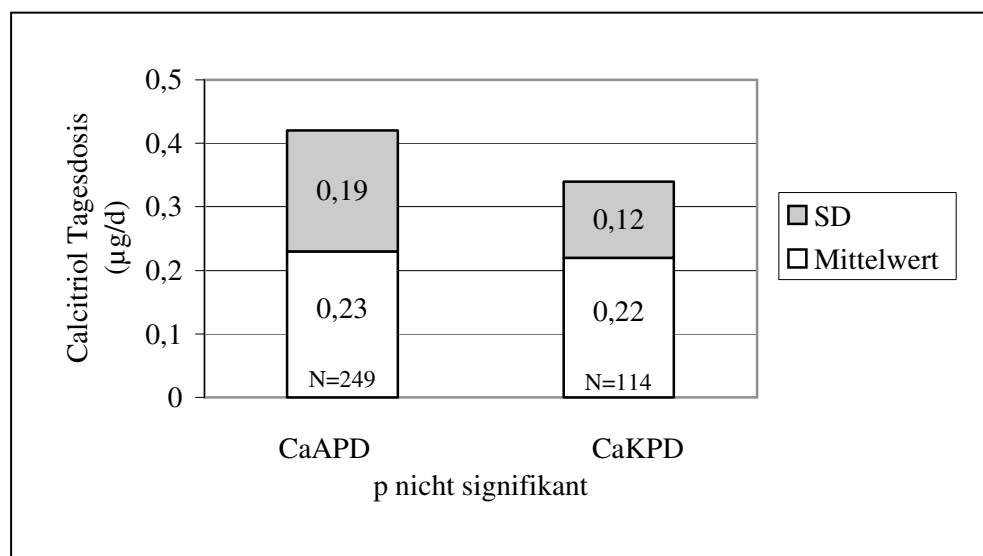


Abbildung 37: Calcitrioldosis (Gruppenvergleich)

Die Calcitrioldosis korrelierte im Gruppenvergleich unter CaAPD invers signifikant mit dem Serumphosphat und dem Kalzium-Phosphat-Produkt (Abbildung 38 und 39). Weitere Korrelationen mit den erhobenen Serumparametern konnten nicht gezeigt werden (Tabelle 11)

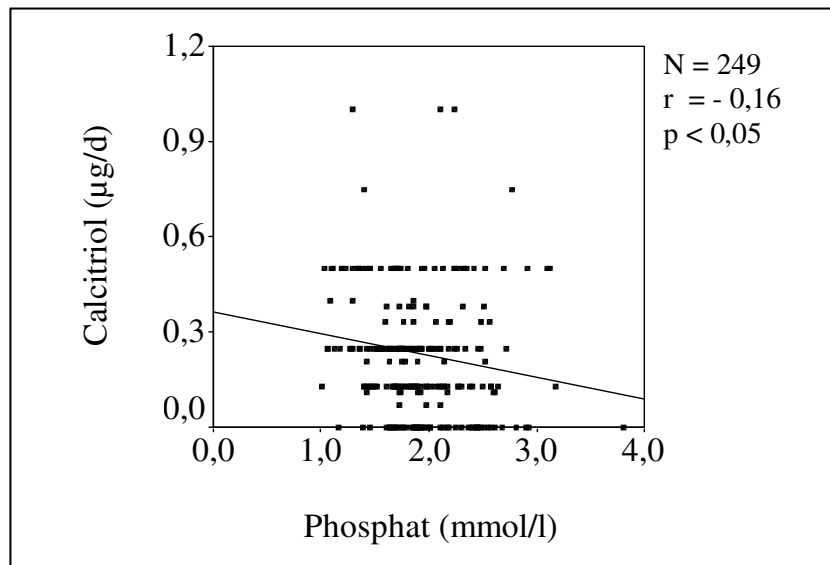


Abbildung 38: Calcitriol – Phosphat (CaAPD)

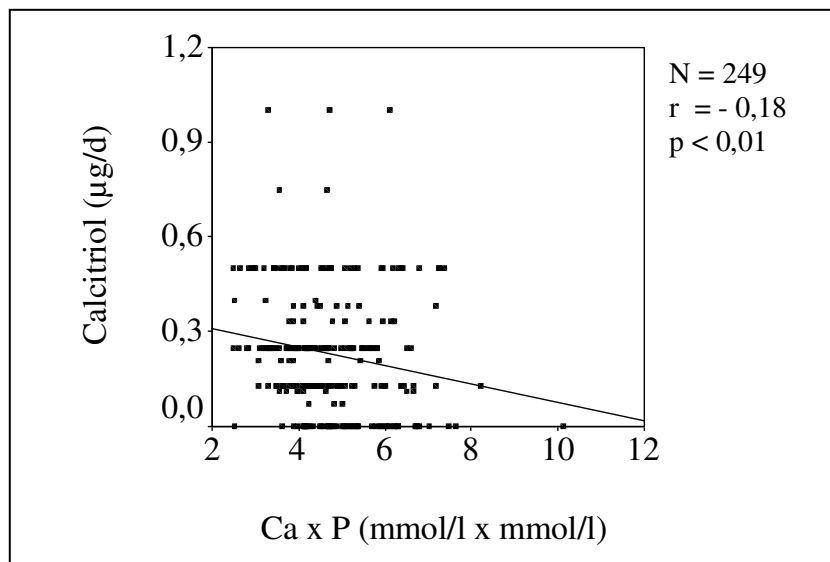


Abbildung 39: Calcitriol – Ca x P (CaAPD)

	Calcitrioldosis ($\mu\text{g/d}$)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,09, \text{ ns}$
Kalzium (mmol/l) CaAPD	$r = - 0,04, \text{ ns}$
Phosphat (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,02, \text{ ns}$
Phosphat (mmol/l) CaAPD	$r = - 0,16, \text{ p} < 0,05$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	$r = - 0,06, \text{ ns}$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	$r = - 0,18, \text{ p} < 0,01$
PTH (ng/l) CaKPD	$r = 0,07, \text{ ns}$
PTH (ng/l) CaAPD	$r = 0,05, \text{ ns}$
AP (U/l) CaKPD	$r = 0,08, \text{ ns}$
AP (U/l) CaAPD	$r = 0,11, \text{ ns}$

Tabelle 11: Korrelationen Calcitriol – Laborparameter

Im Longitudinalvergleich konnte dargestellt werden, dass die tägliche Calcitrioldosis der mit kalziumarmer Lösung behandelten Gruppe nicht höher lag als unter konventioneller Therapie (Abbildung 40), jedoch konnte auch hierfür im Wilcoxon-Test keine Signifikanz gezeigt werden.

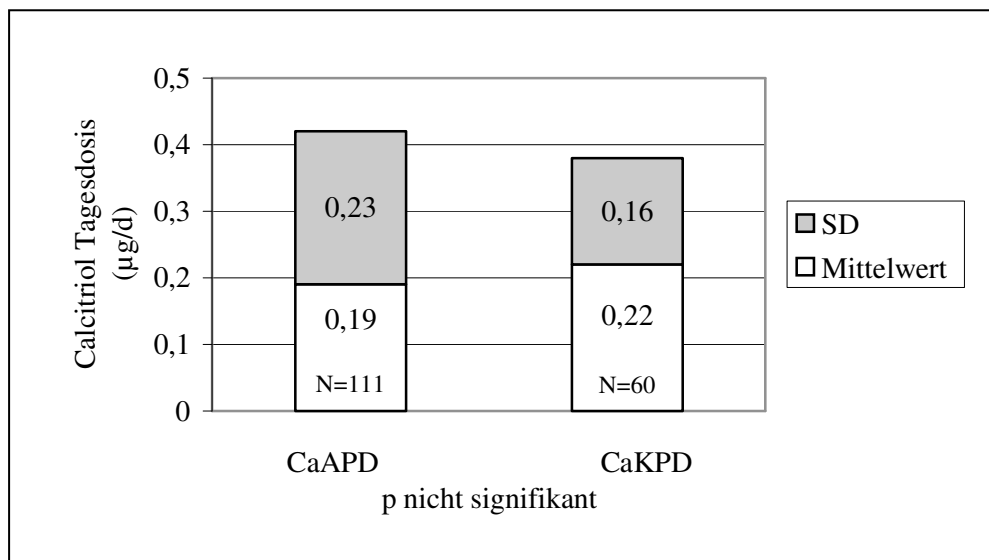


Abbildung 40: Calcitrioldosis (Longitudinalvergleich)

Signifikante Korrelationen der Calcitrioldosis mit dem Serumkalzium konnten im Longitudinalvergleich erhoben werden (CaKPD Abbildung 41, CaAPD Abbildung 42). Des Weiteren korrelierte das Serumphosphat, das Kalzium-Phosphat-Produkt wie auch die AP signifikant während der CaAPD mit der Calcitrioldosis (Abbildungen 43-45).

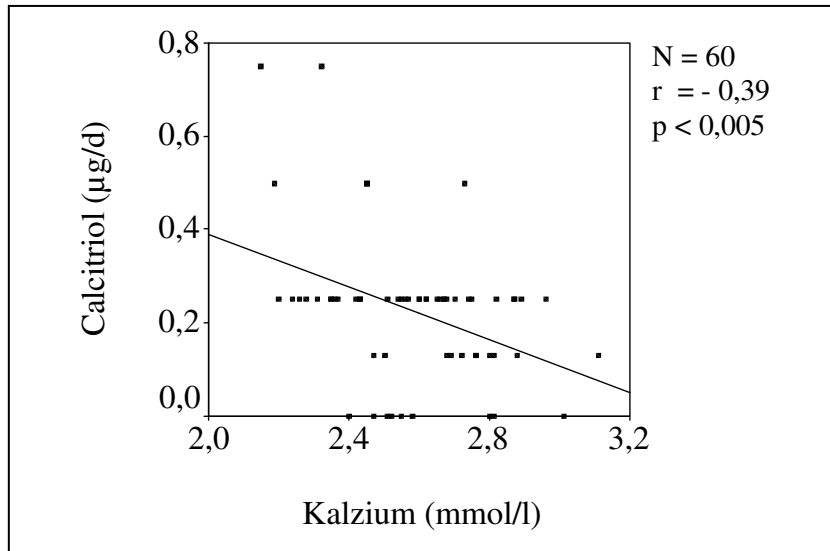


Abbildung 41: Calcitrioldosis – Kalzium (CaKPD, longitudinal)

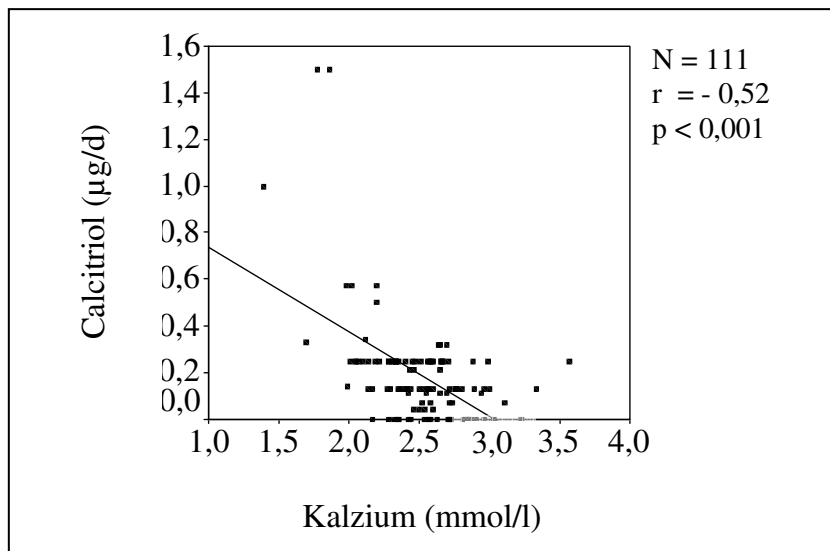


Abbildung 42: Calcitrioldosis – Kalzium (CaAPD, longitudinal)

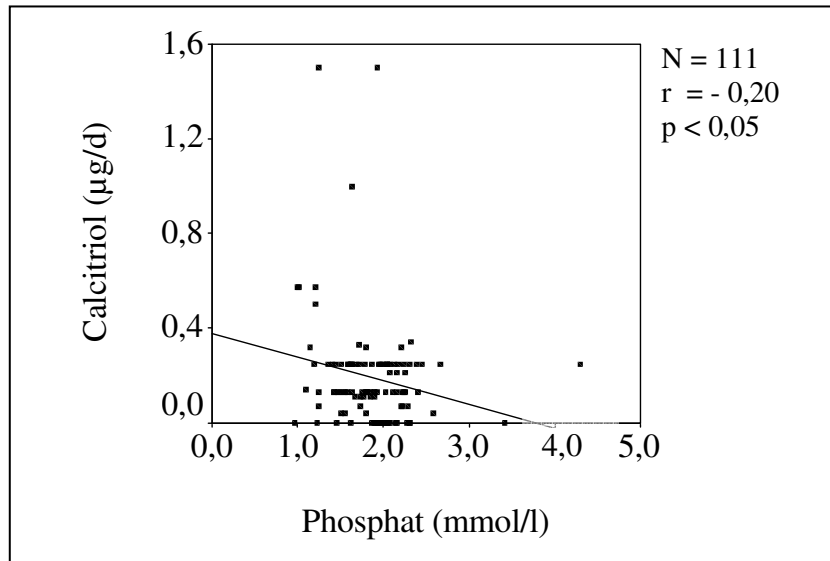


Abbildung 43: Calcitriol – Phosphat (CaAPD, longitudinal)

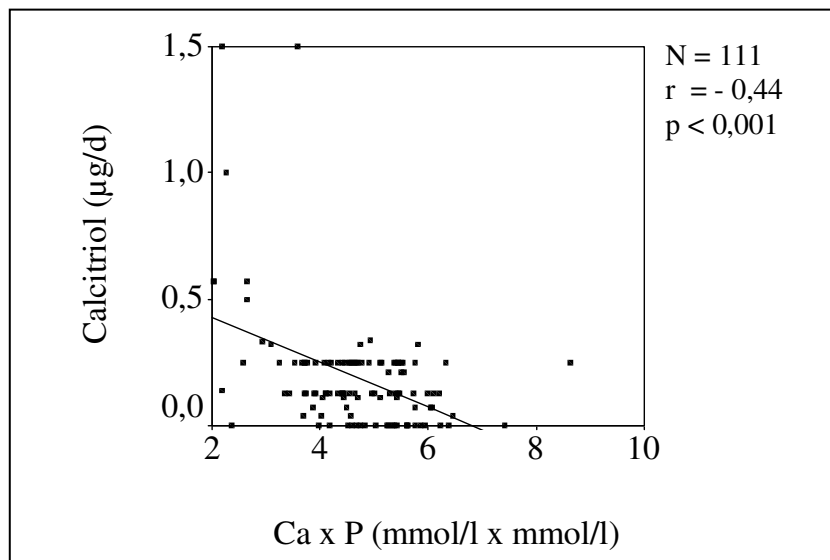


Abbildung 44: Calcitriol – Ca x P (CaAPD, longitudinal)

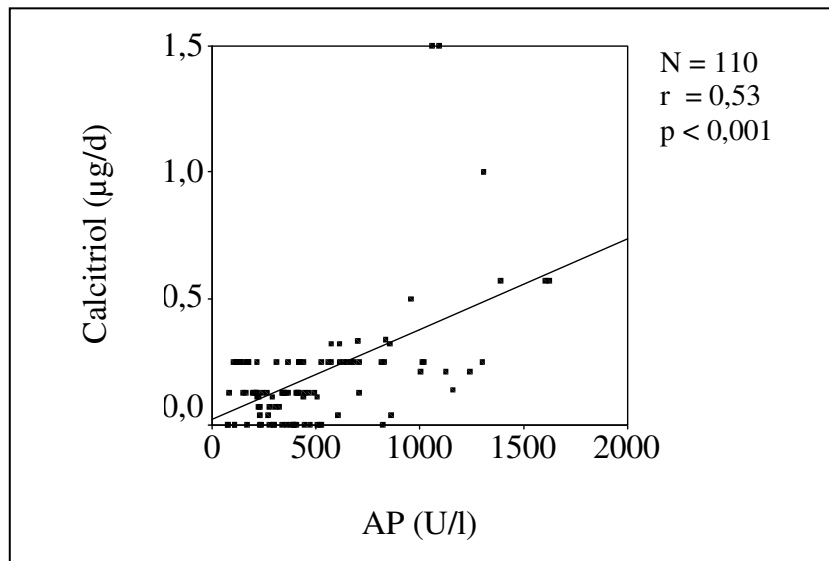


Abbildung 45: Calcitriol – AP (CaAPD, longitudinal)

	Calcitrioldosis (µg/d)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,39, p < 0,005$
Kalzium (mmol/l) CaAPD	$r = - 0,52, p < 0,001$
Phosphat (mmol/l) CaKPD	$r = 0,01, ns$
Phosphat (mmol/l) CaAPD	$r = - 0,20, p < 0,05$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	$r = - 0,14, ns$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	$r = - 0,44, p < 0,001$
PTH (ng/l) CaKPD	$r = 0,02, ns$
PTH (ng/l) CaAPD	$r = 0,20, ns$
AP (U/l) CaKPD	$r = 0,07, ns$
AP (U/l) CaAPD	$r = 0,53, p < 0,001$

Tabelle 12 : Korrelationen Calcitriol – Serumparameter (longitudinal)

3.2.2. Phosphatbinder

Bei der mit kalziumarmer Lösung behandelten Gruppe zeigte sich eine hochsignifikant höhere Kalziumkarbonat Tagesdosis als unter konventioneller Therapie (Abbildung 46).

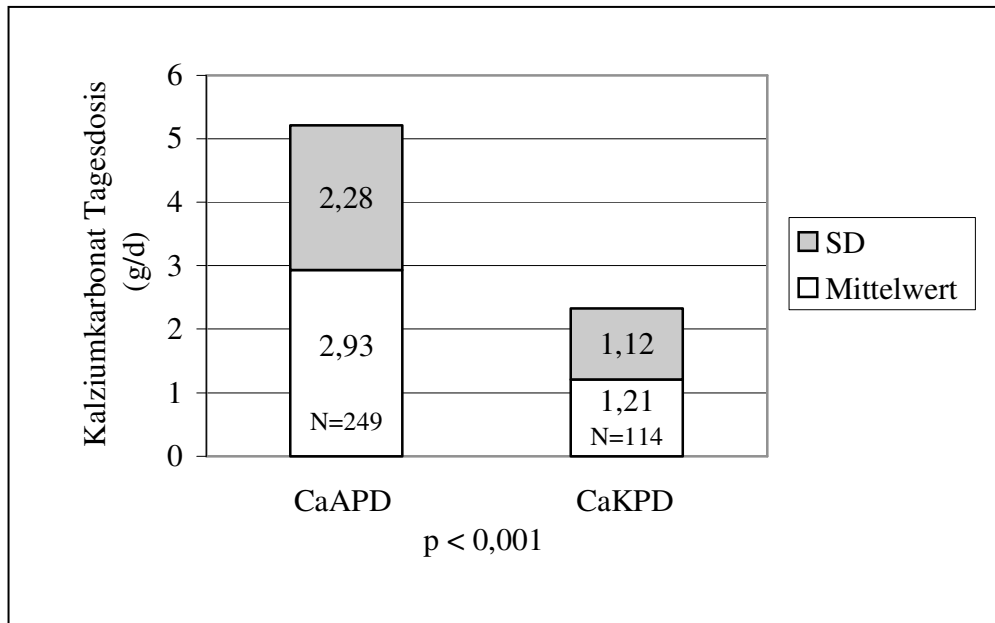


Abbildung 46: Kalziumkarbonat Tagesdosis (Gruppenvergleich)

Im Gruppenvergleich korrelierte das Kalziumkarbonat positiv signifikant mit dem Phosphat und PTH unter CaAPD (Abbildungen 47 und 48) und unter CaKPD mit der alkalischen Phosphatase (Abbildung 49).

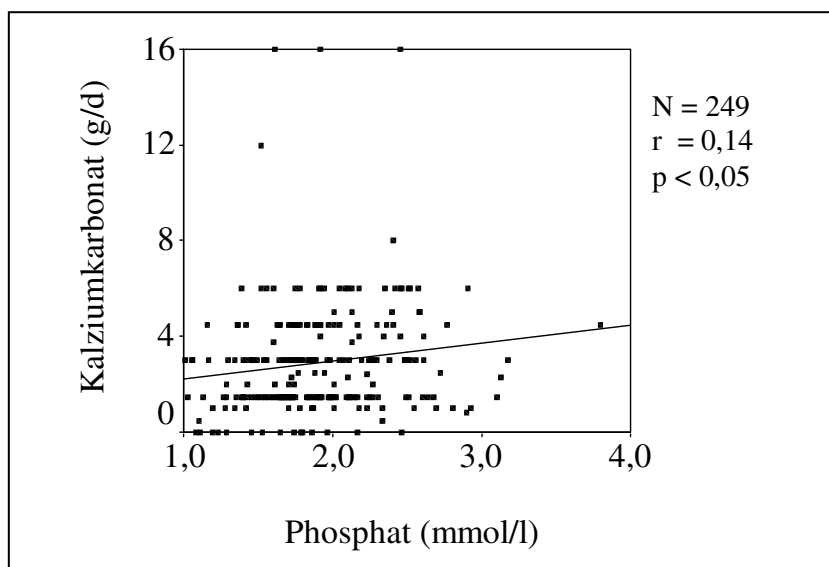


Abbildung 47: Kalziumkarbonat – Phosphat (CaAPD)

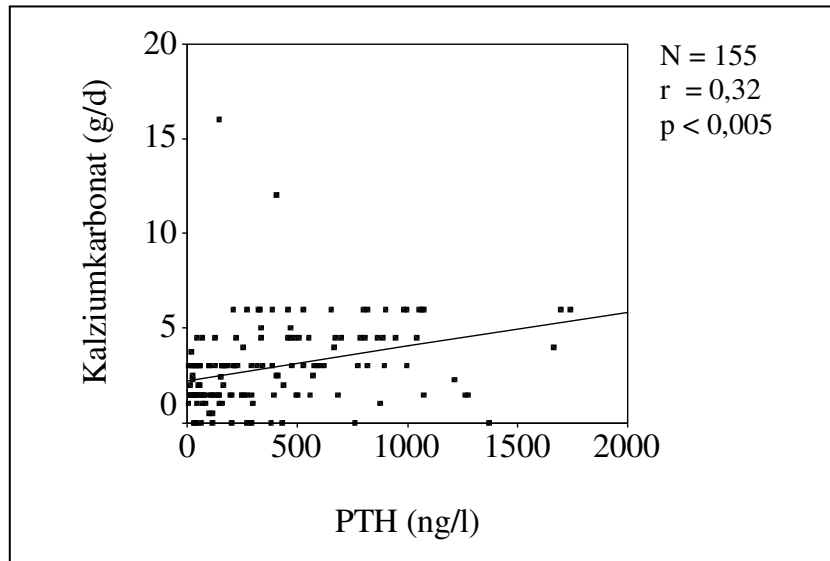


Abbildung 48: Kalziumkarbonat – PTH (CaAPD)

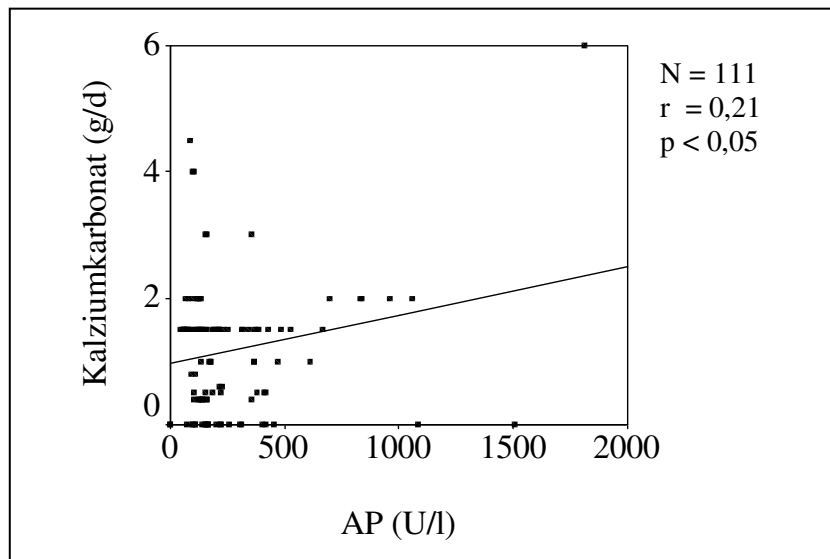


Abbildung 49: Kalziumkarbonat – AP (CaKPD)

In Tabelle 13 sind die Korrelationskoeffizienten des Kalziumkarbonats mit den Serumparametern im Gruppenvergleich zusammengestellt.

	Kalziumkarbonat (g/d)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,15$, ns
Kalzium (mmol/l) CaAPD	$r = 0,07$, ns
Phosphat (mmol/l) CaKPD	$r = - 0,19$, ns
Phosphat (mmol/l) CaAPD	$r = 0,14$, $p < 0,05$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	$r = - 0,24$, $p < 0,05$
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	$r = 0,17$, $p < 0,01$
PTH (ng/l) CaKPD	$r = 0,25$, ns
PTH (ng/l) CaAPD	$r = 0,32$, $p < 0,001$
AP (U/l) CaKPD	$r = 0,21$, $p < 0,05$
AP (U/l) CaAPD	$r = - 0,10$, ns

Tabelle 13: Korrelationen Kalziumkarbonat - Laborparameter

Bei der longitudinal untersuchten Gruppe zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die tägliche Kalziumkarbonatdosis lag während der Therapie mit kalziumarmer Lösung höher. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Abbildung 50).

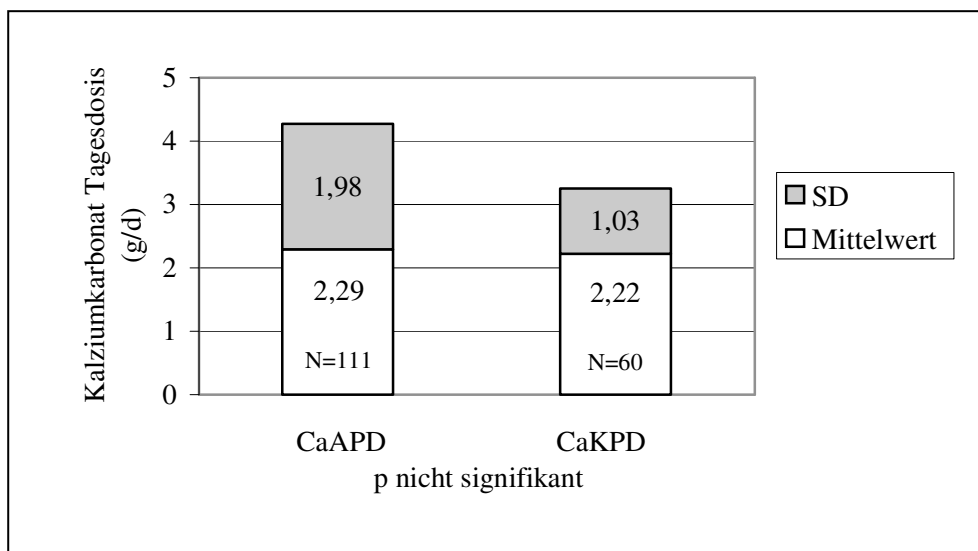


Abbildung 50: Kalziumkarbonat Tagesdosis (Longitudinalvergleich)

Eine signifikante Korrelation des Kalziumkarbonats mit dem Serumphosphat und dem Kalzium-Phosphat-Produkt konnte im Longitudinalvergleich unter CaAPD erhoben werden (Abbildungen 51 und 52). Die Korrelationskoeffizienten des Kalziumkarbonats mit den einzelnen Serumparametern sind in Tabelle 14 dargestellt.

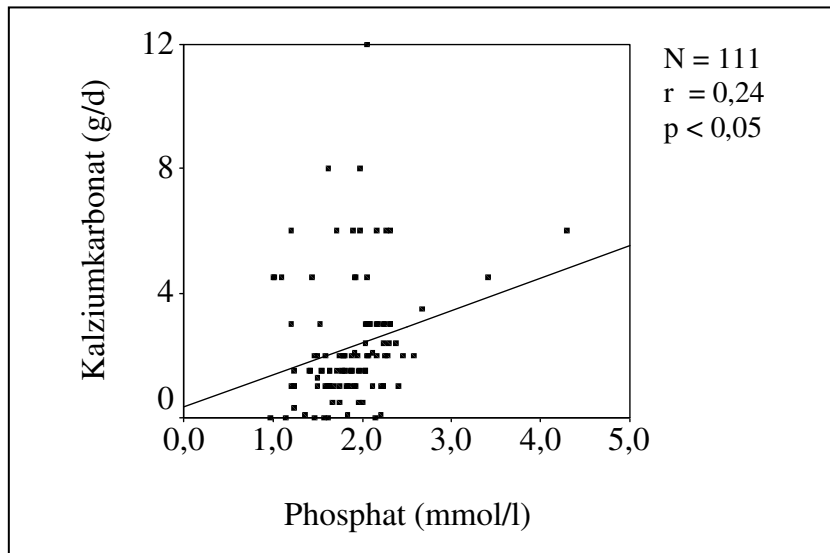


Abbildung 51: Kalziumkarbonat – Phosphat (CaAPD, longitudinal)

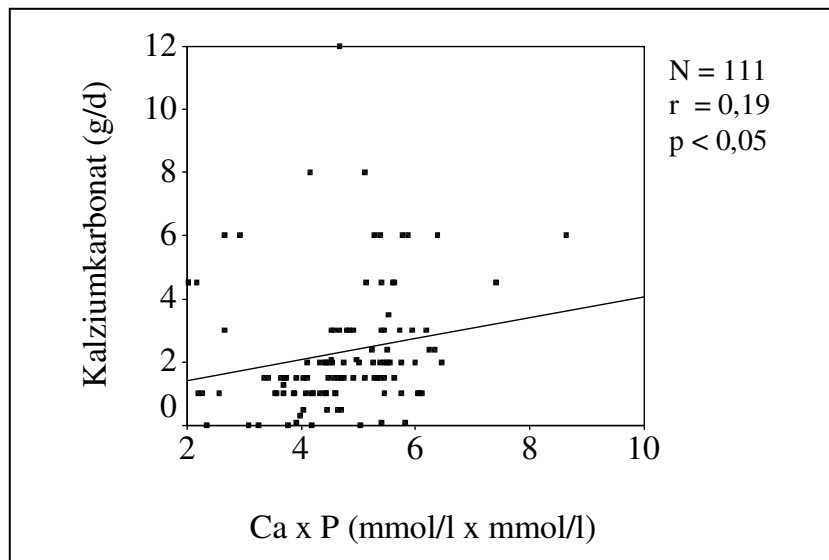


Abbildung 52: Kalziumkarbonat – Ca x P (CaAPD, longitudinal)

	Kalziumkarbonat (g/d)
Kalzium (mmol/l) CaKPD	r = - 0,08, ns
Kalzium (mmol/l) CaAPD	r = - 0,07, ns
Phosphat (mmol/l) CaKPD	r = 0,12, ns
Phosphat (mmol/l) CaAPD	r = 0,24, p < 0,05
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaKPD	r = 0,12, ns
Ca x P (mmol/l x mmol/l) CaAPD	r = 0,19, p < 0,05
PTH (ng/l) CaKPD	r = - 0,14, ns
PTH (ng/l) CaAPD	r = 0,20, ns
AP (U/l) CaKPD	r = - 0,21, ns
AP (U/l) CaAPD	r = 0,06, ns

Tabelle 14: Korrelationen Kalziumkarbonat – Serumparameter

3.3. Wachstum

Das Längenwachstum und die Wachstumsgeschwindigkeit wurden bei 15 präpuberalen Kindern untersucht. Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei den 5 konventionell dialysierten Kindern bei 11 Monaten (Range 8-14 Monate), das mittlere Alter bei Beginn der Beobachtung betrug 8 Jahre (Range 1,4-13,6 Jahre). Bei den 10 Patienten, die mit kalziumarmer Lösung behandelt wurden, lag der mittlere Beobachtungszeitraum bei 13 Monaten (Range 6-52 Monate) sowie das mittlere Alter bei Beginn der Beobachtung bei 7,8 Jahren (Range 2,9-13,6 Jahre).

3.3.1. Längenwachstum

Das Längenwachstum verbesserte sich unter der Therapie mit kalziumarmer Lösung leicht (Abbildung 53), während es sich unter konventioneller Therapie verschlechterte (Abbildung 54). Statistisch konnte jedoch keine Signifikanz dieses Unterschiedes gezeigt werden.

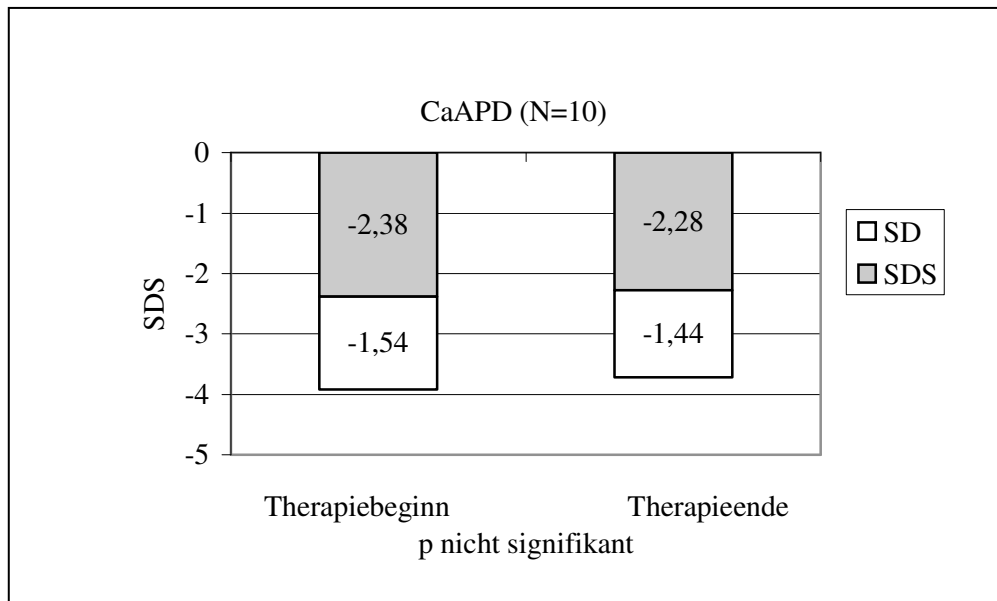


Abbildung 53: Längenwachstum CaAPD

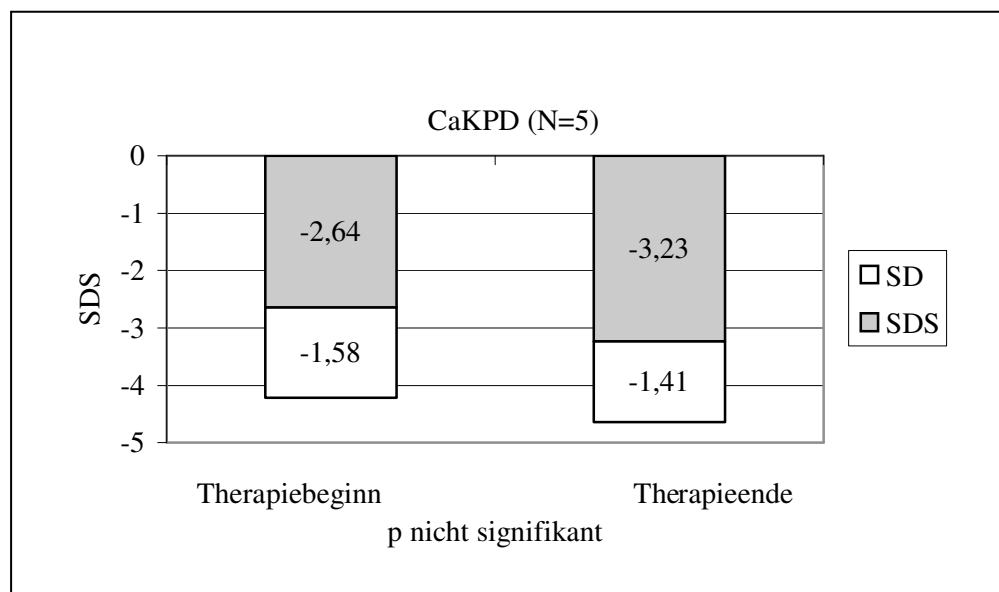


Abbildung 54: Längenwachstum CaKPD

3.3.2. Wachstumsgeschwindigkeit

Die Wachstumsgeschwindigkeit unter kalziumarmer Peritonealdialyselösung lag über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet höher als unter CaKPD. Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant (Abbildung 55).

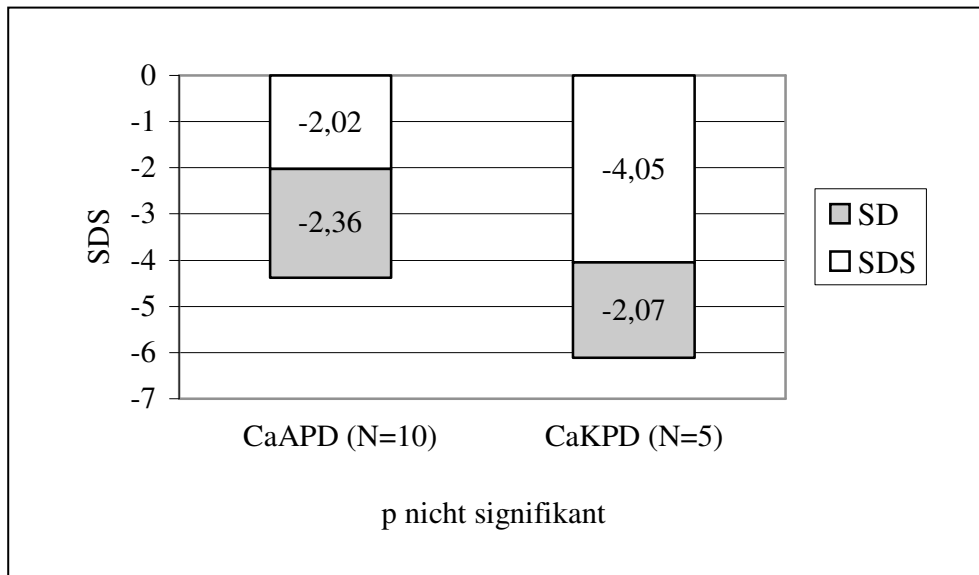


Abbildung 55: Wachstumsgeschwindigkeit

Bei Betrachtung der Wachstumsgeschwindigkeit während der jeweils letzten 6 Monate der Beobachtungszeit wird dieser Unterschied noch deutlicher. Auch hier konnte jedoch keine statistische Signifikanz gezeigt werden (Abbildung 56).

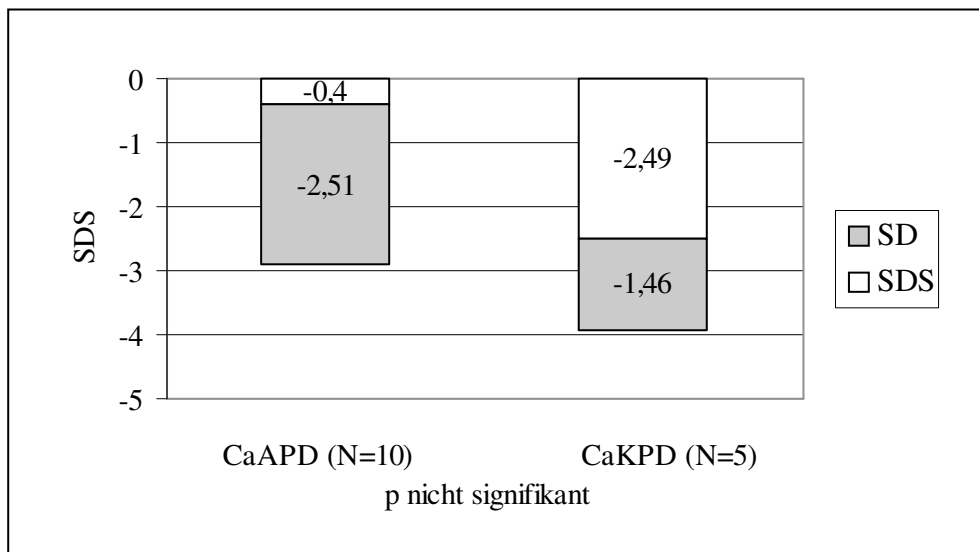


Abbildung 56: Wachstumsgeschwindigkeit der letzten 6 Monate

4. Diskussion

Die Verwendung von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Metaboliten bei gleichzeitig hochphysiologischer Kalziumkonzentration der Dialyselösung wird häufig von hyperkalzämischen Phasen begleitet [Weinreich 1996]. Um diese zu vermeiden, wurden Anfang der neunziger Jahre Lösungen mit niedrigeren Kalziumkonzentrationen eingeführt.

Wir untersuchten, wie sich eine Dialyselösung mit einer Kalziumkonzentration von 1,00 mmol/l bei pädiatrischen Peritonealdialysepatienten langfristig auf die Serumparameter Kalzium, Phosphat, Parathormon und alkalische Phosphatase sowie das Längenwachstum im Vergleich zu einer mit Standardlösung (Kalziumkonzentration 1,75 mmol/l) behandelten Gruppe auswirkt.

4.1. Patienten und Methoden

Die Patienten in den untersuchten Gruppen stellen eine, bezogen auf ihr Alter und ihre Grunderkrankungen, heterogene Gruppe dar. Die Altersverteilung der ausgewerteten Patienten reicht von 1,4 bis 16,9 Jahren, wobei die Mittelwerte der Gruppen nicht grundlegend differieren (CaAPD 9,6 Jahre, CaKPD 9,9 Jahre). Die zur Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen sind vielfältig. In unserem Patientenkollektiv sind Erkrankungen aus dem Kreis der zystischen Nierenveränderungen (Nephronophthise, Jeune Syndrom) (8 von 49), die Nierendys- und Nierenhypoplasie (10 von 49) sowie das hämolytisch-urämische Syndrom (6 von 49) am häufigsten zu finden.

Zusätzlich sollte berücksichtigt werden, dass es sich insgesamt um eine relativ kleine untersuchte Patientenanzahl handelt. Es ist somit nicht unproblematisch, statistische Tests durchzuführen. Die Interpretation der Ergebnisse sollte daher mit Vorsicht geschehen.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Serumparameter

Kalzium

Das mittlere Serumkalzium unter CaAPD lag bei unseren Patienten hochsignifikant niedriger als unter CaKPD. Hyperkalzämien (Serumkalzium > 2,6 mmol/l) wurden in unserem Patientenkollektiv unter CaAPD signifikant seltener erhoben.

Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis stellt die fehlende oder reduzierte Kalziumaufnahme aus der Dialyselösung, bzw. der Kalziumverlust über das Peritoneum unter CaAPD dar. Je nach Molarität der Lösung wurden von Bender et al. ein Verlust unter einer Kalziumkonzentration von 1,25 mmol/l zwischen 0,1 und 0,7 mmol Kalzium pro Austausch der Dialyselösung beschrieben [Bender 1992]. Die bei pädiatrischen Patienten erhobenen Werte liegen ebenfalls in diesem Bereich [Sieniawska 1996]. Unter einer kalziumarmen Lösung von 1,00 mmol/l, wie in unserem Patientenkollektiv angewandt, lag der Kalziumverlust bei einer Untersuchung von Weinreich et al. in noch höheren Bereichen von 0,64 bis 1,22 mmol Kalzium pro Dialysatwechsel [Weinreich 1993]. Hingegen wurde unter konventioneller Peritonealdialyselösung ein nur leichter Kalziumverlust oder sogar eine Kalziumaufnahme über das Peritoneum beschrieben [Sieniawska 1996, Weinreich 1993].

Trotz der höher dosierten kalziumhaltigen Phosphatbinder in der CaAPD-Gruppe, fanden wir bei diesen Patienten signifikant niedrigere Serumkalziumwerte. Hingegen zeigte sich unter CaKPD bei niedrigerem Phosphatbindereinsatz ein signifikant höheres Serumkalzium. Eine signifikante Korrelation dieser Verhältnisse ließ sich jedoch nicht erheben. Der Einfluss der Kalziumkonzentration der Dialyselösung auf das Serumkalzium scheint somit größer zu sein als der Einfluss oral zugeführter kalziumhaltiger Phosphatbinder. Das individuell mit der Nahrung aufgenommene Kalzium spielt möglicherweise ebenfalls eine Rolle, wurde in unserer Untersuchung jedoch nicht evaluiert.

Hyperkalzämien wurden in unserem Patientenkollektiv unter CaAPD seltener erhoben als unter konventioneller Therapie. Milde Hyperkalzämien (Kalzium >

2,6 mmol/l) sowie schwere Formen (Kalzium > 2,8 mmol/l) traten im Gruppenvergleich zwei Mal häufiger unter CaKPD auf als unter kalziumarmer Lösung. Weinreich et al. fanden analog zu unseren Ergebnissen bei Erwachsenen unter Standardlösung zwei bis drei Mal häufiger milde (Kalzium > 2,6 mmol/l) und schwere Hyperkalzämien (Kalzium > 2,8 mmol/l) als unter kalziumarmer Lösung und ebenfalls nur sporadisch Hypokalzämien (Kalzium < 2,0 mmol/l) [Weinreich 1996]. Hypokalzämien wurden in den von uns untersuchten Gruppen bei beiden Therapiemodalitäten nur sehr selten beobachtet.

In unserem longitudinal untersuchten Patientenkollektiv fand sich analog zu den Ergebnissen des Gruppenvergleichs ein niedrigeres mittleres Kalzium unter CaAPD und seltener milde Hyperkalzämien (Kalzium > 2,6 mmol/l) als unter CaKPD. Schwere hyperkalzämische Phasen (Kalzium > 2,8 mmol/l) traten jedoch unter beiden Therapien in ähnlicher Häufigkeit auf.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Serumkalzium bei Nierenersatztherapie mit niedriger Kalziumkonzentration in der Dialyselösung.

In prospektiven Studien zeigte sich in der ersten Zeit nach Umstellung auf kalziumarme Dialyseflüssigkeit ein signifikant niedrigeres Serumkalzium, welches sich nach einigen Wochen unter erhöhtem Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D-Substitution wieder normalisierte [Brandi 1998, Bro 1996]. In einer Studie von Haris et al. reduzierte sich bei Patienten mit nachgewiesener adynamischen Osteopathie nach Umstellung auf kalziumarmes Dialysat sowohl das Serumkalzium als auch die Häufigkeit von hyperkalzämischen Phasen bei einem gleichzeitig massiv ansteigenden PTH. Die zeitgleich untersuchte Knochenstruktur hingegen normalisierte sich [Haris 2006].

Johnson et al. fanden nach der Umstellung der Kalziumkonzentration von 1,75 mmol/l auf 1,25 mmol/l unveränderte Serumkalziumwerte [Johnson 1996], jedoch wurden signifikant höhere Calcitriol- und Kalziumkarbonatdosen bei Behandlung mit kalziumarmer Dialyselösung eingesetzt. Im Longitudinalvergleich unserer Untersuchung unterschieden sich die Calcitriol- und Kalziumkarbonatdosen jedoch nicht signifikant.

Phosphat

In unserem Patientenkollektiv konnten wir, wie auch andere Autoren [Brandi 1998, Bro 1996, Duncan 1996, Hutchison 1996, Weinreich 1996], keine signifikanten Unterschiede der Phosphatwerte im Vergleich der beiden Therapiemodalitäten feststellen. Sowohl unter CaAPD als auch unter CaKPD lagen die mittleren Phosphatwerte im oberen Normbereich. Auch im Longitudinalvergleich ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Auch in der Häufigkeit der auftretenden Hyperphosphatämien unterschieden sich die zwei Therapiemodalitäten nicht. Erwähnenswert ist, dass sowohl im Gruppen- als auch im Longitudinalvergleich hyperphosphatämische Phasen seltener unter CaAPD als unter konventioneller Lösung, jedoch statistisch nicht signifikant, erhoben wurden.

Die signifikant höheren Dosen der Phosphatbinder unter CaAPD spiegeln sich nicht in einer Reduktion der Phosphatwerte wieder. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Untersuchungsgruppen [Brandi 1998, Weinreich 1996]. Eine mögliche Ursache dieses Ergebnisses könnte in dem unter CaAPD signifikant höher liegenden PTH-Spiegel liegen, da dieser eine vermehrte Phosphatfreisetzung aus dem Knochengewebe bewirkt bei gleichzeitig verminderter renaler Phosphatexkretion [Kuhlmann 1998].

Nicht berücksichtigt wurden in unserer Studie eventuelle Unterschiede in der Phosphataufnahme über die Nahrung, die sich entsprechend im Serumphosphat niederschlagen würden. Ein weiterer Faktor in der Phosphatkontrolle bei Dialysepatienten stellt die Phosphatentfernung über das Dialysat dar. Dieser Aspekt sollte jedoch aufgrund der bis auf die Kalziumkonzentration gleiche Zusammensetzung der Dialyselösungen im Vergleich unserer beiden Gruppen keine grundlegende Rolle spielen.

Kalzium-Phosphat-Produkt

Das Kalzium-Phosphat-Produkt unter CaAPD lag im Mittel niedriger und gleichzeitig seltener über 6 mmol^2 als unter CaKPD. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch im Longitudinalvergleich unserer Untersuchung.

Da die Phosphatwerte in beiden Gruppen sich nahezu nicht unterschieden, ist das häufigere Auftreten eines Kalzium-Phosphat-Produktes $> 6 \text{ mmol}^2$ unter CaKPD wahrscheinlich auf die höheren Kalziumwerte in dieser Gruppe zurückzuführen.

Ein Überschreiten des Kalzium-Phosphat-Produktes über 6 mmol^2 kann zu extraossären Kalzium-Phosphat-Ablagerungen in verschiedenen Organen, wie beispielsweise Lunge, Herz, Magen-Darm-Trakt und Augen führen, zu einer Kalziphylaxie sowie als Folge von Gefäßverkalkungen mit einer erhöhten Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen einhergehen [Bilge 2005]. Die gestörte Kalzium-Phosphat-Homöostase, gefördert durch den Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D, spielt vor allem bei den kardiovaskulären Komplikationen bei pädiatrischen Patienten unter Langzeitperitoneldialyse eine entscheidende Rolle [Chavers 2002, Querfeld 2004]. In neueren Studien wurde gezeigt, dass bei diesen Patienten nicht nur die Dauer der chronischen Niereninsuffizienz sondern vor allem auch die kumulativen Dosen von kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin-D-haltigen Medikamenten [Briese 2006] und das Serumphosphat [Civilibal 2006] einen entscheidenden Einfluss auf Veränderungen des kardiovaskulären Systems haben. Aufgrund der höheren Lebenserwartung im Vergleich zu erwachsenen Patienten stellt die Kontrolle des Kalzium-Phosphat-Produktes eine wichtige Aufgabe in der Behandlung der pädiatrischen Patienten dar, zudem die kardiovaskulären Komplikationen bei Erwachsenen, die schon als Kind chronisch niereninsuffizient waren, die häufigste Todesursache repräsentiert [Groothoff 2005].

Parathormon

Das intakte Parathormon (PTH) lag unter kalziumarmer Lösung im Median mit 246 ng/l gegenüber 111 ng/l signifikant höher als unter CaKPD. Im Longitudinalvergleich bestätigte sich diese Signifikanz jedoch nicht. In der Literatur werden sowohl steigende [Buijsen 1996, Duncan 1996, Piraino 1993, Rotellar 1993, Weinreich 1996] als auch sinkende PTH-Werte [Cunningham 1992, Hutchison 1992] nach Umstellung auf kalziumarme Lösung beschrieben. In prospektiven Studien zeigte sich initial ein signifikant ansteigendes PTH unter kalziumarmer Dialyseflüssigkeit, nach 12 Monaten unterschieden sich die Werte in den untersuchten Gruppen nicht mehr [Brandi 1998, Bro 1996, Buijsen 1996, Johnson 1996].

Man könnte erwarten, dass ein hohes Serumkalzium, wie es in den von uns untersuchten Gruppen festgestellt wurde, zu einer Suppression des Parathormons führt, trotz des erhöhten „set points“ der kalziumgetriggerten PTH-Freisetzung in der urämischen Stoffwechsellage. Wenn jedoch das Kalzium unter diesen „set point“ fällt, kommt es zu einem Anstieg des Parathormons [Hutchison 1996]. Somit könnten die im Vergleich niedrigeren Kalziumwerte unter CaAPD eine Ursache für die deutlich höheren Parathormonspiegel in unserer, mit kalziumarmer Lösung behandelten, Patientengruppe sein.

Bei terminal niereninsuffizienten Patienten wird angenommen, dass es zu einer Resistenz gegen die ossäre Wirkung des Parathormons kommt, so dass bei einer moderaten PTH-Erhöhung eine histologisch unauffällige Knochenstruktur bestehen bleibt [Felsenfeld 1997]. Bei pädiatrischen Patienten werden in der Literatur Parathormonwerte empfohlen, die zwei- bis dreimal dem normalen oberen Referenzbereich (10-60 ng/l) entsprechen [Klaus 2006, Salusky 1994, Sanchez 2003, Waller 2005, Ziólkowska 2006].

Neben der PTH-Resistenz der Knochen spricht möglicherweise ein weiterer Punkt für die Notwendigkeit erhöhter Parathormonspiegel bei chronischer Niereninsuffizienz. Neben der aktiven Form des Parathormons, wird von den kommerziell erhältlichen Essays bei urämischen Patienten ebenfalls ein inaktives Peptid (7-84 PTH) als aktives PTH gemessen [Slatopolsky 2000]. Dieses scheint zusätzlich einen antagonistischen Effekt auf die Wirkung des aktiven Parathormons zu haben, so dass bei diesen Patienten ein erhöhtes PTH zur

Erhaltung einer normalen Knochenstruktur notwendig zu sein scheint [Langub 2003].

Bei der Beurteilung der Messungen des Parathormons muss neben dem Vorkommen des inaktiven 7-84 PTH weitere Aspekte berücksichtigt werden. In der Urämie wurden aktive N-terminale Parathormonfragmente nachgewiesen (zum Beispiel 1-37 PTH), die durch herkömmliche Nachweisverfahren nicht erfasst werden konnten [Gao 1996], so dass die Parathormonbestimmung mit den herkömmlichen Methoden generell eine gewisse Unschärfe aufweist. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass 7-84 PTH einen inhibitorischen Effekt auf die Wirkung des 1-84 PTH hat [Langub 2003, Waller 2007]. Schließlich zeigte eine neuere Untersuchung, dass eine glukosereiche Mahlzeit das messbare Serum-PTH in 15 Minuten um bis zu 25% reduzierte, ohne dass eine Veränderung des Serumkalzium- oder Phosphat eintrat, so dass auch auf diesem Wege das Ergebnis einer Parathormonuntersuchung verändert werden kann [Brown 2006].

Bei der Betrachtung unserer Daten fällt auf, dass unter kalziumarmer Lösung signifikant häufiger PTH-Werte über 200 ng/l auftraten. Ein schwerer Hyperparathyreoidismus mit PTH-Werten über 600 ng/l fand sich sogar ausschließlich unter CaAPD. Dieses entspricht einer Erhöhung um das zehnfache des normalen oberen Referenzwertes, und deutet auf eine möglicherweise bestehende Knochenveränderung im Sinne einer Ostitis fibrosa hin [Sherrard 1994]. Andere Autoren weisen darauf hin, dass ein hohes Parathormon über 200 ng/l zwar mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu einer hyperparathyroiden Knochenerkrankung führt [Ziółkowska 2000], jedoch wurden auch Fälle von Ostitis fibrosa bei PTH-Werten um 20 ng/l beschrieben [Frazao 1995]. Eine exakte Differenzierung der verschiedenen Formen der renalen Osteopathie aufgrund der Parathormonwerte scheint somit nur eingeschränkt möglich zu sein [Goodman 1994, Hutchison 1993].

Das PTH der konventionell therapierten Gruppen korrelierte signifikant invers mit dem Serumkalzium, wie auch positiv signifikant mit dem Serumphosphat unter CaAPD im Gruppenvergleich und unter CaKPD in der Longitudinalgruppe. Diese Korrelationen konnten von Weinreich et al. ebenfalls dargestellt werden [Weinreich 1996], und entsprechen dem physiologischen Rückkopplungsmechanismus, der im Rahmen der Regulation der Parathyroidea angenommen wird.

Zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus werden bei erwachsenen Patienten seit einigen Jahren Kalziummimetika wie Cinacalcet eingesetzt. Diese Wirkstoffe inhibieren über eine erhöhte Empfindlichkeit des kalzium-sensiblen Rezeptors die PTH-Sekretion ohne das Kalzium-Phosphat-Produkt zu erhöhen [Block 2004]. Kleinere Studien können die Effektivität der Therapie bei pädiatrischen Patienten bestätigen [Platt 2009, Silverstein 2008], größere Studien liegen bisher nicht vor.

Alkalische Phosphatase

Die im Serum oder Plasma gemessene alkalische Phosphatase (AP) setzt sich aus mehreren Enzymformen zusammen, wobei den größten Anteil die Knochen- und Leber-AP darstellen [Thomas 1998]. Bei einer Knochenerkrankung, wie beispielsweise dem sekundären Hyperparathyreoidismus, steigt die Gesamt-AP nur in einem Teil der Fälle an [Thomas 1998], so dass empfohlen wird, ebenfalls die spezifische Knochenphosphatase als diagnostischen Parameter heranzuziehen [Behnke 1998]. Aufgrund der Datenlage war es im Rahmen dieser Studie nicht möglich, diese Unterform zu erheben, so dass wir als Parameter die Gesamt-AP evaluierten.

Die AP lag unter CaAPD deutlich und signifikant höher als bei der Behandlung mit der Standardlösung, jedoch im Median mit Werten von 369 U/l (CaAPD) und 159 U/l (CaKPD) noch im normalen Bereich, der altersabhängig zwischen 110-700 U/l liegt [Thomas 1998]. Auch Rotellar et al. fanden nach der Umstellung der Kalziumkonzentration von 1,75 auf 1,25 mmol/l mit im Mittel 108 U/l zu 208 U/l nahezu verdoppelte AP-Werte unter kalziumarmer Lösung [Rotellar 1993]. Weinreich et al. konnten ebenfalls signifikant höhere AP-Werte nach der Umstellung auf eine Dialyselösung mit 1,00 mmol Kalzium pro Liter messen [Weinreich 1996]. Andere Autoren hingegen stellten keine signifikanten Unterschiede der AP-Werte bei einem Vergleich von Peritonealdialyselösungen mit einer Kalziumkonzentration von 1,75 mit 1,35 mmol/l [Bro 1996], beziehungsweise von 1,75 mit 1,25 mmol/l [Brandi 1998, Johnson 1996] fest.

Bei Betrachtung der Gesamt-AP ergab sich bei unseren Untersuchungen eine positive signifikante Korrelation mit dem PTH. Bemerkenswert ist, dass sowohl im Gruppen- als auch im Longitudinalvergleich unter beiden Therapiemodalitäten diese, zum Teil hochsignifikante, Beziehung gezeigt werden konnte.

Auch in der Literatur wurde ein solcher Zusammenhang beschrieben [Weinreich 1996], der als Ausdruck einer verstärkten Osteoblastenaktivität zu verstehen sein könnte. Piscitelli et al. konnten bei einer kleinen Gruppe von pädiatrischen Hämodialysepatienten ebenfalls eine Korrelation der Gesamt-AP mit dem PTH feststellen und folgerten, dass diese beiden Parameter gute Marker für die renale Osteopathie bei Kindern darstellten [Piscitelli 1999]. Auch in neueren Studien wurde eine entsprechende Korrelation von PTH und der alkalischen Phosphatase bei Kindern unter Dialysebehandlung beschrieben [Bayazit 2006, Avila-Diaz 2006].

4.2.2. Medikamente

Vitamin D-Medikation

Die tägliche Calcitrioldosis lag bei den von uns untersuchten Patienten unter kalziumarmer Therapie leicht, jedoch statistisch nicht signifikant, höher als unter CaKPD. Diese höhere Dosierung lässt sich therapeutisch als Reaktion auf die höheren Parathormonspiegel bei niedrigerer Kalziumkonzentration der Dialyselösung erklären. Diese höheren Dosen konnten bei niedrigerem Serumkalzium mit einer geringeren Gefahr für eine Hyperkalzämie eingesetzt werden. Möglicherweise hätte diese Gruppe von Patienten eine noch höhere Medikation mit Vitamin D-Sterolen zur Kontrolle des Hyperparathyreoidismus toleriert, da die mittleren Serumkalziumwerte unter CaAPD mit 2,49 mmol/l eher im unteren Bereich der empfohlenen Zielgröße (2,5 bis 2,75 mmol/l) lagen [Malluche 2000].

Hamdy et al. fanden in einer prospektiven Studie über 6 Monate, dass Patienten unter einer Dialyselösung mit einer Kalziumkonzentration von 1,00 mmol/l signifikant höhere Dosen Alphacalcidol tolerierten als unter einer Standardlösung bei gleich hohen Serumkalzium- und Phosphatwerten. Kalziumsalze zur

Phosphatkontrolle wurden nicht eingesetzt [Hamdy 1991]. Diese Autorengruppe führte ihre Ergebnisse auf einen beobachteten peritonealen Kalzium- und Phosphatefflux unter kalziumarmer Dialyselösung zurück, der die gleichbleibenden Kalzium- und Phosphatwerte bei hohen Vitamin D-Dosen erklären könnte. Dieser Erklärungsansatz könnte auch bei unseren Untersuchungen eine Rolle spielen, da trotz leicht höherer Vitamin D-Medikation und zusätzlich signifikant höheren Dosen von Kalziumsalzen die Phosphat- und Kalziumwerte unter kalziumarmer Lösung gleich oder niedriger lagen als unter CaKPD. Auch andere Gruppen stellten bei einer Reduktion der Kalziumkonzentration der Dialyseflüssigkeit eine größere Toleranz für höhere Kalziumkarbonatdosen bei gleichbleibendem Serumkalzium fest [Brandi 1998, Bro 1996, Buijsen 1996, Johnson 1996, Rotellar 1993].

In unserer Untersuchung zeigte sich im Gruppen- und Longitudinalvergleich eine inverse Korrelation der täglichen Calcitrioldosen unter CaAPD mit dem Phosphat. Im Longitudinalvergleich konnte sowohl unter CaKPD als auch unter CaAPD eine hochsignifikant inverse Korrelation zum Serumkalzium erhoben werden.

Erstaunlich ist, dass eine signifikante Korrelation der täglichen Calcitrioldosis mit der AP nur im Longitudinalvergleich unter CaAPD erhoben werden konnte. Mit dem PTH bestand in beiden Therapiegruppen keine signifikante Korrelation.

Ein weiterer Pfeiler der Vitamin D-Therapie wird nach neueren Studien möglicherweise in der Anwendung von nichtkalzämischen Vitamin D-Analoga liegen [Goodman 2003, Tomson 2003]. Diese Vitamin D-Derivate (zum Beispiel Maxacalcitriol, Paracalcitriol und Doxacalciferol) haben den Vorteil, ohne das Risiko einer Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie und den entsprechenden Folgen, das PTH zu senken [Goodman 2003, Robinson 2005] und dann langfristig vaskuläre Verkalkungen zu verhindern.

Phosphatbinder

Über Jahre wurden aluminiumhaltige Phosphatbinder mit Erfolg in der Behandlung von niereninsuffizienten Patienten eingesetzt, jedoch mit der gravierenden Nebenwirkung der Aluminiumtoxizität, die sich unter anderem in Form von Knochenveränderungen manifestiert [Locatelli 2002]. Zur Vermeidung

der Aluminiumvergiftung bei Dialysepatienten wurden in den letzten 10 bis 15 Jahren vor allem kalziumhaltige Phosphatbinder eingesetzt. Clarkson et al. beschrieben bereits 1966, dass Kalziumkarbonat bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zu einer positiven Kalziumbilanz sowie einer reduzierten gastrointestinalen Aufnahme von Phosphat führt [Clarkson 1966]. In Kombination mit einer Vitamin D-Therapie steigt das Risiko für eine Hyperkalzämie zusätzlich.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte die Kalziumkarbonat-Tagesdosis unter CaAPD um mehr als das Zweifache gesteigert werden, da sich die Serumkalziumwerte auf einem ausreichend niedrigen Niveau befanden. Auch Angaben in der Literatur weisen auf einen größeren Behandlungsspielraum unter CaAPD mit Kalziumkarbonat hin [Brandi 1998, Buijsen 1996, Johnson 1996, Rotellar 1993, Weinreich 1995].

Die Auswirkungen auf das Serumphosphat unseres Patientenkollektivs waren jedoch weniger deutlich ausgeprägt als aufgrund dieser höheren Kalziumkarbonatdosen zu erwarten gewesen wären, welches auch Hutchison et al. in ihren Untersuchungen feststellten [Hutchison 1992]. Salusky et al. fanden bei 92 % ihrer pädiatrischen Patienten unter kalziumarmer Peritonealdialyse Phasen von vorübergehenden Hyperkalzämien nach Umstellung von aluminiumhaltigen auf kalziumhaltige Phosphatbinder [Salusky 1986]. Niedrigere Angaben wurden von Hercz et al. gemacht; sie fanden bei 36 % ihrer Patienten Hyperkalzämien unter der Therapie mit Kalziumkarbonat [Hercz 1986].

Für einige Patienten scheint jedoch die Senkung der Kalziumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit allein nicht auszureichen, um das Serumkalzium während einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und Vitamin D konstant zu halten. Neue Phosphatbinder, die sowohl aluminium- als auch kalziumfrei sind (zum Beispiel Sevelamer Hydrochlorid) wurden entwickelt. Bisher konnte keine eindeutige Überlegenheit gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern in Bezug auf die Mortalität oder kardiovaskulären Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz gezeigt werden [Jamal 2009, Navaneethan 2009]. In weiteren Studien muss gezeigt werden, wie die Wirkung dieser neuen Medikamente auch auf den Knochenstoffwechsel speziell in Kombination mit nichtkalzämischen Vitamin D-Analoga und bei pädiatrischen Patienten ausfällt.

4.2.3. Wachstum

Verschiedene Ursachen führen bei terminal niereninsuffizienten Kindern zu einer Wachstumsverzögerung, wie beispielsweise inadäquate Ernährung, metabolische Azidose, Anämie, Calcitrioltherapie und renale Osteopathie [Salusky 1999]. Weitere Faktoren sind das Alter bei Beginn der Niereninsuffizienz, die primäre renale Erkrankung [Fine 1997], Hypertension und Veränderungen der Wachstumshormone [Daniel 1996]. Vor allem die Entwicklung einer adynamen Osteopathie kann zu gravierender Wachstumsretardierung führen [Kuizon 1998]. Bei den von uns evaluierten, präpuberalen Patienten zeigte das mittlere Längenwachstum als auch die Wachstumsgeschwindigkeit unter CaAPD eine positivere, wenn auch statistisch nicht signifikante Entwicklung als unter CaKPD. Das Wachstum verbesserte sich bei diesen Kindern trotz eines deutlich verstärkten Hyperparathyreoidismus. Insbesondere bei Betrachtung der jeweils letzten sechs ausgewerteten Behandlungsmonate zeigte sich, dass die Wachstumsgeschwindigkeit in diesem Zeitraum unter kalziumarmer Peritonealdialyselösung deutlich schneller verläuft als unter CaKPD.

Die entscheidenden Wachstumsphasen finden in den ersten zwei Lebensjahren und im pubertären Wachstumsschub statt, so dass in diesen Lebensabschnitten ein supprimiertes Wachstum die größten Auswirkungen auf die Endgröße haben [Fine 1997, Cansick 2007]. Über 50 % der jugendlichen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz wachsen jedoch noch über das Erreichen ihres 18. Lebensjahres hinaus [Andre 2003]. Als wichtige Faktoren zum Erreichen einer möglichst normalen Erwachsenengröße, wird eine möglichst große Körperlänge bei Beginn der Dialysebehandlung genannt, wie auch eine frühe Diagnose der Wachstumsverzögerung mit entsprechender Wachstumshormontherapie [Andre 2003].

Ein letztendlich direkter Zusammenhang der Kalziumkonzentration der Dialyseflüssigkeit und der Wachstumsentwicklung ist aufgrund der geringen Patientenzahl unserer Untersuchung sicher nicht möglich. Da jedoch gerade der renale Minderwuchs bei dialysebedürftigen Kindern eine nicht unbedeutende psychische Belastung darstellt [Mehls 1992], und eine zusätzlich signifikante Korrelation der Endgröße mit der empfundenen Lebensqualität im Erwachsenenalter beschrieben wird [Rosenkranz 2005] sollten alle Möglichkeiten

zur Optimierung des Längenwachstums dieser Patienten ausgeschöpft werden. Der Einsatz von kalziumarmer Dialyselösung führt nach unseren Ergebnissen zu einem verbesserten Wachstum unter Peritonealdialyse, endgültige Aussagen können jedoch nur anhand weiterer, prospektiver Studien erfolgen.

5. Zusammenfassung

Der intensive Einsatz von Calcitriol und Kalziumkarbonat zur Behandlung und Prävention eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Kindern unter Langzeitperitonealdialyse mit einer Kalziumkonzentration von 1,75 mmol/l (CaKPD) führt häufig zu einer Hyperkalzämie mit der Gefahr von Gefäßverkalkungen. Um diese zu vermeiden wurden 1993 kalziumarme Dialyselösungen mit einer Kalziumkonzentration von 1,00 mmol/l (CaAPD) im Kinderdialysezentrum Hamburg-Eppendorf eingeführt.

Die veränderten Verhältnisse im Mineral- und Knochenstoffwechsel von 30 Kindern unter CaAPD (2,9 bis 16,5 Jahre) wurden im Vergleich mit einer Gruppe von elf Patienten unter CaKPD (1,4 bis 16,9 Jahre) retrospektiv erhoben. Zudem evaluierten wir die Daten von acht longitudinal untersuchten Kindern (0,4 bis 14,2 Jahre).

Unter der Therapie mit CaAPD lag das Serumkalzium trotz signifikant höherer Tagesdosen von Kalziumsalzen und leicht höheren Calcitriol Tagesdosen signifikant niedriger als unter CaKPD (2,49 vs. 2,6 mmol/l²) bei nahezu gleichem Serumphosphat. Dementsprechend stieg das Kalzium-Phosphat-Produkt unter CaAPD seltener über den kritischen Wert von 6 mmol² (14,5 vs. 22,8%) und hyperkalzämische Phasen mit einem Kalzium über 2,6 mmol/l (26,9 vs. 44,7%) wurden weniger häufig beobachtet. Die alkalische Phosphatase (AP) sowie das intakte Parathormon (PTH) lagen jedoch unter CaAPD hochsignifikant höher (245 v. 159 U/l, 246 vs. 111 ng/l).

Es zeigte sich eine signifikant inverse Korrelation des PTH mit dem Serumkalzium in der konventionell behandelten Gruppe ($r = -0,68$). Sowohl unter CaAPD als auch unter CaKPD korrelierte das Parathormon mit der alkalischen Phosphatase ($r = 0,29$, $r = 0,36$). Es bestand eine inverse Korrelation der alkalischen Phosphatase mit dem Kalzium unter CaAPD ($r = -0,37$).

In der longitudinal untersuchten Gruppe konnten die Ergebnisse bestätigt werden. Trotz des verstärkten Hyperparathyreoidismus verbesserte sich das Längenwachstum unter CaAPD über 15 Monate leicht von -2,38 auf -2,28 SDS, während es unter konventioneller Therapie zu einem zunehmend schlechteren Wachstum von -2,64 zu -3,23 SDS über dreizehn Monate kam. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit lag im Mittel unter CaAPD mit -2,02 SDS besser als

unter CaKPD mit -4,05 SDS. Insbesondere bei Betrachtung der jeweils letzten sechs Erhebungsmonate entwickelte sich die Wachstumsgeschwindigkeit unter CaAPD deutlich positiver als unter konventioneller Therapie (-0,4 vs. -2,49 SDS). Insgesamt scheint sich die Therapie niereninsuffizienter Kinder mit kalziumarmer Peritonealdialyselösung positiv auf die Kalzium-Phosphat-Homöostase und das Längenwachstum auszuwirken, trotz eines damit einhergehenden verstärkten Hyperparathyreoidismus. Es bedarf weiterer prospektiver, randomisierter Studien, um die langfristigen Folgen dieser veränderten Stoffwechselverhältnisse zu evaluieren.

6.1. Tabellen mit klinischen Daten

Tabelle 15: CaKPD Einzelwerte und Ergebnisse

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCo ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
1	2,28	2,18	4,97	218	218	0,13	0,5	0
1	2,09	1,22	2,55	450	n.u.	0,04	0	2
1	2,53	2,59	6,55	485	n.u.	0,17	1,5	4
1	2,32	1,80	4,18	527	n.u.	0,17	1,5	6
1	2,36	1,69	3,99	668	154	0,25	1,5	8
2	3,13	1,52	4,76	107	n.u.	0,25	0,4	0
2	2,45	1,68	4,12	158	n.u.	0,25	0,4	2
2	2,50	1,91	4,78	127	n.u.	0,25	0,4	4
2	2,35	2,65	6,23	135	n.u.	0,25	0,4	6
2	2,65	2,26	5,99	353	n.u.	0,25	0,4	8
2	2,68	1,87	5,01	139	n.u.	0,25	0,4	10
2	2,75	2,46	6,77	159	n.u.	0,25	0,4	12
2	2,50	2,07	5,18	140	n.u.	0,25	0,4	14
2	2,78	2,04	5,67	123	n.u.	0,25	0,4	16
2	3,00	1,26	3,78	307	n.u.	0,11	0	18
2	2,73	1,97	5,38	405	n.u.	0,13	0	20
2	2,58	2,33	6,01	415	n.u.	0,13	0	22
2	2,76	1,71	4,72	611	n.u.	0,13	1	24
2	2,53	1,58	4,00	472	136	0,13	1	26
2	2,45	1,29	3,16	365	319	0,13	1,5	28
2	2,66	1,13	3,01	1059	n.u.	0,13	2	30
2	2,48	1,17	2,90	696	n.u.	0,13	2	32
2	2,40	1,36	3,26	830	447	0,33	2	34
2	2,58	1,39	3,59	960	n.u.	0,33	2	36
2	2,51	1,14	2,86	836	145	0,33	2	38
3	3,08	2,52	7,76	96	n.u.	0,25	0	0
3	2,28	2,88	6,57	168	n.u.	0,25	0	2
3	2,75	2,68	7,37	217	n.u.	0,25	1,5	4
3	3,08	1,00	3,08	133	n.u.	0,13	1	6
3	2,78	2,07	5,75	172	n.u.	0,13	1	8
3	2,83	2,55	7,22	178	n.u.	0,13	1	10
4	2,53	2,45	6,20	166	n.u.	0	0	0
4	2,88	2,75	7,92	109	n.u.	0	0	2
4	3,35	1,97	6,60	110	n.u.	0	0	4
4	2,60	1,74	4,52	243	n.u.	0	0	6
4	2,33	2,23	5,20	209	n.u.	0	0	8
4	2,38	2,13	5,07	165	n.u.	0	0	10
4	2,28	2,75	6,27	154	n.u.	0	0	12

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
4	2,43	2,75	6,68	140	n.u.	0,25	0	14
4	2,28	2,75	6,27	150	n.u.	0,25	0	16
4	2,33	2,29	5,34	212	n.u.	0,13	0,6	18
4	2,33	1,58	3,68	227	n.u.	0,13	0,6	20
5	2,34	2,11	4,94	n.u.	n.u.	0,25	0	0
5	2,45	1,94	4,75	109	244	0,25	1,5	2
5	2,67	1,90	5,07	150	n.u.	0,25	1,5	4
5	2,74	2,10	5,75	132	200	0,25	1,5	6
5	2,64	2,64	6,97	125	167	0,38	2	8
6	3,00	2,84	8,52	181	31	0,13	0,5	0
6	2,53	2,62	6,63	104	n.u.	0,13	0,5	2
6	2,45	2,49	6,10	152	n.u.	0,13	0,5	4
6	2,68	2,29	6,14	418	n.u.	0,13	0,5	6
6	3,03	1,74	5,27	408	n.u.	0,13	0,5	8
6	2,70	2,26	6,10	382	n.u.	0,13	0,5	10
6	2,55	2,26	5,76	369	n.u.	0,13	1	12
6	2,60	2,16	5,62	427	n.u.	0,25	1,5	14
7	2,74	1,48	4,06	151	37	0,25	3	0
7	3,06	1,40	4,28	156	9	0,25	3	2
7	2,88	1,89	5,44	n.u.	26	0,25	1,5	4
7	2,77	2,53	7,01	119	33	0,25	1,5	6
7	2,54	2,22	5,64	128	71	0,25	1,5	8
7	2,67	2,06	5,50	156	41	0,25	1,5	10
7	2,84	2,24	6,36	137	n.u.	0,25	2	12
7	2,50	1,92	4,80	129	n.u.	0,25	2	14
7	2,59	1,66	4,30	120	n.u.	0,25	2	16
7	2,53	1,64	4,15	86	25	0	4,5	18
8	2,07	2,32	4,80	n.u.	263	0,25	6	0
8	2,36	1,33	3,14	1812	353	0,5	6	2
8	3,09	0,80	2,47	1504	20	0	0	4
8	2,57	2,33	5,99	1082	n.u.	0,5	0	6
8	2,80	1,02	2,86	366	18	0,5	1	8
8	2,91	0,77	2,24	357	32	0,5	3	10
8	2,65	1,40	3,71	222	36	0,5	0	12
8	2,89	1,88	5,43	200	87	0	0	14
9	2,53	1,71	4,33	91	163	0,33	0,8	0
9	2,70	4,17	11,26	113	n.u.	0,33	0,8	2
9	2,55	2,46	6,27	179	167	0,33	1	4
9	2,65	1,94	5,14	223	137	0	0	6
9	2,50	1,49	3,73	254	110	0	0	8
9	2,55	2,29	5,84	312	249	0	0	10
10	2,33	1,26	2,94	387	n.u.	0,25	1,5	0
10	2,35	2,26	5,31	381	n.u.	0,25	1,5	2

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
10	2,38	2,20	5,24	311	n.u.	0,25	1,5	4
10	2,40	1,97	4,73	316	n.u.	0,25	1,5	6
10	2,18	2,07	4,51	340	n.u.	0,25	1,5	8
10	2,25	1,81	4,07	250	n.u.	0,25	1,5	10
10	2,43	2,16	5,25	205	n.u.	0,25	1,5	12
10	2,35	2,23	5,24	234	n.u.	0,25	1,5	14
10	2,33	1,68	3,91	189	n.u.	0,25	1,5	16
10	2,25	1,84	4,14	186	n.u.	0,25	1,5	18
10	2,43	1,97	4,79	213	n.u.	0,33	1,5	20
10	2,18	2,16	4,71	213	n.u.	0,25	1,5	22
10	2,30	1,91	4,39	120	n.u.	0,33	1,5	24
10	2,45	2,20	5,39	134	n.u.	0,33	1,5	26
10	2,00	2,42	4,84	140	n.u.	0,33	1,5	28
10	2,50	2,46	6,15	194	n.u.	0,33	1,5	30
10	2,30	2,46	5,66	117	n.u.	0,5	2	32
10	2,50	2,68	6,70	97	n.u.	0,5	4	34
10	2,43	2,20	5,35	104	n.u.	0,5	4	36
11	2,65	1,68	4,45	73	n.u.	0,25	1,5	0
11	2,75	1,42	3,91	84	n.u.	0,25	1,5	2
11	2,73	1,36	3,71	44	n.u.	0,25	1,5	4
11	2,78	1,55	4,31	61	n.u.	0,25	1,5	6
11	2,83	1,52	4,30	64	n.u.	0,25	1,5	8
11	2,90	1,74	5,05	75	n.u.	0,25	1,5	10
11	2,75	1,87	5,14	64	n.u.	0,25	1,5	12
11	2,98	1,74	5,19	55	n.u.	0,25	1,5	14
11	2,73	1,71	4,67	80	170	0,25	1,5	16
11	2,88	1,65	4,75	89	n.u.	0,25	1,5	18
11	2,95	2,23	6,58	64	126	0,25	1,5	20
11	3,05	1,91	5,83	99	111	0,33	2	22
11	2,98	1,17	3,49	66	60	0,33	2	24
11	2,95	1,57	4,63	78	n.u.	0,33	2	26
11	2,81	1,67	4,69	74	87	0	0	28
11	3,01	1,48	4,45	99	54	0,25	0	30
N	114	114	114	111	35	114	114	114
Median	2,54	1,91	4,84	159	111	0,25	1,00	10
Minimum	2,00	0,77	2,24	44	9	0,00	0,00	0
Maximum	3,35	4,17	11,26	1812	447	0,50	6,00	38
Mittelwert	2,60	1,96	5,09	264	130	0,22	1,21	12,05
SD	0,26	0,52	1,37	283	106	0,12	1,12	9,95

Tabelle 16: CaAPD Einzelwerte und Ergebnisse

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCo ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
1	2,45	1,43	3,5	207	n.u.	0,13	1,5	0
1	2,18	1,52	3,31	141	n.u.	0,13	1,5	2
1	2,13	2,11	4,49	153	n.u.	0,13	1,5	4
1	2,48	1,67	4,14	398	n.u.	0	1,5	6
1	2,06	1,89	3,89	729	n.u.	0	4,5	8
1	2,2	2,3	5,06	558	n.u.	0,13	4,5	10
1	2,61	1,42	3,71	518	n.u.	0,11	4,5	12
1	2,29	1,74	3,98	646	n.u.	0,11	4,5	14
1	2,13	1,82	3,88	563	n.u.	0,38	4,5	16
1	2,17	1,83	3,97	647	n.u.	0,25	4,5	18
1	2,38	1,77	4,21	1066	455	0,25	4,5	20
1	2,08	1,92	3,99	774	672	0,11	4,5	22
1	2,11	1,65	3,48	809	886	0,25	4,5	24
1	2,13	2,17	4,62	886	1044	0,11	4,5	26
1	2,39	2,01	4,8	768	804	0,25	4,5	28
1	2,11	1,63	3,44	812	n.u.	0,25	4,5	30
1	2,35	1,64	3,85	555	n.u.	0,25	4,5	32
1	2,27	1,36	3,09	342	n.u.	0,25	4,5	34
1	2,45	1,36	3,33	458	n.u.	0,25	4,5	36
1	2,25	1,1	2,48	517	99	0,5	0,5	38
1	2,02	2,33	4,71	358	116	0,5	0,5	40
1	2,05	3,1	6,36	347	n.u.	0,5	1,5	42
1	2,78	1,67	4,64	261	n.u.	0,5	1,5	44
1	2,79	1,7	4,74	196	n.u.	0,5	1	46
1	2,75	2,33	6,41	160	n.u.	0,5	1	48
1	2,77	2,23	6,18	253	72	0,5	1	50
1	2,69	2,69	7,24	198	n.u.	0,5	1	52
2	2,36	1,86	4,39	1426	n.u.	0,4	0	0
2	2,32	1,08	2,51	1114	384	0,4	0	2
2	2,51	1,29	3,24	1441	431	0,4	0	4
2	2,34	1,65	3,86	1248	1373	0,5	0	6
2	2,45	1,19	2,92	1142	764	0,5	0	8
2	3,11	1,11	3,45	808	63	0,5	0	10
2	2,54	1,45	3,68	450	29	0,5	0	12
2	2,66	2,55	6,78	467	301	0	1	14
2	2,55	2,93	7,47	403	879	0	1	16
2	2,77	1,28	3,55	774	157	0,25	1	18
2	2,48	1,87	4,64	894	149	0,25	1	20
2	2,33	1,78	4,15	512	n.u.	0,25	1	22
2	2,52	2,18	5,49	358	81	0,25	1	24

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCo ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
3	2,48	1,75	4,34	333	n.u.	0,13	3	0
3	2,7	1,66	4,48	331	47	0,13	1,5	2
3	2,47	1,7	4,2	354	n.u.	0,13	1,5	4
3	2,18	1,98	4,32	386	n.u.	0,13	1,5	6
3	2,6	1,4	3,64	657	161	0,13	3	8
3	2,37	1,47	3,48	649	n.u.	0,13	3	10
3	2,16	1,67	3,61	573	290	0,13	3	12
3	2,1	1,87	3,93	783	774	0,13	3	14
3	2,23	1,49	3,32	990	575	0,25	3	16
3	2,07	1,56	3,23	881	592	0,25	3	18
3	2,08	1,83	3,81	872	n.u.	0,25	3	20
3	2,33	1,06	2,47	836	n.u.	0,25	3	22
3	2,41	1,17	2,82	772	n.u.	0,25	3	24
3	2,51	1,84	4,62	839	n.u.	0,25	3	26
3	2,55	1,45	3,7	481	n.u.	0,25	3	28
3	2,28	1,68	3,83	656	157	0,25	3	30
4	2,48	1,61	3,99	n.u.	n.u.	0	2	0
4	2,54	1,54	3,91	200	390	0,25	3	2
4	2,26	1,74	3,93	423	209	0,25	3	4
5	2,72	2,64	7,18	214	n.u.	0,13	1,5	0
5	2,52	1,61	4,06	306	n.u.	0,13	1,5	2
5	2,58	1,5	3,87	400	88	0,13	1,5	4
6	2,06	1,64	3,37	1011	79	0,25	1,5	0
6	2,86	1,91	5,46	325	n.u.	0,25	1,5	2
6	2,36	1,94	4,58	273	405	0	2,5	4
6	2,43	2,72	6,61	439	573	0,25	2,5	6
6	2,34	2,49	5,83	265	393	0,25	1,5	8
7	2,5	2,6	6,5	159	261	0,11	1,5	0
7	3,21	1,96	6,29	221	54	0	3	2
7	2,88	1,94	5,59	206	n.u.	0,25	6	4
7	2,69	1,75	4,71	247	211	0	6	6
8	2,2	1,86	4,09	169	n.u.	0,38	1	0
8	2,16	2,52	5,44	194	56	0,21	3	2
8	2,36	1,64	3,87	184	55	0,21	3	4
8	2,53	1,42	3,59	124	5	0,21	3	6
8	2,73	2,14	5,84	148	n.u.	0,21	1,5	8
8	2,43	1,87	4,54	118	n.u.	0,13	1,5	10
8	3,02	1,77	5,35	285	28	0	2,5	12
8	2,86	1,84	5,26	211	12	0	1,5	14
8	2,49	1,45	3,61	154	17	0	1,5	16
8	2,56	1,92	4,92	222	33	0,13	1,5	18
9	3,01	1,75	5,27	110	504	0,25	1,5	0
9	2,68	2,38	6,38	105	341	0,13	3	2

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
9	2,59	2,36	6,11	158	486	0	4,5	4
9	2,66	3,8	10,11	168	864	0	4,5	6
9	2,58	3,18	8,2	259	894	0,13	3	8
10	2,72	1,34	3,64	215	n.u.	0,5	1	0
10	2,66	1,7	4,52	186	n.u.	0,5	1,5	2
10	2,33	2,23	5,2	223	69	0,5	1,5	4
10	2,04	1,96	4	155	115	0,5	0	6
10	2,03	1,8	3,65	232	273	0,13	0	8
10	2,06	2,15	4,43	315	n.u.	0,13	1,5	10
10	2,15	2,17	4,67	347	n.u.	0,13	1,5	12
10	2,11	2,31	4,87	376	n.u.	0,38	1,5	14
11	2,31	3,13	7,23	n.u.	1210	0,5	2,3	0
11	2,64	1,8	4,75	551	219	0,5	3	2
11	3,11	1,72	5,35	310	27	0,5	2,3	4
11	2,86	2,51	7,18	259	n.u.	0,38	1,5	6
11	2,59	1,98	5,13	310	246	0,38	1,5	8
11	2,45	1,92	4,7	469	271	0	1,5	10
11	2,74	1,97	5,4	331	n.u.	0,38	1,5	12
11	2,61	1,72	4,49	275	105	0,38	1,5	14
12	2,19	2,68	5,87	225	n.u.	0	1,5	0
12	2,44	1,72	4,2	300	217	0	3	2
13	2,31	1,77	4,09	418	165	0,33	3	0
13	2,31	2,07	4,78	610	n.u.	0,33	3	2
13	2,49	2,49	6,2	556	315	0,33	3	4
13	2,58	2,18	5,62	864	253	0,33	4	6
14	3,04	1,01	3,07	230	22	0,13	3	0
14	2,63	2,9	7,63	348	n.u.	0	0,8	2
14	2,6	1,88	4,89	314	n.u.	0	1,5	4
14	2,62	2,17	5,69	573	201	0	0	6
14	2,45	2,46	6,03	492	n.u.	0	0	8
14	2,39	2,48	5,93	603	820	0	3	10
14	2,52	2,05	5,17	539	389	0,25	3	12
14	2,58	1,71	4,41	n.u.	n.u.	0,25	3	14
14	2,63	1,98	5,21	366	n.u.	0	3	16
15	2,18	1,16	2,53	176	68	0	4,5	0
15	2,61	1,66	4,33	154	41	0	1,5	2
15	3,18	1,72	5,47	155	n.u.	0,25	1,5	4
15	3,33	1,73	5,76	208	24	0,13	1,5	6
15	2,91	1,82	5,3	250	39	0,13	1,5	8
15	2,95	1,68	4,96	163	n.u.	0,13	1,5	10
15	2,96	1,4	4,14	204	37	0,13	1,5	12
15	2,56	1,48	3,79	169	n.u.	0,13	1,5	14
15	2,98	1,76	5,24	228	41	0,13	3	16

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCo ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
15	3,01	1,45	4,36	191	40	0,13	3	18
15	2,42	1,87	4,53	166	45	0	3	20
15	2,48	1,84	4,56	230	64	0,13	1,5	22
15	2,43	1,98	4,81	221	148	0,07	1,5	24
15	2,45	1,73	4,24	265	127	0,07	1,5	26
15	2,38	2,11	5,02	197	115	0,07	1,5	28
16	2,43	2,1	5,1	118	n.u.	0	2,3	0
16	2,74	1,64	4,49	163	n.u.	0	4,5	2
16	2,61	1,63	4,25	195	n.u.	0	1,5	4
17	2,55	2,61	6,66	278	n.u.	0,11	3	0
17	2,06	1,73	3,56	335	129	0,11	3	2
17	2,17	1,89	4,1	681	n.u.	0,11	3	4
17	2,09	1,85	3,87	614	n.u.	0,33	3	6
17	2,26	2,13	4,81	573	19	0	3,8	8
17	2,37	1,6	3,79	539	n.u.	0,33	3,8	10
18	1,68	2,77	4,65	557	506	0,75	4,5	0
18	2,09	1,92	4,01	789	336	0,25	4,5	2
18	2,11	1,76	3,71	903	550	0,25	4,5	4
18	1,91	1,65	3,15	953	495	0,25	1,5	6
18	1,73	1,78	3,08	926	787	0,21	4,5	8
18	2	1,89	3,78	1022	n.u.	0,21	4,5	10
19	2,12	2,23	4,73	391	150	1	2,4	0
19	2,4	2,81	6,74	334	43	0	1	2
20	2,61	2,3	6	332	n.u.	0	3	0
20	2,4	2,41	5,78	279	467	0	4,5	2
20	2,67	1,75	4,67	365	220	0,21	4,5	4
20	2,49	2,1	5,23	602	389	0,25	6	6
20	2,54	1,55	3,94	714	n.u.	0,25	3	8
20	2,51	2,24	5,62	995	994	0,25	3	10
20	2,47	1,06	2,62	691	n.u.	0,25	3	12
20	2,58	2,26	5,83	610	n.u.	0,25	3	14
20	2,53	1,79	4,53	419	474	0,25	3	16
20	2,7	1,88	5,08	509	181	0,25	3	18
21	2,63	1,79	4,71	242	295	0	0	0
21	2,49	1,85	4,55	278	246	0	0	2
22	2,64	2,28	6,02	223	228	0,13	3	0
22	2,14	1,97	4,22	347	697	0,13	4,5	2
22	2,44	1,7	4,15	414	n.u.	0,13	4,5	4
22	2,32	1,72	3,99	516	949	0,25	4,5	6
23	2,21	1,55	3,43	372	55	0,5	1,5	0
23	2,36	1,35	3,19	329	n.u.	0,5	1,5	2
23	2,42	1,69	4,09	364	205	0,5	1,5	4
23	2,36	1,93	4,55	270	n.u.	0,5	1,5	6
24	2,54	1,27	3,23	120	247	0,25	1,5	0

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCo ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
24	2,63	1,59	4,18	169	291	0,25	1,5	2
24	2,72	1,69	4,6	267	560	0,25	1,5	4
24	2,5	1,13	2,83	316	687	0,25	1,5	6
24	2,7	1,55	4,19	422	n.u.	0,25	1,5	8
24	2,52	1,57	3,96	497	1275	0,25	1,5	10
24	2,59	1,29	3,34	484	1075	0,25	1,5	12
24	2,53	1,4	3,54	506	1261	0,75	1,5	14
25	2,23	1,85	4,13	173	23	0	3	0
25	2,48	1,45	3,6	323	25	0,5	3	2
25	2,35	1,73	4,07	466	n.u.	0,5	3	4
26	2,56	1,29	3,3	98	13	1	2	0
26	2,42	1,7	4,11	129	n.u.	0	2	2
26	2,9	2,11	6,12	99	18	1	1,5	4
26	2,38	2,01	4,78	57	57	0	2	6
26	2,42	1,74	4,21	87	51	0,25	2	8
26	2,89	1,43	4,13	91	165	0,25	2	10
26	2,51	1,74	4,37	80	35	0,25	0	12
26	2,45	1,53	3,75	74	37	0,25	0	14
27	2,1	2	4,2	127	149	0,25	1,5	0
27	2,32	2,02	4,69	110	45	0,25	1,5	2
27	2,31	2,02	4,67	114	75	0,25	1,5	4
27	2,2	1,89	4,16	n.u.	n.u.	0	1,5	6
27	2,25	2,25	5,06	107	115	0	1,5	8
27	2,4	1,83	4,39	167	n.u.	0,13	1,5	10
27	2,12	2,09	4,43	151	199	0,13	1,5	12
28	2,64	1,72	4,54	153	604	0,25	3	0
28	2,7	2,11	5,7	103	624	0,25	3	2
28	2,67	1,88	5,02	89	414	0	2,5	4
28	2,81	1,52	4,27	103	325	0,25	6	6
28	2,59	1,78	4,61	79	331	0,25	6	8
28	2,67	1,6	4,27	91	274	0,25	6	10
28	2,53	2,45	6,2	120	n.u.	0	16	12
28	2,8	1,92	5,38	103	143	0	16	14
28	2,75	1,61	4,43	110	n.u.	0,38	16	16
28	3,36	1,39	4,67	106	n.u.	0	6	18
28	2,8	2,51	7,03	107	526	0	6	20
28	2,77	1,52	4,21	98	405	0,25	12	22
28	2,71	1,92	5,2	125	664	0,25	4	24
28	2,45	2,34	5,73	137	n.u.	0,25	4	26
28	2,63	2,27	5,97	149	437	0,13	2	28
28	2,39	2,13	5,09	157	460	0,5	6	30
28	2,58	2,05	5,29	163	800	0,5	6	32
28	2,53	2,35	5,95	214	655	0,5	6	34
28	2,64	2,46	6,49	241	982	0,25	6	36

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
28	2,73	1,91	5,21	257	821	0,25	6	38
28	2,57	2,45	6,3	217	1662	0	4	40
28	2,74	2,45	6,71	277	1068	0	6	42
28	2,58	2,41	6,22	301	n.u.	0	8	44
28	2,6	2,57	6,68	300	n.u.	0	6	46
28	2,45	2,18	5,34	338	1071	0	6	48
28	2,7	2,52	6,8	266	904	0,5	6	50
28	2,53	2,91	7,36	264	1055	0,5	6	52
28	2,6	2,42	6,29	292	1741	0,5	6	54
28	2,59	1,92	4,97	407	n.u.	0,25	6	56
28	2,5	2,08	5,2	425	994	0,25	6	58
28	2,76	1,56	4,31	352	1695	0,25	6	60
28	2,5	2,01	5,03	420	n.u.	0	1	62
29	2,5	1,89	4,73	102	47	0,13	4,5	0
29	2,55	1,88	4,79	172	n.u.	0,13	4,5	2
29	2,28	2,05	4,67	173	125	0,13	4,5	4
29	2,66	2,5	6,65	197	169	0,13	3	6
29	2,44	1,69	4,12	263	177	0	3	8
29	2,4	2,48	5,95	262	n.u.	0,33	3	10
29	2,32	2,19	5,08	249	n.u.	0,33	3	12
29	2,4	2,56	6,14	256	527	0,33	3	14
29	1,99	2,61	5,19	295	n.u.	0	4	16
29	2,3	2,13	4,9	272	n.u.	0,13	5	18
29	2,48	2,01	4,98	275	471	0,13	5	20
29	2,47	2,4	5,93	224	n.u.	0,13	5	22
29	2,49	2,58	6,42	186	n.u.	0,13	5	24
29	2,47	2,58	6,37	160	339	0,13	5	26
30	2,4	1,74	4,18	140	104	0,5	3	0
30	3,2	1,3	4,16	115	n.u.	0,5	3	2
30	2,85	1,34	3,82	119	104	0,5	3	4
30	2,61	2,27	5,92	175	140	0,5	1,5	6
30	2,14	1,39	2,97	159	n.u.	0,5	1,5	8
30	2,58	1,03	2,66	196	12	0,5	1,5	10
30	2,51	1,19	2,99	196	n.u.	0,5	1	12
30	2,41	1,42	3,42	257	7	0,5	1	14
30	2,31	1,23	2,84	207	n.u.	0,5	0	16
N	249	249	249	245	155	249	249	249
Median	2,49	1,85	4,55	275	246	0,25	3	8
Minimum	1,68	1,01	2,47	57	5	0	0	0
Maximum	3,36	3,8	10,11	1441	1741	1	16	62
Mittelwert	2,49	1,9	4,72	369	377	0,23	2,93	13,00
SD	0,27	0,44	1,17	266	382	0,19	2,28	13,68

Tabelle 17: CaKPD Einzelwerte und Ergebnisse (Longitudinalvergleich)

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
1	2,52	2,17	5,47	521	n.u.	0	1,3	0
1	2,51	2,42	6,07	600	n.u.	0	1,3	2
2	2,15	2,06	4,43	n.u.	272	0,75	3	0
2	2,32	1,29	2,99	364	51	0,75	3	2
2	2,55	1,53	3,9	154	33	0,25	3	4
2	2,43	1,98	4,81	159	51	0,25	3	6
2	2,37	2,96	7,02	197	n.u.	0,25	3	8
2	2,26	2,92	6,6	261	516	0,25	3	10
2	2,55	3,34	8,52	391	n.u.	0	3	12
3	2,45	2,35	5,76	498	n.u.	0,5	1,5	0
3	2,73	1,41	3,85	465	n.u.	0,5	1,5	2
3	2,68	2,1	5,63	419	18	0,25	1,5	4
3	2,87	2,68	7,69	392	11	0,25	3	6
3	2,43	2,13	5,18	446	37	0,25	1,5	8
3	2,45	2,21	5,41	410	n.u.	0,5	1,5	10
4	2,36	1,8	4,25	243	202	0,25	1,5	0
4	2,24	1,56	3,49	214	n.u.	0,25	1,5	2
4	2,75	1,68	4,62	230	n.u.	0,25	1	4
4	2,54	2,19	5,56	244	29	0,25	1	6
5	2,47	1,88	4,64	369	466	0	3	0
5	2,4	2,19	5,26	332	n.u.	0	3	2
5	2,5	2,19	5,48	281	126	0,13	3	4
5	2,76	1,97	5,44	285	135	0,13	3	6
5	2,47	2,64	6,52	265	175	0,13	3	8
5	2,81	1,92	5,4	224	126	0,13	3	10
5	2,68	1,97	5,28	203	108	0,13	3	12
5	3,01	1,76	5,3	227	n.u.	0	4,5	14
6	2,35	2,36	5,55	304	465	0,25	1,5	0
6	2,19	2,88	6,31	535	788	0,5	1,5	2
6	2,28	2,36	5,38	691	774	0,25	1	4
6	2,58	1,5	3,87	672	635	0	3	6
6	2,81	1,58	4,44	350	133	0	3	8
6	2,6	1,96	5,1	167	175	0,25	3	10
6	2,82	1,79	5,05	241	193	0,25	1	12
6	2,89	2,22	6,42	207	212	0,25	1	14
6	2,69	1,48	3,98	211	146	0,13	1	16
6	2,76	1,43	3,95	360	180	0,13	1	18
6	2,72	1,75	4,76	266	127	0,13	1	20
6	2,88	1,28	3,69	232	n.u.	0,13	1	22
6	2,8	1,6	4,48	371	83	0,13	1	24

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
6	2,6	2,44	6,34	282	111	0,25	1	26
6	2,56	2,38	6,09	251	122	0,25	3	28
6	2,51	1,94	4,87	267	89	0,25	3	30
6	2,74	1,73	4,74	293	76	0,25	3	32
6	2,31	1,73	4	168	91	0,25	3	34
6	2,67	1,81	4,83	226	n.u.	0,25	3	36
6	2,65	2,17	5,75	230	n.u.	0,25	3	38
6	2,67	1,99	5,31	219	n.u.	0,25	3	40
6	2,62	2,19	5,74	190	n.u.	0,25	3	42
6	2,66	1,9	5,05	198	n.u.	0,25	3	44
6	3,11	1,61	5,01	156	n.u.	0,13	2	46
7	2,62	1,63	4,27	489	n.u.	0,25	2,3	0
7	2,96	0,78	2,31	664	n.u.	0,25	1,5	2
7	2,7	1,44	3,89	305	n.u.	0,25	1,5	4
7	2,87	2,05	5,88	306	n.u.	0,25	1,5	6
7	2,8	1,44	4,03	192	n.u.	0	1,5	8
8	2,35	1,6	3,76	359	57	0,25	4,5	0
8	2,42	1,85	4,48	545	93	0,25	4,5	2
8	2,2	1,93	4,25	434	163	0,25	0	4
8	2,57	1,26	3,24	614	30	0,25	1,5	6
N	60	60	60	59	37	60	60	60
Median	2,58	1,93	4,98	282	126	0,25	2	7
Minimum	2,15	0,78	1,68	154	11	0	0	0
Maximum	3,11	3,39	10,39	691	788	0,75	4,5	46
Mittelwert	2,59	1,96	5,02	329	192	0,22	2,22	12,1
SD	0,22	0,52	1,12	489	202	0,16	1,03	12,95

Tabelle 18: CaAPD Einzelwerte und Ergebnisse (Longitudinalvergleich)

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
1	2,46	1,5	3,69	603	33	0,04	1,3	0
1	2,5	2,58	6,45	859	708	0,04	2	2
1	2,46	2,25	5,54	1126	1673	0,21	2	4
1	2,43	2,16	5,25	1000	2366	0,21	2	6
1	2,65	2,07	5,49	1242	1281	0,21	2	8
1	2,65	1,79	4,74	856	307	0,32	2	10
1	2,7	1,14	3,08	616	n.u.	0,32	0	12
1	2,64	2,2	5,81	572	n.u.	0,32	0,1	14
1	2,94	1,84	5,41	288	n.u.	0,11	0,1	16
1	2,42	0,97	2,35	525	21	0	0	18
1	2,35	2,14	5,03	76	289	0	0	20
1	3,23	1,23	3,97	824	144	0	0,3	22
1	2,88	1,36	3,92	815	137	0,25	0,1	24
2	2,28	2,05	4,67	473	711	0	12	0
2	2,53	1,87	4,73	378	132	0,13	1,5	2
3	2,86	1,46	4,18	396	n.u.	0	0	0
3	2,54	1,87	4,75	407	n.u.	0	1,5	2
3	2,76	1,24	3,42	463	n.u.	0,13	1,5	4
3	2,6	2,03	5,28	420	n.u.	0,13	1,5	6
3	2,76	1,42	3,92	491	n.u.	0,13	1,5	8
3	2,72	1,96	5,33	392	n.u.	0	1,5	10
3	2,66	1,4	3,72	527	27	0,25	1,5	12
3	2,99	1,64	4,9	420	n.u.	0,25	1,5	14
3	2,32	2	4,64	417	n.u.	0,25	0,5	16
3	2,4	1,96	4,7	561	n.u.	0,25	0,5	18
3	2,55	1,74	4,44	504	n.u.	0,11	0,5	20
3	2,42	1,67	4,04	439	n.u.	0,11	0,5	22
3	2,6	1,72	4,47	669	n.u.	0,25	1,5	24
3	2,05	1,78	3,65	828	n.u.	0,25	1,5	26
3	2,1	2,17	4,56	647	n.u.	0,25	3	28
3	2,3	2,08	4,78	1297	n.u.	0,25	3	30
3	2,67	2,04	5,45	1015	n.u.	0,25	3	32
3	2,28	2,05	4,67	1010	n.u.	0,25	3	34
3	2,2	1,21	2,66	954	n.u.	0,5	3	36
4	2,67	2,04	5,45	168	41	0,25	1,5	0
4	2,51	1,62	4,07	132	33	0,25	1	2
4	2,35	1,5	3,53	115	n.u.	0,25	1	4
4	2,71	2,12	5,75	174	10	0,25	1	6
4	2,47	1,86	4,59	154	29	0,25	1	8
4	2,58	1,68	4,33	178	22	0,25	1	10

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
4	2,41	1,55	3,74	n.u.	n.u.	0,13	1,5	12
4	2,57	1,81	4,65	212	58	0,13	1,5	14
4	2,36	1,42	3,35	217	n.u.	0,13	1,5	16
4	2,27	1,64	3,72	216	n.u.	0,13	1,5	18
4	2,17	1,89	4,1	162	n.u.	0,13	1,5	20
4	2,44	2,23	5,44	260	173	0,13	1	22
4	2,39	1,75	4,18	342	132	0,13	1	24
4	2,41	1,84	4,43	341	118	0,13	1	26
4	2,14	1,82	3,89	341	n.u.	0,13	1	28
4	2,29	1,93	4,42	360	n.u.	0,13	1	30
4	2,19	2,45	5,37	126	83	0,25	2	32
4	2,28	1,94	4,42	132	n.u.	0,25	2	34
4	2,22	2,05	4,55	137	n.u.	0,25	2	36
4	2,07	2,67	5,53	118	149	0,25	3,5	38
4	2,44	2,16	5,27	110	104	0	6	40
4	2,33	2,31	5,38	100	n.u.	0,25	6	42
4	2,01	4,29	8,62	135	82	0,25	6	44
4	2,35	2,11	4,96	82	n.u.	0,13	2,1	46
4	2,32	2,08	4,83	75	n.u.	0	3	48
4	2,35	1,92	4,51	108	175	0	2,1	50
5	2,83	1,91	5,41	230	132	0	4,5	0
5	2,17	3,41	7,4	235	234	0	4,5	2
5	2,9	1,93	5,6	295	234	0	4,5	4
5	2,81	2,27	6,38	297	69	0	6	6
5	2,96	1,98	5,86	357	n.u.	0	6	8
5	3,03	1,9	5,76	340	n.u.	0	6	10
5	2,56	1,62	4,15	217	n.u.	0,25	8	12
5	2,59	1,97	5,1	310	n.u.	0,25	8	14
5	3,57	1,44	5,14	363	n.u.	0,25	4,5	16
5	2,73	2,06	5,62	444	n.u.	0	4,5	18
5	2,58	2,03	5,24	517	n.u.	0	2,4	20
5	2,71	2,3	6,23	505	n.u.	0	2,4	22
5	2,66	2,38	6,33	575	n.u.	0,25	2,4	24
5	2,45	2,24	5,49	635	n.u.	0,25	2,4	26
6	2,76	1,49	4,11	199	n.u.	0,13	2	0
6	2,89	1,89	5,46	193	n.u.	0,13	2	2
6	2,72	1,59	4,32	150	54	0,13	2	4
6	2,85	1,61	4,59	171	n.u.	0	1	6
7	2,85	1,97	5,61	276	n.u.	0	1,5	0
7	2,6	1,55	4,03	230	n.u.	0,04	1,5	2
7	2,54	1,8	4,57	267	n.u.	0,04	1,5	4
7	2,58	1,74	4,49	325	n.u.	0,07	2	6
7	2,52	2,28	5,75	306	n.u.	0,07	2	8

Patient	Kalzium	Phosphat	Ca x P	AP	PTH	Cacitriol	CaCO ₃	Intervall
Nummer	mmol/l	mmol/l	(mmol/l) ²	U/l	ng/l	µg/d	g/d	Monate
7	2,7	1,89	5,1	221	n.u.	0,11	1,5	10
7	2,65	1,77	4,69	214	n.u.	0,11	1,5	12
7	2,72	2,23	6,07	230	n.u.	0,07	1	14
7	3,11	1,24	3,86	221	n.u.	0,07	1	16
7	3,33	1,8	5,99	245	n.u.	0,13	2	18
7	2,8	1,79	5,01	336	n.u.	0,13	2	20
7	3	1,47	4,41	707	n.u.	0,13	2	22
7	2,74	2,2	6,03	276	n.u.	0,07	1	24
7	2,63	2,04	5,37	378	n.u.	0	1,5	26
7	2,53	2,41	6,1	443	n.u.	0,13	1	28
7	2,57	2,31	5,94	388	n.u.	0	3	30
7	2,5	2,16	5,4	404	n.u.	0,13	3	32
7	2,96	1,53	4,53	412	n.u.	0,13	3	34
7	2,75	2,25	6,19	409	n.u.	0,13	3	36
7	2,56	2,24	5,73	364	n.u.	0,13	3	38
8	2,57	1,64	4,21	677	131	0,25	1	0
8	2,33	1,59	3,7	424	105	0,25	1	2
8	2,14	1,2	2,57	709	114	0,25	1	4
8	2,33	1,62	3,77	441	106	0,25	0	6
8	2,05	1,58	3,24	612	269	0,25	0	8
8	2,12	2,32	4,92	838	n.u.	0,34	3	10
8	1,99	1,09	2,17	1156	647	0,14	4,5	12
8	2,02	1	2,02	1390	734	0,57	4,5	14
8	1,98	1,02	2,02	1602	696	0,57	4,5	16
8	2,2	1,21	2,66	1625	745	0,57	6	18
8	1,7	1,72	2,92	702	n.u.	0,33	6	20
8	1,39	1,63	2,27	1304	n.u.	1	1	22
8	1,77	1,24	2,19	1058	n.u.	1,5	1	24
8	1,86	1,92	3,57	1093	n.u.	1,5	1	26
N	111	111	111	110	39	111	111	111
Median	2,53	1,87	4,73	378	132	0,13	1,5	16
Minimum	1,39	0,97	1,35	75	10	0	0	0
Maximum	3,57	4,29	15,32	1625	2366	1,5	12	50
Mittelwert	2,51	1,86	4,66	478	329	0,19	2,29	17,02
SD	0,34	0,46	1,14	347	489	0,23	1,98	12,45

Tabelle 19: Wachstumsdaten unter CaKPD

Patient	Geschlecht	Länge Beginn (cm)	Alter Beginn (Jahre)	SDS Beginn	Beobachtungs- zeit (Monate)	Länge Ende (cm)	SDS Ende
1	w	127,0	8,6	-1,75	8	128,0	-1,55
2	m	115,2	9,9	-4,44	10	117,1	-4,53
3	w	102,1	6,4	-3,43	13	104,9	-4,30
4	m	74,3	1,4	-0,62	8	77,0	-4,26
5	m	151,0	13,6	-0,88	14	156,2	-1,03

Tabelle 20: Wachstumsdaten unter CaAPD

Patient	Geschlecht	Länge Beginn (cm)	Alter Beginn (Jahre)	SDS Beginn	Beobachtungs- zeit (Monate)	Länge Ende (cm)	SDS Ende
1	w	90,0	4,6	-3,54	7	92,2	-4,39
2	m	159,1	13,6	0,12	6	163,0	0,60
3	w	112,8	5,4	-1,11	18	119,1	-1,22
4	m	123,9	10,0	-2,97	6	125,0	-2,78
5	m	95,0	2,9	-0,97	52	124,2	-2,24
6	m	128,0	9,2	-1,55	19	135,1	-1,72
7	m	99,1	5,1	-3,33	6	102,9	-2,36
8	m	95,6	3,8	-2,33	6	100,0	-1,33
9	w	142,8	10,8	-0,70	10	147,1	0,00
10	w	123,9	11,8	-4,35	8	126,0	-4,04

6.2. Abkürzungsverzeichnis

AP	alkalische Phosphatase
CaAPD	kalziumarme Peritonealdialyse
CaKPD	Peritonealdialyse mit konventioneller Kalziumkonzentration
E	Einheit
KMT	Knochenmarktransplantation
KO	Körperoberfläche
Ca x P	Kalzium-Phosphat-Produkt
m	männlich
min	Minute
ml	Milliliter
N	Anzahl
ns	nicht signifikant
n.u.	nicht untersucht
p	statistischer Fehler
p.o.	per os
PTH	intaktes Parathormon
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
TNi	terminale Niereninsuffizienz
w	weiblich

7. Literaturverzeichnis

- 1) Andre JL, Bourquard R, Guillemin F et al.: Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol* 18:685-691, 2003.
- 2) Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K et al.: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 33:287-293, 1999.
- 3) Avila-Diaz M, Matos M, Garcia-Lopez E et al.: Serum markers of low-turnover bone disease in Mexican children with chronic kidney disease undergoing dialysis. *Perit Dial Int* 26:78-84, 2006.
- 4) Bayazit AK, Cengiz N, Anarat R et al.: Peritoneal clearance of biochemical markers of bone turnover in children with end stage renal failure on peritoneal dialysis. *Turk J Pediatr* 48:140-142, 2006.
- 5) Behnke B: Die alkalische Knochenphosphatase bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. Med. Dissertation, Universität Hamburg, 1998.
- 6) Bender FH, Bernardini J, Piraino B: Calcium mass transfer with dialysate containing 2.5 and 3.5 mmol/L calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 20:367-371, 1992.
- 7) Bilge I, Sadikoglu B, Emre S et al.: Brain calcification due to secondary hyperparathyroidism in a child with chronic renal failure. *Turk J Pediatr* 47:287-290, 2005.
- 8) Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004.
- 9) Brandi L, Nielsen PK, Bro S et al.: Long-term effect of intermittent oral alphacalcidol, calcium carbonate and low-calcium dialysis (1.25 mmol/l) on

secondary hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Int Med* 244:121-131, 1998.

- 10) Brandt I, Reinken L: Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn-Dortmund. *Klin Pädiatr* 200:451-456, 1988.
- 11) Briese S, Wiesner S, Will JC et al.: Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal-disease - impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant* 21:1906-1914, 2006.
- 12) Bro S, Brandi L, Olgaard K: High-normal calcium (1.35 mmol/l) dialysate in patients on CAPD: efficient and safe long-term control of plasma calcium, phosphate, and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 11:1568-1591, 1996.
- 13) Brown AJ, Koch MJ, Coyne DW: Oral Feeding Acutely Down-Regulates Serum PTH in Hemodialysis Patients. *Nephrol Clin Pract* 103:106-113, 2006.
- 14) Buijsen CG, Struijk DG, Huijgen HJ et al.: Can low-calcium peritoneal dialysis solution safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 16:497-504, 1996.
- 15) Cansick J, Waller S, Ridout D et al.: Growth and PTH in prepubertal children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol* 22:1349-1354, 2007.
- 16) Chavers BM, Li S, Collins AJ et al.: Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 62:648-653, 2002.
- 17) Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I et al.: Coronary artery calcification in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 21:1426-1433, 2006.

- 18) Clarkson EM, McDonald SJ, de Wardner HE: The effect of a high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 30:425-438, 1966.
- 19) Cunningham J, Beer J, Coldwell RD et al.: Dialysate calcium reduction in CAPD patients treated with calcium carbonate and alfacalcidol. *Nephrol Dial Transplant* 7: 63-68, 1992.
- 20) Daniel K: Klinische Prüfung von rekombinantem humanem Erythropoietin zur Behandlung der renalen Anämie bei Kindern mit präterminaler Niereninsuffizienz. Med. Dissertation Universität Hamburg, 1996.
- 21) Delling G, Werner M, Amling M: Pathomorphologie der renalen Osteopathie und der Strukturverlust der Spongiosa bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 24:363-367, 1995.
- 22) Delmez JA: Calcitriol and secondary hyperparathyroidism in CAPD patients. *Perit Dial Int* 13:95-97, 1993.
- 23) Drüecke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11:1141-1152, 2000.
- 24) Drüecke TB: Neue pathogenetische Aspekte des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischem Nierenversagen. *Spektrum der Nephrologie*, Nr. 1/2001, Spektrum Verlag Krahn e.K.
- 25) Duncan R, Cochran T, Bhalla C et al.: Low calcium dialysate and hyperparathyroidism. *Perit Dial Int* 16:499-502, 1996.
- 26) Felsenfeld AJ: Considerations for the treatment of secondary parathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8:993-1004, 1997.
- 27) Fine RN: Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *Nephron* 76:125-129, 1997.

- 28) Frazao J, Coburn JW: Symptomatic hypercalcemia in a diabetic patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: value of bone biopsy in the diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 26:831-835, 1995.
- 29) Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2004/2005. QuaSi-Niere gGmbH, Berlin, 2005.
- 30) Gao P, Schmidt-Gayk H, Dittrich K et al.: Immunochemoluminometric assay with two monoclonal antibodies against the N-terminal sequence of human parathyroid hormone. *Clin Chim Acta* 245:39-59, 1996.
- 31) Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR et al.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperthyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994.
- 32) Goodman WG: Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18:2-8, 2003.
- 33) Groothoff J, Gruppen M, de Groot E et al.: Cardiovascular disease as a late complication of end-stage renal disease in children. *Perit Dial Int* 25:123-126, 2005.
- 34) Hamdy NA, Boletis J, Charlesworth JA et al.: Low calcium dialysate increases the tolerance to vitamin D in peritoneal dialysis. In: La Greca G, Olivares J, Feriani M et al. (eds): *CAPD – A decade of experience. Contrib Nephrol* 89:190-198, 1991.
- 35) Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MR et al.: Effect of alfacalcidol on natural course of renal disease in mild to moderate renal failure. *Brit Med J* 310:358-363, 1995.

- 36) Haris A, Sherrard DJ, Hercz G: Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 70:931-937, 2006.
- 37) Hercz G, Kraut JA, Andress DA et al.: Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 12:314-319, 1986.
- 38) Hsu C: Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 29:641-649, 1997.
- 39) Hutchison AJ, Freemont AJ, Boulton HF et al.: Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD. A method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 7:1219-1225, 1992.
- 40) Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF et al.: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44:1071-1077, 1993.
- 41) Hutchison AJ, Were AJ, Boulton HF et al.: Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminaemia in CAPD-improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations. *Nephron* 72: 52-58, 1996.
- 42) Iwasaki Y, Yamoto H, Nii-Kono T et al.: Uremic toxin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 24 :172-175, 2006.
- 43) Jamal SA, Fitchett D, Lok CE et al.: The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 24:3168-3174, 2009.

- 44) Jehle DR, Keller F, Jehle PM: Pathophysiologie und Therapie der renalen Osteopathie: Neuer Wein in neuen Schläuchen. Osteologie Forum, Thieme Verlag 3:19-33, 1997.
- 45) Jehle PM: Renale Osteopathie, Stuttgart :Thieme Verlag, 2001.
- 46) Johnson DW, Rigby RJ, McIntyre HD et al.: A randomized trial comparing 1.25 mmol/l calcium dialysate to 1.75 mmol/l calcium dialysate in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 11:88-93, 1996.
- 47) Kifor O, Moore FD Jr, Wang P et al.: Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 81:1598-1606, 1996.
- 48) Klaus G, Watson A, Edefonti A et al.: Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. Pediatr Nephrol 21:151-159, 2006.
- 49) Kuhlmann U: Nephrologie: Pathophysiologie- Klinik- Praxis, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 3.Auflage, 1998.
- 50) Kuizon BD, Goodman WG, Jüppner H et al.: Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. Kidney Int 53: 205-211, 1998.
- 51) Langub MC, Monier-Faugere MC, Wang G et al.: Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effect of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure. Endocrinology 144:1135-1138, 2003.
- 52) Lilien MR, Groothoff JW: Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. Nat Rev Nephrol 5:229-235, 2009.
- 53) Locatelli F, Cannata-Andía JB, Drüeke TB: Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with

emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 17:723-731, 2002.

54) Lukas RC: On a late form of rickets, associated with albuminuria; rickets of adolescents. *Lancet* i:993-994, 1883.

55) Malluche HH, Faugere MC, Smith AJ et al.: Aluminium intoxication of bone in renal failure: fact or fiction? *Kidney Int*, 29:70-73, 1986.

56) Malluche HH, Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 42:62-67, 1992.

57) Malluche HH, Mawad H: Beurteilung und Behandlung von Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 29:159-170, 2000.

58) Malluche HH, Monier-Faugere MC: Renal osteodystrophy: what's in a name? Presentation of a clinically useful new model to interpret bone histologic findings. *Clin Nephrol* 65:235-242, 2006.

59) Martis L, Serkes KD, Nolph KD: Calcium carbonate as phosphate binder- Is there a need to adjust peritoneal dialysate calcium concentrations for patients using CaCO₃? *Perit Dial Int* 9:325-328, 1989.

60) Mehls O, Schäfer F, Tönshoff B: Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Kabi-Pharmacia*, 1992.

61) Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC et al.: Benefits and harms of phosphate binders in CKD : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 24:619-637, 2009.

- 62) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:1-202, 2003.
- 63) Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA et al.: Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 141:191-197, 2002.
- 64) Platt C, Inward C, McGraw M et al.: Middle-term use of Cinacalcet in paediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* Okt 17, 2009 (Epub ahead of print).
- 65) Piraino B, Perlmutter JA, Holley JL et al.: The use of dialysate containing 2.5 mEq/l calcium in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 12:75-76, 1992.
- 66) Piraino B: A review of clinical trials with 2.5 mEq/l calcium dialysate. *Perit Dial Int* 13:464-466, 1993.
- 67) Piscitelli J, Cabansag MR, Silverstein DM: Correlation among markers of renal osteodystrophy in pediatric hemodialysis patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:879-86, 1999.
- 68) Portale AA, Halloran BP et al.: Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83:1494-1499, 1989.
- 69) Querfeld U: The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Ped Nephrol* 19:478-84, 2004.
- 70) Reinken L, van Oost G: Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. *Klin Pädiatr* 204:129-133, 1992.
- 71) Ritz E: The clinical management of hyperphosphatemia. *J Nephrol* 18:221-228, 2005.

- 72) Robinson DM, Scott LJ: Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. *Drugs* 65:559-567, 2005.
- 73) Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J et al.: Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 20:1288-1294, 2005.
- 74) Rotellar C, Kinsel V, Goggins M et al.: Does low-calcium dialysate accelerate secondary hyperparathyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 13:471-472, 1993.
- 75) Salusky IB, Coburn JW, Foley J et al.: Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminium levels after discontinuation of aluminium-containing gels in children receiving dialysis. *J Pediatr* 108:767-770, 1986.
- 76) Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W et al.: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45: 2253-258, 1994.
- 77) Salusky IB, Holloway M, Kuizon BD: Peritoneal dialysis in children: issues for the 21st century. *Perit Dial Int* 19:484-488, 1999.
- 78) Sanchez CP, Salusky IB: The renal bone disease in children treated with dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 3:14-23, 1996.
- 79) Sanchez CP: Secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure: pathogenesis and treatment. *Paediatr Drugs* 5:763-776, 2003.
- 80) Schärer K, Mehls O: Chronische Niereninsuffizienz in: Schärer K, Mehls O (Hrsg.): *Pädiatrische Nephrologie*, Springer Verlag, 2002.
- 81) Sela-Brown A, Silver J, Brewer G et al.: Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that

- determines parathyroid hormone mRNA stability. *J Biol Chem* 275:7427-7429, 2000.
- 82) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y et al.: Parathyroid hormone: goal values to prevent symptomatic renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 5:888, 1994.
- 83) Sieniawska M, Roszkowska-Blaim M, Wojciechowska B: The influence of dialysate calcium concentration on the PTH level in children undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 16: 567-569, 1996.
- 84) Silver J, Sela SB et al.: Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 6:321-326, 1997.
- 85) Silver J, Klev R et al.: Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 14:626-628, 2000.
- 86) Silverstein DM, Kher KK, Moudgil A et al.: Cinacalcet is efficacious in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 23:1817-1822, 2008
- 87) Slatopolsky E, Finch J, Denda M et al.: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97:2534-2540, 1996.
- 88) Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 56: 14-19, 1999.
- 89) Slatopolsky E, Finch J, Clay P et al.: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 58:753-761, 2000.
- 90) Thomas L: Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft, 5. Auflage, 1998.
- 91) Tomson C: Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron* 93:124-30, 2003.

- 92) Waller SC, Ridout D, Cantor T et al. : Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 67:2338-2345, 2005.
- 93) Waller S, Ridout D, Rees L : Bone mineral density in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 22:121-127, 2007.
- 94) Weinreich T, Rambašek M, Ritz E: Is control of secondary hyperparathyroidism optimal with the currently used calcium concentration in the CAPD fluids? *Nephrol Dial Transplant* 6:843-845, 1991.
- 95) Weinreich T, Colombi A, Echterhof HH et al.: Transperitoneal calcium mass transfer using dialysate with low calcium concentration (1.0 mM). *Perit Dial Transplant* 13:467-470, 1993.
- 96) Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E et al.: Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 25: 452-460, 1995.
- 97) Weinreich T, Ritz E, Passlick-Deetjen J: Long-term dialysis with low-calcium solutions (1.0 mmol/l) in CAPD - effects on bone mineral metabolism. *Perit Dial Int* 16:260-268, 1996.
- 98) Ziolkowska H, Paniczyk-Tomaszewska M, Debinski A: Bone biopsy results and serum bone turnover parameters in uremic children. *Acta paediatrica* 89:666-671, 2000.
- 99) Ziolkowska H: Minimizing bone abnormality in children with renal failure. *Paediatr Drugs* 8:205-222, 2006.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. D.E. Müller-Wiefel für die Überlassung des Themas, für die Betreuung während der Studie und die Möglichkeit, die Ergebnisse vorstellen zu können.

Weiterhin gebührt mein Dank den Mitarbeitern der Abteilung für pädiatrische Nephrologie, die mir bei Fragen hilfreich zur Seite standen.

Schließlich möchte ich meiner ganzen Familie danken, die mein Studium und auch diese Arbeit möglich gemacht und unterstützt haben.

Curriculum vitae

Personalien

<i>Name</i>	Gesche Katrin Grabs
<i>Geburtstag</i>	13. August 1975
<i>Geburtsort</i>	Köln
<i>Familienstand</i>	verheiratet, 2 Kinder
<i>Nationalität</i>	Deutsch

Schulausbildung

<i>1982-1986</i>	Grundschule, Hamburg-Eidelstedt,
<i>1986-1992</i>	Gymnasium, Hamburg-Eidelstedt
<i>1992-1993</i>	High School Southlake, Texas, USA
<i>1993-1995</i>	Gymnasium, Hamburg-Eidelstedt

Studium

<i>Okt. 1995</i>	Studiumsbeginn der Humanmedizin (Universität Hamburg)
<i>Sept. 1997</i>	Ärztliche Vorprüfung
<i>Aug. 1998</i>	1. Teil der ärztlichen Prüfung
<i>März 2001</i>	2. Teil der ärztlichen Prüfung
<i>2001 / 2002</i>	Praktisches Jahr
<i>Mai 2002</i>	3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

Okt. 2002-April 2004 Ärztin im Praktikum, Kinderartpraxis Dres. med Zinke und Kaiser, Hamburg

Jan 2007- April 2008 und ab Juli 09
Assistenzärztin, Kinderartpraxis Dres. med. Zinke und Kaiser, Hamburg (ab Jan 2008: Dres. med. Kaiser und Marineße)

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.