

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
der Medizinischen Einrichtungen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. B. Grabensee

**Zur klinischen Relevanz von
Nebenschilddrüsenfunktionsuntersuchungen bei Hämodialyse-Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sylke Lehmann

2002

**Zur klinischen Relevanz von
Nebenschilddrüsenfunktionsuntersuchungen
bei Hämodialyse-Patienten**

Für meine Eltern

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Grabensee
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Schulte

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Für die hervorragende Betreuung und die wertvollen Anregungen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit danke ich herzlich Herrn Professor Dr. med. B. Grabensee, Herrn Dr. med. S. Degenhardt und Frau Dr. med. Adina Voiculescu.

Meiner Familie und Oliver Schäfer danke ich für ihre Geduld und Zuversicht.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie sowie bei Dr. med. Dipl. Ing. A. Sudau für die Durchsicht des Manuskripts.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Grundlagen des Calcium-Parathormon-Calcitriolregelkreises	9
1.1.A	Parathormon	9
1.1.B	Calcitriol	10
1.1.C	Calcitonin	11
1.2	Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei beginnender Niereninsuffizienz	12
1.2.A	Phosphatretention	12
1.2.B	Hypocalcämie	13
1.2.C	Störungen der Calcitriol-Biosynthese	13
1.3	Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz	15
1.4	Allgemeine Kriterien für eine Parathyreoidektomie	17
1.5	Funktionszustandsbestimmung der Nebenschilddrüsen	19
1.6	Aufgabenstellung und Ziel	21
2.	Material und Methoden	22
2.1	Patienten	22
2.2	Laborchemische Bestimmungen	24
2.3	Untersuchungsdurchführung	25
2.4	Untersuchungsmethoden	27
2.5	Datenanalyse und Statistik	28
3.	Ergebnisse	30
3.1	Ergebnisse der angewendeten Stimulations- und Suppressionstests	30
3.2	Basalwerte für ionisiertes Calcium und Parathormon	31
3.3	Minimale Calcium/Parathormon -Koordinaten	33
3.4	Maximale Parathormon/Calcium-Koordinaten	34
3.5	Setpoint nach graphischer Darstellung	36
3.6	Setpoint nach mathematischer Darstellung	37
3.7	Klinische Ergebnisse	41
3.7.A	Anzahl der Parathyreoidektomien	42
3.7.B	Indikation zur Parathyreoidektomie anhand verschiedener Werte	43

4.	Diskussion	46
4.1	Nebenschilddrüsen -Suppression und -Stimulation	47
4.2	Setpointbestimmung	48
4.3	Der Setpoint als Indikationshilfe	50
4.4	Einfluss von Störgrößen	52
4.5	Schluss	52
5.	Literatur	54
6.	Anhang	65
	Zusammenfassung	66
	Lebenslauf	67
	Verzeichnis der Abkürzungen	69

1. Einleitung

Calcium (Ca.) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Zellfunktionen. Die Calciumhomöostase unterliegt dabei einer besonders feinen Regulation (113), (114). Den Ca. - Haushalt steuern die Hormone Parathormon (PTH), Calcitriol (Vitamin - D – Hormon, Vitamin 1,25 (OH)₂D₃, 1, 25-(OH) Cholecalciferol, Calciferol) und Calcitonin.

Parathormon wird in den vier Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen, Glandulae parathyreoideae) gebildet. Die Parathormonsynthese und -Abgabe werden durch die Konzentration des ionisierten Calciums im Serum geregelt. Das Ziel ist das Entstehen einer Normocalcämie, da diese allen zellulären Vorgängen optimale Bedingungen garantiert. PTH- und Calciumspiegel sind negativ korreliert: Je weiter der Calciumspiegel im Blut abfällt, desto mehr PTH wird ausgeschieden, während eine Hypercalcämie graduell zur Unterdrückung der PTH-Sekretion führt (115). Calcitonin wird in den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse gebildet und durch die Höhe des Serumcalciumspiegels gesteuert. An der Synthese von Calcitriol sind mehrere Organe beteiligt. In der Niere entsteht die eigentlich wirksame Substanz das 1,25 - (OH) - Cholecalciferol (Calcitriol) (112).

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere hämodialysepflichtige Patienten, entwickeln durch die herabgesetzte Nierenfunktion einen sekundären, renalen Hyperparathyreoidismus. Durch die verminderte oder fehlende Fähigkeit Calcitriol zu synthetisieren entsteht eine Regulationsstörung zwischen Calcium im Serum und Parathormon. Zusätzliche Faktoren zur Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind die Dauer der Hämodialyse, das weibliche Geschlecht (Menopause), niedriges Calciumdialysat, die Parathormon - Resistenz des Knochens, die verminderte PTH-Suppression durch Calcitriol, die Calcitriol-Resistenz der Nebenschilddrüsenzellen (NSD) und Gen- Mutation des Calcium-sensing-receptor der NSD (15). Ohne ausreichende Calcitriol-Substitution entwickeln die Patienten unter den Bedingungen von Hypocalcämie, Calcitriolmangel und Hyperphosphatämie eine ungebremste Nebenschilddrüsen-Hyperplasie (47), (53).

Die Therapie des beginnenden renalen Hyperparathyreoidismus (rHPT) besteht aus einer oralen oder intravenösen Calcitriolbehandlung und einer Calcium-Substitution zum Erreichen der Normocalcämie (25), (30), (119), (120). Eng mit dem Calcium-Haushalt ist der Phosphat-Haushalt verbunden. Zur Senkung des Phosphatspiegels im Blut wird eine Diät (Vermeidung von Milch und Milchprodukten) durchgeführt und Phosphatbinder verabreicht (59). Im fortgeschrittenen Stadium des rHPT ist der Parathormonspiegel durch die Substitutionstherapie nicht mehr zu beeinflussen (8), dies führt zu schweren

Veränderungen in der Mineralhomöostase und im Knochenstoffwechsel (95), (97). Die Folgen sind manifeste klinische Symptome wie Knochen- und Muskelschmerzen, ein Syndrom mit schmerzhaften Hautulzerationen in Verbindung mit Kalzifikationen der subcutanen Arteriolen, metastasierende Gewebeverkalkungen und pathologische Frakturen durch renale Osteopathie (7), (61), (95).

Bei einer Störung des endokrinen Regelkreises, in dem PTH, Calcitriol und ionisiertes Calcium miteinander verknüpft sind, kommt es im Rahmen des rHPT zu einer nodulären Hyperplasie der NSD. Als Komplikation kann sich eine ungebremste Nebenschilddrüsen-Hyperplasie mit fehlender Reversibilität entwickeln (122). Die sich entwickelnde, ungebremste Nebenschilddrüsen-Hyperplasie, die sich refraktär gegen eine langandauernde Calcitriol-Puls-Therapie zeigt, kann nur durch eine subtotale oder totale operative Entfernung der NSD behandelt werden. Die subtotale Operation wird der totalen bevorzugt, da dadurch ein Hypoparathyreoidismus vermieden wird (121). Bei der totalen Parathyreoidektomie erfolgt eine Autotransplantation von Nebenschilddrüsen-gewebe in den für Rezidiveingriffe gut zugänglichen Unterarm (118).

Bei Vorliegen von klinischen Symptomen und sehr hohem PTH-Spiegel, ist eine Diagnostik der Nebenschilddrüsen durchzuführen, um das Vorhandensein einer nodulären Hyperplasie einzuschätzen. Von den bildgebenden Verfahren ist die Ultraschalluntersuchung der NSD am einfachsten durchführbar. Zeigt sich dort eine Vergrößerung der Epithelkörperchen auf 1cm Durchmesser, ist dies ein Hinweis auf eine noduläre Hyperplasie und auf autonomes Wachstum (121). Sensivität, Spezifität und Nutzen weiterer verschiedener bildgebender Techniken, wie MRT oder Technecium-99 m-Szintigraphie werden kontrovers diskutiert (122), (125).

Ein weiteres wichtiges, nicht bildgebendes diagnostisches Kriterium zur Einschätzung des rHPT ist die Setpoint-Bestimmung, der die Calciumempfindlichkeit der NSD kennzeichnet. Unter Setpoint versteht man die Konzentration an ionisiertem Calcium, bei der die PTH-Sekretionsrate halbmaximal supprimiert ist (4). Veränderungen der PTH-Sekretion können durch Verstellung der Calciumempfindlichkeit der NSD und durch Änderung der verfügbaren Zahl an NSD-Zellen bedingt sein (13), (86).

Der Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Parathyreoidektomie ist ein wichtiger und prognostisch bedeutsamer Schritt in der Therapie des rHPT bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (116), (117).

1.1 Grundlagen des Calcium-Parathormon-Calcitriolregelkreises

Das klassische Kontrollsignal für die Nebenschilddrüsen ist der Blut-Calcium-Spiegel. Der Calcium-Stoffwechsel wird beim Menschen hauptsächlich durch die Interaktion von Parathormon (35), (36), biologisch wirksamen Calcitriol (37), (38) und Calcitonin (17) gesteuert.

Wird dieser Regelkreis durch Calcitriolmangel gestört, kommt es zu einer reaktiven Steigerung der Parathormon-Sekretion (16).

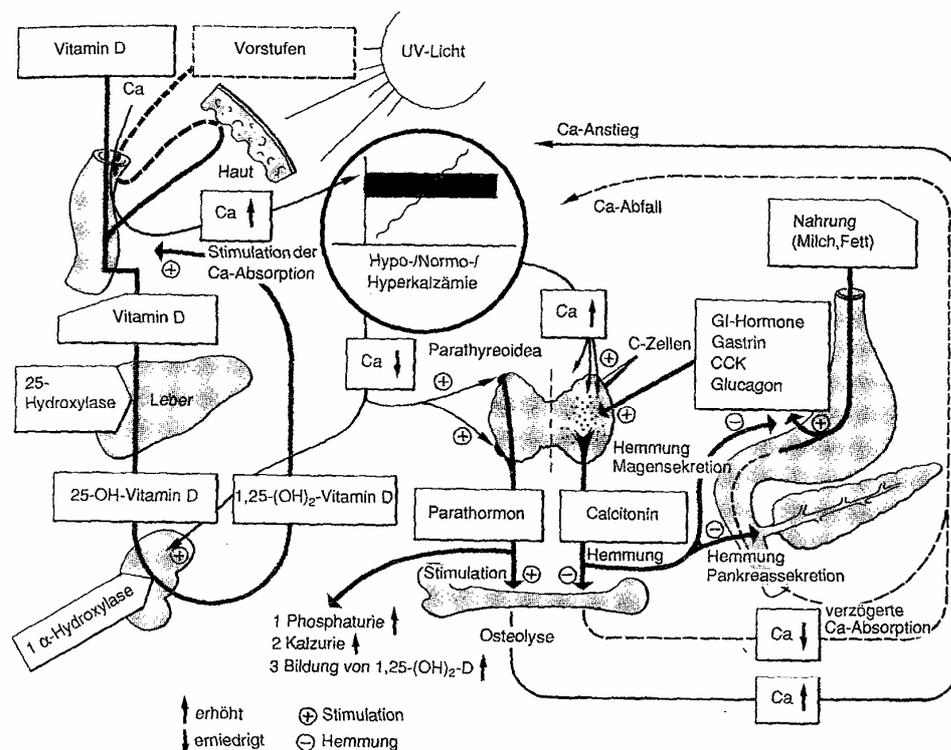


Abb. 1): Schema der Calciumhomöostase mit der Steuerung und den Angriffspunkten Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D) und Calcitonin (137).

1.1.A Parathormon

Parathormon, ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, wird in den Nebenschilddrüsen aus dem Prä-Pro-Parathormon gebildet. Daraus bildet sich nach Abspalten der Präsequenz das Pro-Parathormon. Nach Abspalten der Pro-Sequenz entsteht das reife Parathormon (110). Die Hormonsyntheserate pro Zelle ist bereits unter Basalbedingungen maximal. Das synthetisierte Hormon

wird, in Abhängigkeit vom Calciumspiegel, nur zum Teil in das Blut sezerniert. Die PTH-Freisetzung besteht aus verschiedenen Regulationsmechanismen. Erstens aus der PTH-Sekretion, also Freisetzung von präformiertem Parathormon aus Sekretgranula. Zweitens der PTH-Synthese, Transkription und Translation des PTH-Gens (6), (91) und drittens der Regulation über die Anzahl der PTH-sezernierenden Zellen, d.h. die Nebenschilddrüsengröße (10), (38). Der Abbau des nicht sezernierten PTHs erfolgt intrazellulär durch Peptidasen.

Parathormon bewirkt eine gesteigerte Phosphatausscheidung, in dem es die tubuläre Phosphatreabsorption hemmt. Die Calciumresorption in den Nierentubuli wird erhöht und induziert die Bildung der 1- α -Hydroxylase in den proximalen Nierentubuli zur Bildung des Calcitriols (96). Darüber hinaus werden am Knochen wirksam verschiedene Abläufe durch PTH stimuliert : Es findet sich eine osteoklastäre Wirkung durch Stimulation der Osteoklastendifferenzierung, mit dadurch gesteigerter Osteoklastenzahl und deren vermehrte Produktion von Säuren, Kollagenasen, Enzymen und Hyaluronsäure und insgesamt eine Steigerung des Knochenumsatzes. Weiter zeigt sich eine osteozytäre Wirkung durch Stimulation der in tieferen Knochenschichten gelegenen Osteozyten mit daraus folgender Calciummobilisation aus dem Knochen und eine Stimulierung der oberflächlich gelegenen Osteozyten, deren Aufgabe die Regulation des Calciumaustritts aus dem Knochen ist (95).

1.1.B Calcitriol

Die beiden wichtigsten Vertreter der Gruppe der Calciferole (Vitamin D) sind Vitamin D2 (Ergocalciferol) und Vitamin D3 (Cholecalciferol). Das Vitamin D2 leitet sich vom Provitamin Ergosterol ab, das nur in Pflanzen synthetisiert wird. Das Vitamin D3 leitet sich vom Provitamin 7-Dehydrocholesterin ab, das bei Tieren und Menschen aus Cholesterin durch Ultraviolettbestrahlung in der Haut synthetisiert werden kann. Daher hat das Vitamin D3 für den Menschen die größere Bedeutung (89).

Vitamin D2 und D3 verhalten sich in ihrem Metabolismus gleichartig. Vitamin D gelangt nach seiner Absorption im Darm über den Blutweg in die Leber. In der Leber wird es durch das Enzym, 25-Hydroxylase in den ersten Metaboliten, das 25-Hydroxy-cholecalciferol (Calcidiol) umgewandelt. Calcidiol gelangt als Prohormon über das Blut in die Niere. Dort entsteht unter dem Einfluß des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase der nachfolgende Metabolit, das 1-alpha-25 Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol). Calcitriol wurde, da es in Abhängigkeit vom Bedarf des Organismus gebildet wird, der Status eines Hormons zuerkannt. Daher nennt man diesen Metaboliten auch Vitamin-D-Hormon.

Calcitriol bewirkt eine Steigerung der intestinalen Calcium-Absorption, hat eine komplexe Wirkung auf den Knochenstoffwechsel (Förderung der Calcium-

Freisetzung, Begünstigung der Knochenmineralisation), beeinflusst die Differenzierung verschiedener Gewebe und hat eine kontrollierende Wirkung auf die Parathormonsekretion (49). Im Tiermodell hemmt Calcitriol die Proliferation der Glandulae parathyreoideae bei akut induzierter Urämie (92). Die Wirkung von Calcitriol wird über ein spezifisches nukleäres Rezeptorprotein vermittelt, dieser Rezeptor entspricht einem typischen Steroidhormonrezeptor. Der parathyreoidale Vitamin-D-Rezeptor VDR-Calcitriol Komplex vermittelt durch Bindung an Vitamin D-responsive elements (VDREs) upstream der 5'-Region die Regression der PTH-Gentranskription. Im Calcitriolmangel ist die VDR-Dichte in den Nebenschilddrüsen verringert (92).

Dies beruht auf einer verminderten Transkription des VDR-Gens und auf einem erhöhten Katabolismus von VDR in Abwesenheit seines Liganden (93), (50).

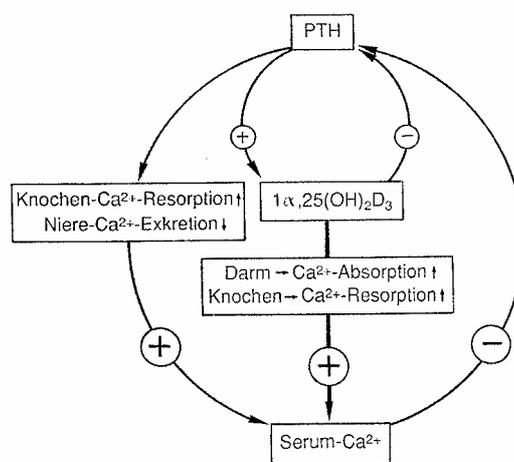


Abb. 2): Wechselwirkungen zwischen PTH und Calcitriol (1,25(OH)2D3) in der Regulation des Calciumstoffwechsels. “+“fördernde Wirkung; “-“hemmende Wirkung (137).

1.1.C Calcitonin

Calcitonin, auch Thyreocalcitonin genannt, wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Dieses Hormon, ein Polypeptid, besteht aus 32 Aminosäuren. Bei Hypercalcämie wird es in das Blut sezerniert, gelangt so an den Knochen und hemmt dort die Osteolyse. Calcitonin wird nicht nur durch eine Hypercalcämie stimuliert, sondern auch durch gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Cholezystokinin und Glucagon. Calcitonin hemmt die Osteolyse am Knochen durch Hemmung der Osteoklasten. Darüber hinaus wirkt es auch auf intestinale Organe: Calcitonin hemmt die Magensaftsekretion, die Sekretion der Pankreasenzyme, die Insulinsekretion und die Magenentleerung (138).

1.2 Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei beginnender Niereninsuffizienz

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entsteht während der verschiedenen Phasen der Niereninsuffizienz. Bei beginnender Niereninsuffizienz, mit einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 60-80 ml/min, sind erhöhte Parathormonwerte messbar, die zu Veränderungen an verschiedenen Zielorganen führen (94). Am Knochen zeigt sich, wie beschrieben, eine Steigerung des Knochenumsatzes sowie eine Calciummobilisation aus dem Knochen (95). An den Nieren wird die Wirkung durch eine erhöhte fraktionelle Cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP)-Ausscheidung belegt (126). Das cAMP wird unter Einwirkung des Enzyms Adenylatcyclase aus Adenosintriphosphat (ATP) gebildet. Es dient innerhalb der Zelle als sogenannter second-messenger, in dem es Enzymsysteme modifiziert (Hemmung oder Aktivierung) oder auch die Membranpermeabilität beeinflusst. Das cAMP wird durch das Enzym Phosphodiesterase sehr schnell wieder zu AMP hydrolysiert.

Bei **beginnender Niereninsuffizienz** tragen unterschiedliche Faktoren zur Entstehung eines renalen sekundären Hyperparathyreoidismus bei. Einen entscheidenden Einfluss haben die Phosphatretenion, die Hypocalcämie und Störungen der Calcitriol-Biosynthese.

1.2.A Phosphatretenion

Eine frühe Annahme zur Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus, die sogenannte "Trade off"-Hypothese besagt, daß es auf Grund gestörter renaler Phosphatausscheidung vorübergehend zu einem Anstieg des Serumphosphates kommt (96). Durch Überschreiten des Calcium-Phosphat-Löslichkeitsproduktes soll es nach dieser Hypothese zur Erniedrigung der Konzentration des ionisierten Calciums und damit zur reaktiven Steigerung der Parathormon-Sekretion kommen.

Die "Trade off"-Hypothese mußte auf Grund neuerer Befunde aufgegeben werden. Diese zeigten, daß sich bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz weder basal, noch postprandial ein überhöhter Serumphosphatspiegel fand, jedoch besteht bei Patienten mit beginnendem Nierenversagen eine Tendenz zur Hypophosphatämie (1), (3), (94). Nach oraler Phosphatbelastung ist der Anstieg des Serumphosphates bei beginnender Niereninsuffizienz nicht stärker ausgeprägt als im Normalzustand, so dass eine vergleichbare Fähigkeit zur Phosphatexkretion angenommen werden kann (97). Auf Grund dessen erscheint es nicht plausibel, dass eine Erhöhung des Phosphates im Extrazellulärraum eine entscheidende Rolle in der Entstehung des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus spielt.

1.2.B Hypocalcämie

Bei beginnender Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) besteht die Tendenz zur Erniedrigung des ionisierten Calciums (98). Eine Hypocalcämie ist jedoch nicht bei allen Patienten im Nüchternzustand nachweisbar (94). Portale et al. untersuchten 1984 die Möglichkeit, ob eine intermittierende Hypocalcämie nach oraler Phosphatbelastung bei Mahlzeiten mit nachfolgender Induktion einer vermehrten Parathormon (PTH) –Sekretion auftritt (99). Es zeigte sich in den nachfolgenden Messungen von Calcium, Phosphat und PTH trotz durchgängiger Erhöhung des immunreaktiven PTH keine hypocalcämischen Episoden. Eine Hypocalcämie konnte somit als Stimulus ausgeschlossen werden und ist kein obligater Faktor des renalen sHPT. Lopez-Hilker zeigten 1986 im Tierexperiment an nephrektomierten Hunden, daß ein sHPT auch dann auftritt, wenn durch hohe diätetische Calciumzufuhr die ionisierten Calciumspiegel über den Normbereich angehoben werden. Eine Hypocalcämie als auslösender Stimulus kann ausgeschlossen werden, somit ist der erniedrigte Calcitriolspiegel ursächlich verantwortlich für die Entstehung eines renalen sHPT (100).

1.2.C Störungen der Calcitriol-Biosynthese

Calcitriol hemmt die Funktion der NSD, d.h. bei Absinken des Calcitriol-Spiegels, führt dies zu einer vermehrten Produktion von Parathormon (34), (54), (67). Slatopolsky fand 1978 bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz die Calcitriol-Werte im Normbereich (101). Dies zeigt, daß die Varianz der Calcitriol-Werte beim Nierengesunden sehr groß ist. Darüber hinaus liefern Calcitriol-Serumspiegel unter Basalbedingungen nur bedingt Informationen über den Funktionszustand des Regelkreises und das Ansprechen auf stimulierende und supprimierende Reize (58), (55).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß Calcitriol im Median bei einer GFR von 60-80 ml/min bereits geringfügig erniedrigt bzw. bei gleichzeitiger Erhöhung des PTH-Serumspiegels unter dem Normbereich liegen (94), (102). Bei beginnender Niereninsuffizienz ist die Verminderung der Nephronenzahl, d.h. der Calcitriol-Synthese-Ort, noch nicht die Ursache der Reduktion der Calcitriol-Biosynthese. Ursächlich hierfür scheint vielmehr die Verminderung der 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität. Die 1-alpha-Hydroxylase ist abhängig von der Phosphaterhöhung in einem kritisch subzellulärem Kompartiment in den proximalen Tubuluszellen (5).

Diätetische Phosphatrestriction führt bei Patienten mit beginnender Niereninsuffizienz und normalem oder erniedrigtem Serumphosphat zu einem deutlichem Abfall des zirkulierenden PTHs, wobei gleichzeitig ein erhöhter Calcitriol-Spiegel beobachtet werden kann, der die Rückkopplungshemmung der

NSD verstärkt und die PTH-Sekretion supprimiert (99), (98). Untersuchungen der Calcitriol-Biosynthese zeigten, daß bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz sich auf Grund einer verminderten 25(OH)D₃-1-alpha-Hydroxylase auch die intestinale Calciumabsorption reduziert (103), (11). Bei Untersuchungen mit Patienten mit einer GFR von 60-80 ml/min fand sich eine verminderte Calciumausscheidung im Urin, obwohl der Calcitriol-Wert im Normbereich lag. Den Probanden mit beginnender Niereninsuffizienz wurde 1µg Calcitriol/d verabreicht. Es zeigte sich, daß ein geringerer Anstieg der Calciumausscheidung erfolgte als bei Nierengesunden (109).

Bei beginnender Niereninsuffizienz ist die calcurische Antwort auf Calcitriol abgeschwächt, da Calcitriol durch direkte Suppression auf die Nebenschilddrüsen wirkt. Slatopolsky et al. zeigten 1984, daß bei Hämodialyse-Patienten eine intravenöse Gabe von Calcitriol zu einem Abfall von PTH führte, noch bevor Änderungen des ionisierten Calciums nachweisbar waren (6).

Störungen der Calcitriol-Biosynthese mit relativem oder absolutem Mangel sind bereits bei **beginnender Niereninsuffizienz** nachweisbar. Einerseits führt die verminderte Nephronenzahl zu einem Sinken der Calcitriol-Produktion, andererseits führt die Phosphatretention in einem hypothetischen kritischen subzellulärem Kompartiment in den proximalen Tubuluszellen zu einer verminderten Synthese (5).

Die Hypersekretion von PTH ist auf eine Entthemmung der Nebenschilddrüsen durch teilweisen Verlust des negativen Rückkopplungssignal "Calcitriol" zurückzuführen (130), (131).

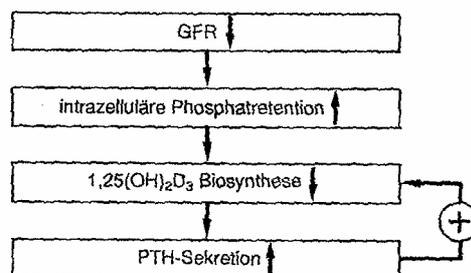


Abb. 3): Schematische Darstellung zur Pathogenese des renalen sHPT bei beginnender Niereninsuffizienz (137).

1.3 Pathophysiologie des sHPT bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz

Die Parathormon-Hypersekretion verstärkt sich mit zunehmender Dauer und Schwere des Nierenversagens. Zu dieser treten weitere Mechanismen zur Aufrechterhaltung des renalen sHPT hinzu.

Mit zunehmender Niereninsuffizienz kommt es zu einer schwerwiegenden Störung des hormonellen Regelkreises, welche zu Störung der Homöostase des Calciumstoffwechsels und somit zur PTH-Hypersekretion, also zum renalen sekundären Hyperparathyreoidismus führen (26), (60), (127), (127).

Bei beginnender Niereninsuffizienz kann die renale Gesamtclearance für Phosphat noch im Normbereich liegen. Bei einer GFR < 30 ml/min, kommt es zur Hyperphosphatämie (98). Diese verstärkt die Hypocalcämie, da einerseits die Calcitriol-Synthese gehemmt und andererseits die NSD direkt zur Sekretion von PTH stimuliert wird. Zusätzlich folgt durch die geminderte Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase eine verminderte gastrointestinale Calciumrückresorption. Da bei den meisten Hämodialyse-Patienten trotz Normocalcämie ein Fortschreiten des renalen sekundären Hyperparathyreoidismus zu beobachten ist, kann die Stimulation der NSD nicht durch alleinige Hypocalcämie erklärt werden (104), (105). Unterschiedliche Mechanismen werden als Faktoren beschrieben:

Tabelle 1: Mechanismen der NSD-Proliferation

Mechanismen der NSD-Proliferation
-Hyperphosphatämie -Erniedrigte Calciumempfindlichkeit der NSD -Größenzunahme der NSD -Partielle Resistenz des Knochens gegenüber der calciummobilisierenden PTH-Wirkung -Direkte PTH-Suppression durch Calcitriol -Gestörte PTH-Kinetik -Calcitriol-Resistenz der NSD-Zellen -Änderung durch Genmutation des Ca-sensing-receptor der NSD

Die Hyperphosphatämie stimuliert die NSD direkt zur Bildung und Sekretion von PTH (64). Ebenso führt es, wie oben beschrieben, zu einer Hemmung der Calcitriol-Biosynthese (5).

In vitro-Untersuchungen mit NSD-Gewebe von urämischen Patienten zeigten, daß ein Calcium-Anstieg zu einer geringeren Suppression der PTH-Freisetzung

führte. Zur halbmaximalen PTH-Suppression waren höhere Calcium-Konzentrationen notwendig als unter Normalbedingungen. Damit wird für die Korrektur einer Hypocalcämie beim niereninsuffizienten Patienten eine größere PTH-Menge als beim Nierengesunden gebraucht. Es zeigt sich eine verminderte Calcium-Empfindlichkeit der Parathyreoideae durch niedrige Calcitriol-Spiegel (9), (27).

Delmez et al. verabreichten Hämodialyse-Patienten intravenös Calcitriol; es genügten niedrige Konzentrationen von ionisiertem Calcium, um PTH halbmaximal zu supprimieren. Diese verminderte Calciumempfindlichkeit der Nebenschilddrüse würde erklären, warum bei terminaler Niereninsuffizienz trotz Normocalcämie ein sekundärer Hyperparathyroidismus vorliegen kann (10).

Im normalen NSD-Gewebe ist kaum Proliferationsaktivität nachweisbar. Bei Hämodialyse-Patienten läßt sich eine kontinuierliche Größenzunahme der Nebenschilddrüsen nachweisen, welche zum hyperplastisch-pseudoadenomatösen Umbau führt (8). Erstens durch Wegfall der suppressiven Wirkung durch Calcitriol (106), zweitens durch eine Änderung des Parathyroid Calciumsensing-Receptor "BO P CaR1". Es entsteht so eine vermeintliche Hypocalcämie, welche dann das Wachstum der NSD stimuliert (15), (48).

Bei der chronischen Niereninsuffizienz zeigte sich eine partielle Resistenz des Knochengewebes gegenüber der hypercalcämischen, calciummobilisierenden Wirkung des PTH (107). Untersuchungen mit intravenösen Gaben von EDTA bei chronisch-niereninsuffizienten Patienten zeigten eine überschießende PTH-Freisetzung, um den Abfall des Serumcalciums durch Mobilisation aus dem Knochen auszugleichen (98).

In Untersuchungen am isoliert perfundierten Knochen urämischer Tiere fanden sich nach Stimulation mit PTH eine Verminderung des Anstiegs von cAMP, als Marker für die verminderte PTH-Aktivität. Es wurde gezeigt, daß kontinuierlich hohe PTH-Spiegel die PTH-Sensivität der Zielgewebe vermindern (7), (2).

Slatoplosky et al. zeigten, dass bei Hämodialyse-Patienten eine intravenöse Gabe von Calcitriol zu einem Abfall von PTH führte, noch bevor Änderungen des ionisierten Calciums nachweisbar waren (6). In vivo-Untersuchungen an Ratten zeigten, dass eine Suppression des PTHs über die Supprimierung der PTH-Gentranskription durch Calcitriol stattfindet (38).

Bei Hämodialyse-Patienten wurden teilweise exzessiv hohe Parathormonwerte gemessen. Dieses wurde durch eine gestörte PTH-Kinetik des Parathormons erklärt. Es zeigte sich eine erniedrigte metabolische Clearance, nicht nur des intakten Anteiles, sondern auch biologisch inaktiver Fragmente (108), (51).

Eine Calcitriol-Resistenz der NSD-Zellen ist bedingt durch eine verminderte Dichte der Calcitriolrezeptoren (50). Ein solch falsch-erniedrigter Calcitriolwert führt zur Hypocalcämie, diese stimuliert die NSD.

Eine vermeintliche Hypocalcämie entsteht ebenfalls durch Änderung des Ca-sensing receptors "BO P Ca R1" der NSD. Diese vermeintliche Hypocalcämie stimuliert zusätzlich die NSD zur PTH-Produktion und Sekretion (15).

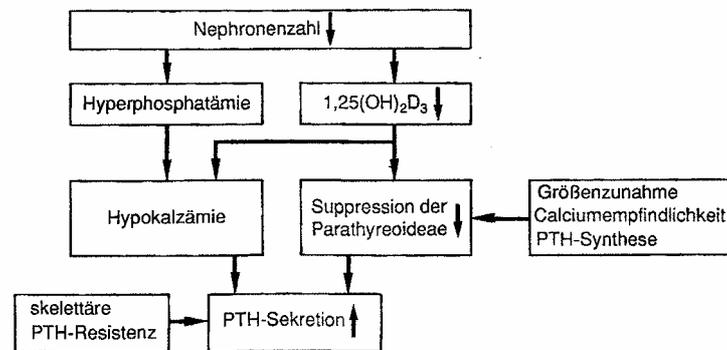


Abb. 4): Mechanismen, die zur Aufrechterhaltung einer erhöhten PTH-Sekretion im fortgeschrittenen Nierenversagen führen (137).

1.4 Allgemeine Kriterien für eine Parathyreoidektomie

Bei konservativ nicht beherrschbaren Komplikationen des renalen sHPT muss die PTX erwogen werden. Zur Indikationshilfe einer PTX bei HD-Patienten werden nach Schömig et al. verschiedene Kriterien zu Grunde gelegt (121):

- Massiv erhöhte PTH basal-Werte (10-fach erhöht)
- Therapieresistente persistierende Erhöhung des PTH-Levels trotz einer 6-8 Wochen dauernden Calcitriol-Therapie
- Therapierefraktäre persistierende Hypercalcämie
- Therapieresistente persistierende Hyperphosphatämie
- Biomechanische Symptome: Ausriss der Quadricepssehne, Epiphyseolyse bei Kindern, Frakturen
- Calciphylaxie als absolute Indikation
- Geschätztes Gewicht der NSD >1g

Die Gruppe um Cannata-Andia empfiehlt ein stufenweises Vorgehen zur Indikationsstellung einer PTX (56).

Sie differenzieren zwischen Patienten mit mehr als 10fach erhöhtem PTH, erhöhtem ionisiertem Calcium und Hyperphosphatämie und solchen mit 10fach erhöhtem PTH und niedrigem ion. Calciumspiegel ohne Berücksichtigung des Phosphatspiegels. Nach der klinischen Bewertung und Korrektur z.B. von zu niedrigem Calciumdialysat oder Vitamin-D-Mangel, wird die Korrektur des ion. Calciums zu höheren Calciumwerten empfohlen. Normalisiert sich der

Calcium-Wert bei weiterhin 10fach erhöhtem PTH, wird der konservativen Therapie der Vorzug gegeben (Calcitriol-Pulstherapie).

Persistiert jedoch bei weiterhin 10fach erhöhtem PTH die Hypercalcaämie länger als zwei Monate, so wird eine weiterführende bildgebende Diagnostik der NSD empfohlen.

Ergibt diese eine Vergrößerung der NSD >1cm, empfiehlt Cannata-Andia die Indikation zur PTX (56).

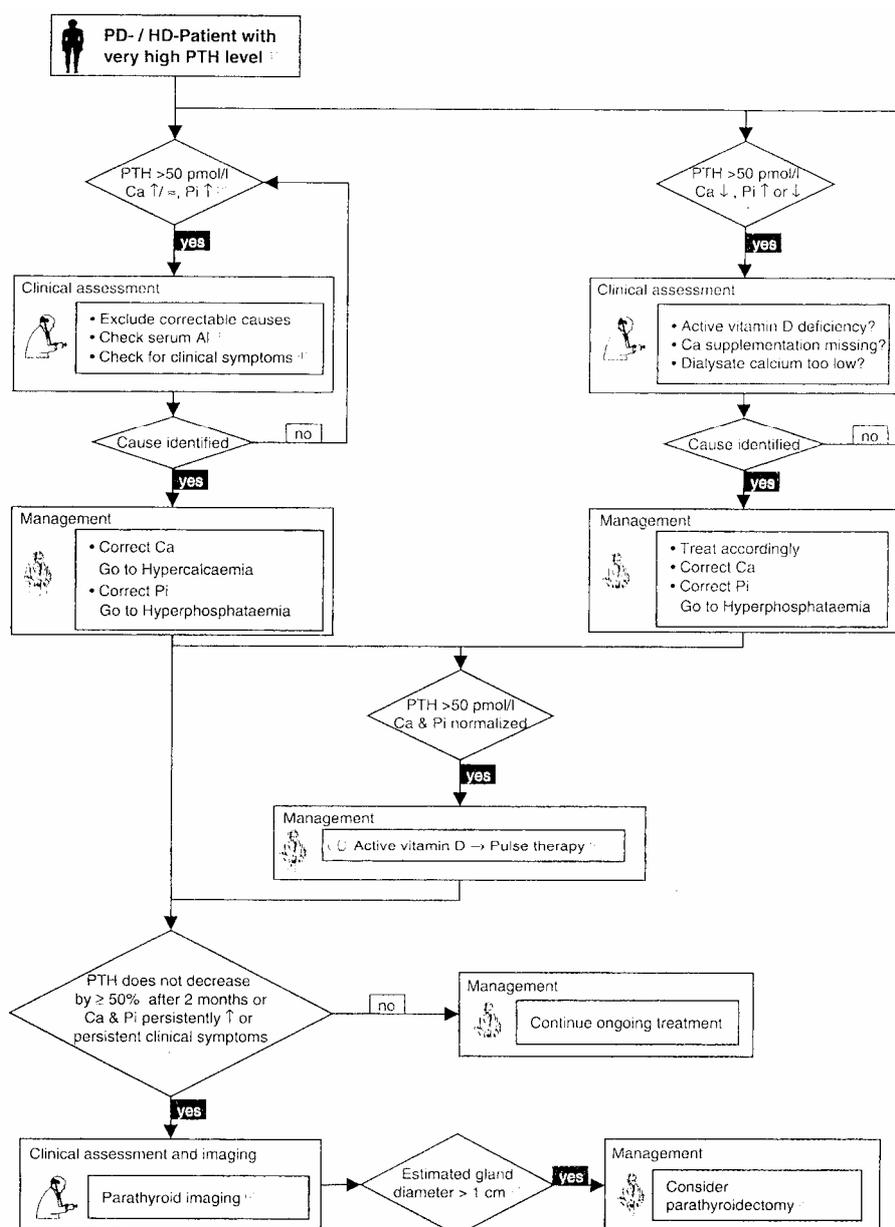


Abb. 5): Empfohlenes Vorgehen bei der Indikationsstellung zur Parathyreoidektomie (56).

1.5 Funktionszustandsbestimmung der Nebenschilddrüsen

Weder die einmalige Messung der basalen Werte für Parathormon, noch die einmalige Bestimmung von Parathormon im Zusammenhang mit ionisiertem Calcium reichen aus, um den Funktionszustand der NSD zu beschreiben. Die Bestimmung des Calcium-Setpoints, d.h. Parathormonmessungen im Zusammenhang mit aktuellem ionisiertem Calcium in einem bestimmten zeitlichen Verlauf, gibt Hinweise auf den Regulationszustand der Nebenschilddrüsen und kann so zur Optimierung einer konservativen Therapie oder zur Indikationsstellung zur chirurgischen Intervention werden (81).

Für die Funktionszustandsbestimmung erfolgt eine kontrollierte Hypercalcämie, welche die Parathormon-Sekretion auf ein reproduzierbares Minimum supprimiert. Durch kontrollierte Hypocalcämie wird die Parathormon-Sekretion auf ein Maximum stimuliert. Insgesamt liegen für die NSD-Suppression und -Stimulation verschiedene Protokolle mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen vor. Eine einheitliche, einfache und praktikable Methode mit einer standardisierten einfachen Untersuchungsmethode liegt bis dato noch nicht vor.

Malberti et al. verwendeten niedrig- und hochdosiertes Calciumdialysat an zwei verschiedenen Tagen bei Untersuchungen an Hämodialyse-Patienten mit therapierefraktärem sekundärem Hyperparathyreoidismus (30); ebenso Felsenfeld et al. bei Untersuchungen von Hämodialyse-Patienten mit unterschiedlichen Formen der renalen Osteodystrophie (29). Kwan et al. verwendeten hoch- und niedrigdosiertes Calciumdialysat in einer Sitzung (68). Messa et al. (12) separate EDTA- und Calciuminfusionen, Goodman et al. (31) und Ramirez et al. (24) verwendeten separate Citrat- und Calciuminfusionen an zwei verschiedenen Tagen, an denen der Patient nicht hämodialysiert wird. Schwarz et al. entwickelten die "Cica-Clamp-Technik", bei der die Untersuchung an einem hämodialysefreien Tag mit Citratinfusionen nach einer Unterbrechung von dreißig Minuten gefolgt von einer Calciuminfusion stattfindet (32), (33). Madsen et al. führten die Untersuchung an einem Hämodialysetag mittels Herbeiführen einer Hypocalcämie durch Gabe einer Citratinfusion zu einem niedrigem Calciumdialysat, direkt gefolgt von Induktion einer Hypercalcämie durch Calciuminfusion zu hohem Calciumdialysat, im Vergleich zur oben erwähnten "Cica-Clamp-Technik" durch (14).

Zur Setpoint-Bestimmung sind unterschiedlichste Verfahren entwickelt worden. Mayor und Hurst beschrieben als erste in vivo-Studien mit Kälbern, dass das Sekretionsverhalten des Parathormons eine vom jeweiligen ionisierten Plasmacalcium bestimmte sigmoidale Charakteristik zeigt (41). Weitere Untersuchungen anderer Gruppen sowohl in vitro von Brown et al. (4), (39), (40), als auch in vivo von Brent et al. bei gesunden Probanden (42) folgten .

Setpoint-Berechnungen wurden ebenfalls von Felsenfeld (29) und Parfitt (44), (45), (46) entwickelt.

Brown entwickelte das 4-Parameter-Modell, mit dem sich die Beobachtungen an Nebenschilddrüsenkulturen beschreiben ließen (4). Für die Setpoint-Berechnung stellte er einen Algorithmus mit $Y = (A-D)/[1+(X/C)^B] + D$ auf.

A= PTH_{max}: Maximaler stimulierter PTH-Wert. Spiegelt die maximale Sekretionskapazität der NSD wieder und ist ein indirektes Maß für diese.

B= Slope: Die Steilheit der Kurve. Gibt die Fähigkeit zur Sensivität der NSD auf Veränderungen des Serum-Calciums mit einer veränderten Sekretionsrate zu reagieren.

C= Setpoint: Der Calciumwert, bei dem die Parathormon-Sekretion halbmaximal supprimiert ist [50%(PTH_{max}-PTH_{min})]. Zeigt den Mittelpunkt des Bereiches an, in dem das ionisierte Calcium die PTH-Sekretionsaktivität moduliert.

D= PTH_{min}: Minimaler supprimierter Parathormon-Wert. Spiegelt die niedrigste PTH-Sekretion wieder, die nicht supprimierbar ist, zusammenhängend mit der NSD-Masse und der Supprimierbarkeit der Parathyreoidea.

Die graphische Aufzeichnung der PTH- Werte (% der Maximalsekretion) in Bezug zum ionisierten Calcium während der NSD-Stimulation und – Suppression ergibt eine sigmoidale Kurve, wie in Abb. 6 dargestellt. Untersuchungen der Nebenschilddrüsen unter Verwendung dieses Modells wurden von mehreren Gruppen vorgelegt (19), (20), (21), (22), (23), (24).

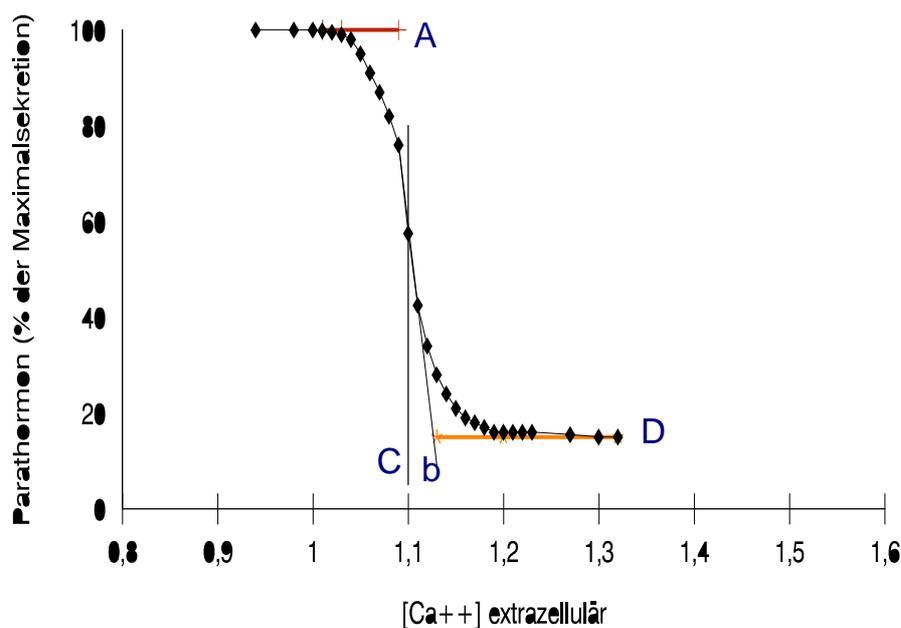


Abb. 6): Vier-Parameter-Modell der inversen sigmoidalen Beziehung zwischen extrazellulärer Calcium-Konzentration und Parathormon-Freisetzung nach Brown (4).

1.6 Aufgabenstellung und Ziel

In der vorliegenden Arbeit sollten Setpoint-Bestimmungen nach Brown an hämodialysepflichtigen Patienten mittels Induktion einer NSD-Suppression- und Stimulation durchgeführt werden. Das Herbeiführen der NSD-Stimulation und-suppression mittels künstlicher Induktion einer Hypocalcämie bzw. Hypercalcämie sollte mit Hilfe von verschiedenen Untersuchungsverfahren erreicht werden. Für diese Aufgaben war eine Untersuchungsmethode zur NSD-Stimulation- und Suppression zur Setpointbestimmung zu entwickeln, die einfach in den klinisch-stationären oder ambulanten Behandlungsablauf zu integrieren ist.

Ziel der Arbeit war es, eine einfache und praktikable Methode zu entwickeln, die es ermöglicht, genauere Informationen über die Nebenschilddrüsenfunktion in Abhängigkeit von Veränderungen des ionisierten Calciums zu erlangen, d.h. Prüfung des Zusammenhangs von PTH-Regulation in vivo. Wichtig war es, neue Erkenntnisse über die Regulationsdynamik des renalen HPT zu gewinnen und eine Verbesserung der Indikationsstellung für chirurgische oder intensiviertere konservative Therapie zu erreichen.

Primär gestellte Anforderungen waren:

- Gegenüberstellung der etablierten Methoden zur NSD-Suppression und -Stimulation, um herauszufinden, welche am praktikabelsten ist. (Standardisierung der zu verwendeten Parameter)
- Charakterisierung der NSD-funktion bei HD-Patienten (Ist der Setpoint bei HD-Patienten verändert)?
- Gegenüberstellung der Setpointwerte mit den der Werten der einmaligen Einzelbestimmung von PTH und PTH/ionisiertes Calcium im Hinblick auf Aussagekraft hinsichtlich der Schwere des bestehenden rHPT.
- Etablierung einer Datenbank
- Einschätzung des Setpoints als ein weiteres Kriterium zur Indikationsstellung einer PTX?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Im Rahmen dieser Untersuchungen, zur Erstellung von PTH - Charakteristiken bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, wurden 32 Hämodialyse - Patienten untersucht, die sich im Zeitraum 1993-1997 in den Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Behandlung befanden.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 26 und 71 Jahren, wobei das Alter im Mittel 53 Jahre betrug. Es wurden Untersuchungen an 20 weiblichen und 12 männlichen Patienten durchgeführt.

Tabelle 2: Patienten

Patient	Alter	Geschlecht	Genese des Nierenversagens	1. Dialyse	Dialyse-Dauer in Monaten	PTX
1	46	w	GN	7/1993	26	N
2	49	w	Unklar	30/4/90	29	N
3	49	w	Unklar	30/4/90	29	N
4	45	w	GN	3/1983	147	N
5	56	w	APKD	8/1991	68	J
6	47	m	GN	12/4/94	1	J.
7	66	w	Unklar	11/9/95	11	J.
8	26	m	Unklar	1/1990	90	N
9	52	w	Unklar	7/1991	90	N
10	71	w	Analgetikanephropathie	03/1992	58	J.
11	63	w	APKD	1989	84	N
12	60	w	APKD	5/1986	100	J.
13	42	w	SLE	1/1992	23	J.
14	65	w	Unklar	06/90	52	N
15	49	w	PN	19/9/94	9	J.
16	60	m	GN	23/2/87	87	J
17	59	m	GN	06/95	122	N
18	63	m	DM	1/2/89	64	J
19	50	w	PN	1/7/86	105	J
20	50	w	PN	1/7/86	105	N
21	54	m	Interstitielle Nierenerkrankung	12/1989	49	J
22	54	m	Juv.Nephronoptise	12/1989	49	N
23	55	m	Unklar	11/1994	6	N
24	62	w	Unklar	10/1992	29	J
25	61	m	DM	17/10/95	4	N
26	36	w	GN	28/10/92	48	N
27	41	m	GN	1/10/92	38	N
28	31	m	Unklar	1/4/92	48	N
29	53	w	Unklar	7/8/94	1	N
30	53	w	Unklar	7/8/94	1	N
31	61	W	Unklar	03/1995	30	N
32	62	m	GN	1/9/96	12	N
Mittelwert	53,036 +/- 10,25	M :12 W :20			57,6 +/- 39,57	

PTX : st: subtotale Parathyreoidektomie
t: totale Parathyreoidektomie

Tabelle 3: Die Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz geführt haben.

Grunderkrankung	Anzahl Patienten
Chronische Glomerulonephritis (GN), davon IgA - Glomerulonephritis	8
Membranöse Glomerulonephritis	2
Glomerulonephritis unklarer Genese	2
	4
Adulte polyzystische Nierendegeneration (APKD)	3
Analgetika - Nephropathie	1
Diabetische Nephropathie	2
Chronische Pyelonephritis (PN)	3
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	1
Interstitielle Nierenerkrankung	1
Juvenile Nephronophthise	1
Unklare Genese	12
Gesamt	32

Die Genese für das Nierenversagen waren bei 8 Patienten chronische Glomerulonephritiden, davon 2 Patienten mit IgA-Glomerulonephritis (IgA-GN) und 2 Patienten mit membranöser Glomerulonephritis (GN). 3 Patienten hatten Zystennieren (APKD), 1 Patient war an einer Analgetikanephropathie erkrankt, 2 Patienten litten an einer diabetischen Nephropathie, 3 Patienten an einer Pyelonephritis (PN) und 1 Patient an Systemischen Lupus erythematodes (SLE). 1 Patient hatte eine juvenile Nephronophthise, 1 weiterer hatte eine interstitielle Nierenerkrankung. Bei 12 Patienten war die Ursache für das Nierenversagen unbekannt. (Tabelle 3)

Die Dialysedauer bis zum Untersuchungszeitpunkt des gesamten Patientenkollektivs lag zwischen 1 Woche und 147 Monaten, im Durchschnitt bei 57,6 Monaten.

Tabelle 4: Calcitriol-Therapie: Zahl der Patienten ohne und mit Calcitriol-Therapie, aufgeführt nach der Höhe der Calcitrioldosis pro Woche (W.).

	Ohne	0,75 µg / W.	1,75µg / W.	2,0 µg/ W.	2,25 µg / W.	2,5 µg / W.	3,5 µg / W.	4,0 µg /W.	5,0 µg /W.	Gesamt
Anzahl Untersuchungen	12	1	5	2	1	1	4	1	4	32

12 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt ohne eine Calcitriol-Therapie. Bei 14 Patienten bestand eine Calcitriol- Dauertherapie mit Dosierungen von 0,75 µg/Woche bis 3,5 µg/Woche. Bei 5 Patienten bestand eine Calcitriol-Pulstherapie mit bis zu 5 µg/ Woche.

2.2. Laborchemische Bestimmungen

Die Abnahme von 10 ml Heparinblut diente zur Bestimmung des Parathormons. Das immunoreaktive Parathormon wurde anfangs mit Hilfe eines zweiseitigem immunoradiometrischen Assay für intaktes Parathormon im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemessen. (Feste Phase mit affinitätschromatographisch gereinigtem Antikörper gegen PTH 39-84, keine Interferenz durch c - terminale oder midregionale Fragmente. N.tact PTH SP Kit, Incstar Corp. (No 26100), Stillwater, Minnesota, USA.)

Ab Juli 1995 wurde ein Festphasen -Chemilumineszenz -Enzym - Immunoassay für intaktes PTH (1-84) im Serum und EDTA -Plasma verwendet. (PTH – Intakt - Immulite (No 030001-04), DPC Biermann GmbH, Unternehmen der Diagnostic Products Corporation, Hohe Str. 4-8, 61231 Bad Nauheim.)

DPC - Immulite -Intact -Assay ist hochspezifisch für PTH (1-84), mit vernachlässigbar niedriger Kreuzreaktivität zu PTH -Fragmenten und anderen im Serum vorkommenden natürlichen Substanzen. Die eingesetzten Antikörper sind affinitätsgereinigt.

Der an der Festphase immobilisierte Antikörper ist hochspezifisch für die C - terminale Region (44-84) des PTH -Moleküls, ohne nachweisbare Kreuzreaktivität zur N-terminalen Region (1-34). Der enzymmarkierte Antikörper erfäßt nur die N-terminale Region (1-34), ohne nachweisbare Kreuzreaktivität zur C-terminalen Mittelregion des PTH-Moleküls.

Die Abnahme von 10 ml Serumblut diente zur Bestimmung des ionisierten Calciums. Die Blutproben wurden innerhalb von 5 Minuten bei 1350 U/min zentrifugiert. 200 µl des Überstandes jeder Probe wurde im iCa-Calcium-Analyzing-System, Radiometer Copenhagen, über 60 Minuten gemessen.

Die ionensensitive Elektrode erfäßt die Aktivität der freien Calciumionen im ultra-filtrierbaren Anteil des Calciums bei einem konstanten pH von 7,4.

Die interne Kontrolle unter Patientenpoolplasma mit einem $[Ca^{++}]$ 1,25 mmol/l ergab einen Variationskoeffizienten von 0,64 mmol/l, SD 0,008 mmol/l, (Tag zu Tag Interassaypräzision) (136).

2.3. Untersuchungsdurchführung

Parathormon-Stimulation und Parathormon-Suppression

fanden von 1993-96 an 2 verschiedenen Tagen und von 1996-97 an 1 Tag statt

Tabelle 5: Verfahren der PTH -Stimulation und -Suppression

Zweizeitiges Verfahren	Einzeitiges Verfahren
A nach Messa : EDTA- und Calciumgluconat-Infusionen an zwei verschiedenen HD- freien Tagen	C nach Schwarz : CICA-Clamp. Citrat- u. Calciumgluconat-Infusionen an einem Tag, an einem HD-freien Tag (CICA-Clamp)
B nach Ramirez: Citrat- und Calciumgluconat-Infusionen an zwei verschiedenen HD- freien Tagen	D nach Madsen: Dia-Clamp. Citrat- u. Calciumgluconat-Infusionen an einem HD-Tag (Dia-Clamp).

Anfangs wurde zur Parathormon - Stimulation und -Suppression das von **Messa P. et al.** (12) beschriebene Verfahren verwendet, bei dem die Suppression und die Stimulation an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt wird. Zum Erreichen der Hypercalcämie wird über einen bestimmten Zeitraum Calcium-gluconat infundiert, zur Induktion einer Hypocalcämie wird EDTA intravenös infundiert. Davor, während und nach dieser Infusion wird sowohl ionisiertes Calcium, als auch PTH im Blut in definierten Zeitabständen bestimmt.

Eine Fortentwicklung des zweizeitigen Untersuchungsverfahrens von **Ramirez et al.**(24), bei dem EDTA gegen Citrat-Infusionen ausgetauscht wird, wurde im weiteren Verlauf angewendet. Dieser Austausch verhindert die bekannte Nebenwirkung von grippeähnlichen Symptomen (18).

- Ablauf zweizeitig: PTH-Stimulation
 PTH-Suppression

Erster Untersuchungstag-

Es werden in einer Vene des rechten und des linken Armes jeweils eine Venenverweilkanüle platziert. Über eine der Unterarmvenen ist das EDTA/ Natriumcitrat zu infundieren.

Die **Parathormon-Stimulation** wird durch 1-stündige Gaben von 500 ml einer 5 % EDTA (=6g EDTA-Dinatriumsalz - Fa.Hamel, Minden) (12), bzw. 3,13% Natriumcitrat-Infusionen (81) durch Herstellung einer kontrollierten Hypocalcämie erreicht.

Am anderen Arm sind 10 min., 5 min. und unmittelbar vor Infusionsbeginn, nach 5, 10, 15, 30, 45 und 60 min. Proben für die anschließende Bestimmung von Parathormon (EDTA-Proben) und ionisiertem Calcium (Serum-Proben) zu entnehmen.

Nach Infusionsende werden die Patienten für 90 min. nachbeobachtet (recovery phase), wobei im Abstand von jeweils 15 min. eine Probenentnahme stattfindet. Die gesamte Untersuchungsdauer beträgt circa 3 Stunden. Unter Citrat-Gabe kann es zu lokalen Missempfindungen kommen. Dann ist die Infusionsgeschwindigkeit zu verlangsamen, bzw. Glucose 5% parallel zu infundieren. Bei ungenügender Senkung des Serumcalciums ist die Infusionsgeschwindigkeit zu erhöhen.

Zweiter Untersuchungstag-

Die **Parathormon - Suppression** wird durch die Herstellung einer relativen Hypercalcämie erreicht. Über eine Unterarmvene werden 10% Calciumgluconat mit einer Geschwindigkeit von 30 ml/h über eine Stunde infundiert (30 ml Calcium-gluconat 10% entsprechen 6,75 mmol Calcium). Die Blutabnahmen für ionisiertes Calcium und Parathormon erfolgen in gleichen Zeitabständen und unter gleichen Bedingungen wie am ersten Untersuchungstag.

Ab Mitte 1996 wurde die Untersuchung an einem Tag während der Hämodialyse oder an einem hämodialysefreien Tag durchgeführt (81). Bei der sogenannten "Cica-Clamp"-Technik nach **Schwarz** (32) an einem Hämodialyse-freien Tag wird die Parathormon -Stimulation durch die oben beschriebene Natriumcitrat-Infusion hergestellt. Bei dem "Cica-Clamp"-Verfahren werden 10 min. und 5 min. vor Infusionsbeginn die Basalwerte für PTH und ionisiertes Calcium bestimmt. Der Infusionsbeginn von 3,13% Citrat 200 ml/h erfolgt von 0 min bis 60 min (Step 1). Im Anschluss folgt eine "recovery phase", von der 61 min. bis 90 min (Step 2). Der Infusionsbeginn von 10 % Calciumgluconat 30 ml/h erfolgte von der 91 min. bis 150 min (Step 3). Während beider Infusionszeiten und der "recovery phase" werden die Werte für PTH und ionisiertes Calcium zeitgleich nach einem festen Zeitschema (Tabelle 6) bestimmt. Bei dem "Dia-Clamp"-Verfahren nach **Madsen** (14) findet die Untersuchung nach dem gleichen Schema während der Hämodialyse statt.

Tabelle 6: Zeitschema der Infusionen und Blutentnahmen bei beiden einzeitigen Verfahren (Methode nach Schwarz an HD-freien Tagen, Verfahren nach Madsen während der Hämodialyse)

Basalwert		STEP 1							STEP 2			STEP 3					
Min	-10	-5	0	5	10	15	30	60	61	75	90	91	95	100	105	120	150
Citratinfusion			x	x	x	x	x	x									
Calciumgluconatinfusion												x	x	x	x	x	x
"recovery phase"									x	x	x						
Hämodialyse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

X= Einsatz der Infusion

2.4. Untersuchungsmethoden

Um PTH-Charakteristiken, d.h. eine Darstellung der NSD in supprimiertem und stimuliertem Zustand, bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu erstellen, werden die Veränderungen des ionisierten Calciums und des dazugehörigen Parathormons im Serum in definierten Zeitabständen bestimmt. Diese Werte werden graphisch wie folgt aufgezeichnet:

Bei Verwendung der Standardvorgaben zeigt sich der typische Kurvenverlauf bei NSD-Stimulation durch Hypocalcämie und NSD-Suppression durch Hypercalcämie.

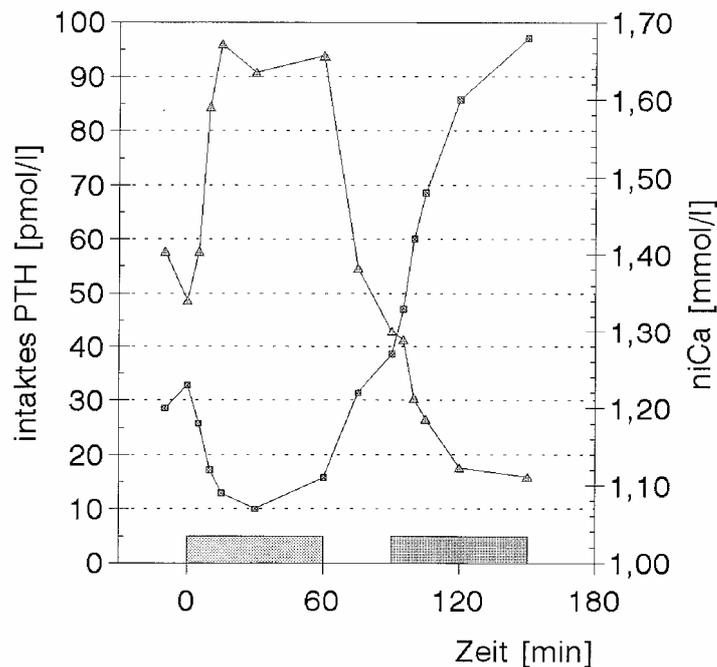


Abb.9): Typischer Kurvenverlauf bei induzierter Hypo-, bzw. Hypercalcämie (Patient Nr. 4)

Mittels dieser erhaltenen Meßdaten erfolgt eine Setpointbestimmung.

Die Setpointberechnung erfolgt nach dem von Brown (4) angegebenen Vier-Parameter-Modell. $Y=(A-D)/[1+(x/c)]+D$

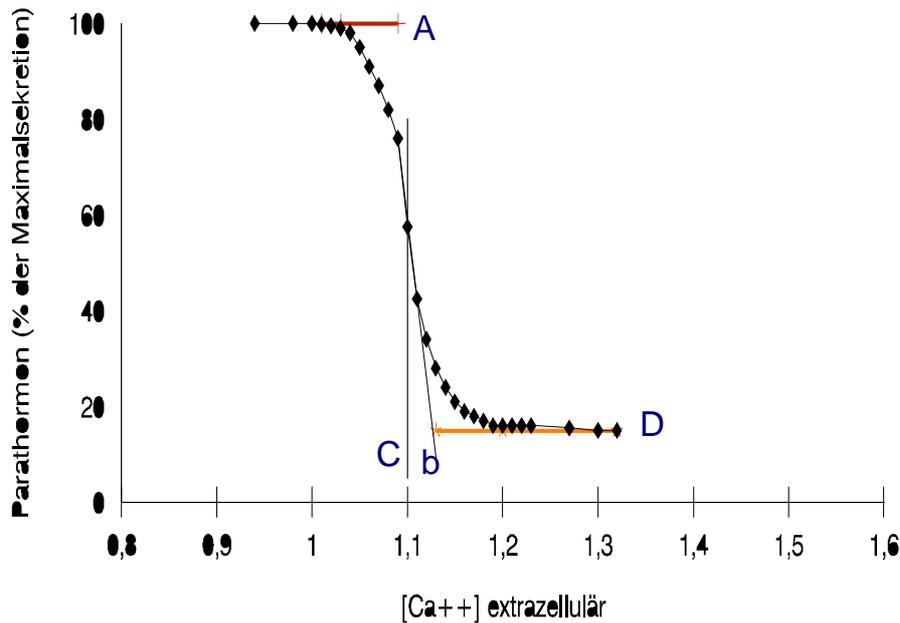


Abb. 8): 4-Parameter-Modell nach Brown (4)

A= PTH_{max}: Maximaler stimulierter PTH-Wert.

B= Slope: Die Steilheit der Kurve.

C= Setpoint: Der Calciumwert, bei dem die Parathormon-Sekretion halbmaximal supprimiert ist [50%(PTH_{max}-PTH_{min})].

D= PTH_{min}: Minimaler supprimierter Parathormon-Wert.

Die Dynamik der individuellen Beziehung zwischen Parathormon und Calcium kann idealerweise durch eine sigmoidale Kurve beschrieben werden. Diese ist definiert durch die maximale PTH-Sekretion (PTH_{max}) bei induzierter Hypocalcämie, die minimale PTH-Sekretion / PTH_{min}, als kleinsten Wert bei höchstem Calciumwert bei induzierter Hypercalcämie, durch den Calciumwert, bei dem die PTH-Sekretion halbmaximal supprimiert ist (Ca-Setpoint) und durch die Steigung am Setpoint (Slope).

2.5. Datenanalyse und Statistik

Die erhobenen Werte für PTH und Ca. ion. während der Stimulations -und Suppressionsuntersuchung der NSD einerseits im Graphikprogramm Harvard Graphics aufgetragen, andererseits mit Hilfe des SAS / Statistical Analysis System, Version 6.12 (28), (134), (135) ausgewertet. Es erfolgt das Anpassen einer nicht-linearen Kurve nach dem 4-Parameter-Modell von Brown sowie die Erstellung

der Regressionsparameter **A B C D** mit Hilfe der kleinsten Quadrate. Verwendet worden ist "proc freq" für Häufigkeitsauszählungen und "proc corr" für Korrelationsberechnungen sowie der Pearson Regressionskoeffizient und Spearman Regressionskoeffizient zur Bestimmung der Beziehung zwischen zwei Variablen. Die anstehenden Kurven wurden hier verglichen. Eine Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen (Konfidenzintervall 95 %). Ein hoch-signifikanter Zusammenhang besteht bei $p < 0,01$.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik und Statistik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde untersucht, ob eine Verfeinerung der Bestimmung des Setpoint durchgeführt werden kann. Es wurde ein Iterationsmodell konstruiert, wobei die Erfassung der Korrelation von graphisch ermittelten zu mathematisch-bestimmten Setpoint- Werten untersucht wurde.

Im Text und in den Tabellen wurden die aufgeführten Parameter durch die Angabe des arithmetischen Mittelwertes (\bar{x}) und der Standardabweichung (SD) beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der angewendeten Stimulations- und Suppressionstests

In der ersten Untersuchungsreihe **A** (1993-1994) wurde das von Messa et al. entwickelte zweizeitige Verfahren angewendet (12). An zwei verschiedenen, aufeinanderfolgenden, hämodialysefreien Tagen, wurde die NSD-Stimulation mittels EDTA-Infusionen und die NSD-Suppression mittels Calciumgluconat-Infusionen durchgeführt. Nach diesem Untersuchungsverfahren wurden 8 Untersuchungen durchgeführt. Dabei traten bei einigen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen mit grippeähnlichen Symptomen auf, wie auch von Messa beschrieben wurde (12). In der Untersuchungsreihe A zeigte sich ein basaler PTH-Wert von 103 pmol/l im Mittel. Die Suppression erfolgte bis auf einen PTH-Wert von 47,94 pmol/l im Mittel, d.h. auf mehr als die Hälfte. Bei der Stimulation wurde im Mittel ein PTH-Wert von 223,18 pmol/l erreicht, d.h. ein Anstieg auf mehr als das doppelte des PTH-Basalwertes.

In der zweiten Untersuchung **B** (von 1994-1996) wurde auf Grund der genannten Nebenwirkungen zur NSD-Stimulation die EDTA-Infusionen durch Citrat-Infusionen ersetzt (18). Die NSD-Suppression wurde weiterhin durch Calciumgluconat-Infusionen an einem zweiten hämodialysefreien Tag erreicht. Nach diesem Verfahren wurden 13 Untersuchungen durchgeführt.

Dieses zweizeitige Verfahren wurde sowohl von Ramirez et al. (24), als auch von Goodman et al. (31) angewendet. In der Untersuchungsreihe B fand sich ein basaler PTH-Wert von 75,95 pmol/l im Mittel. Die Suppression erfolgte bis auf einen PTH-Wert von 34,33 pmol/l im Mittel, d.h. auf mehr als die Hälfte. Der Mittelwert für maximal-stimulierten PTH-Wert im Durchschnitt beträgt 154,77 pmol/l -mehr als das doppelte des PTH-basal-Wertes.

Nachteil dieser Methoden ist die zweizeitige Anwendung. Für den Patienten weniger belastend und einfacher bieten sich einzeitige Verfahren an.

In der dritten Untersuchungsreihe **C** (von 1996 bis 1997) wurde das von Schwarz et al. entwickelte einzeitige "Cica-Clamp"-Verfahren an hämodialysefreien Tagen angewandt (13). Bei dieser Untersuchungsmethode wird eine NSD-Stimulation durch Gabe von Citrat-Infusionen induziert. Nach einer Pause (recovery-phase) von 30 Minuten wird eine NSD-Suppression durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat herbeigeführt. Bei 7 Untersuchungen wurde die Aussage von Schwarz bestätigt, dass dies eine kurze, gut reproduzierbare und einfach zu handhabende Methode ist (32). In der Untersuchungsreihe C zeigte sich ein durchschnittlicher PTH basal-Wert von 87,41 pmol/l, ein durchschnittlicher supprimierter PTH-Wert von 47,17 (41,2% vom Ausgangswert) und ein maximal-stimulierter PTH-Wert von 153,67 pmol/l.

Ein weiteres einzeitiges Verfahren, welches in einer vierten Untersuchungsreihe **D** (von 1996-1997) angewendet wurde, ist die "Dia-Clamp"-Technik. Bei dieser

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der angewendeten Stimulations- und Suppressionstests

In der ersten Untersuchungsreihe **A** (1993-1994) wurde das von Messa et al. entwickelte zweizeitige Verfahren angewendet (12). An zwei verschiedenen, aufeinanderfolgenden, hämodialysefreien Tagen, wurde die NSD-Stimulation mittels EDTA-Infusionen und die NSD- Suppression mittels Calciumgluconat-Infusionen durchgeführt. Nach diesem Untersuchungsverfahren wurden 8 Untersuchungen durchgeführt. Dabei traten bei einigen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen mit grippeähnlichen Symptomen auf, wie auch von Messa beschrieben wurde (12). In der Untersuchungsreihe A zeigte sich ein basaler PTH-Wert von 103 pmol/l im Mittel. Die Suppression erfolgte bis auf einen PTH-Wert von 47,94 pmol/l im Mittel, d.h. auf mehr als die Hälfte. Bei der Stimulation wurde im Mittel ein PTH-Wert von 223,18 pmol/l erreicht, d.h. ein Anstieg auf mehr als das doppelte des PTH-Basalwertes.

In der zweiten Untersuchung **B** (von 1994-1996) wurde auf Grund der genannten Nebenwirkungen zur NSD-Stimulation die EDTA-Infusionen durch Citrat-Infusionen ersetzt (18). Die NSD-Suppression wurde weiterhin durch Calciumgluconat-Infusionen an einem zweiten hämodialysefreien Tag erreicht. Nach diesem Verfahren wurden 13 Untersuchungen durchgeführt.

Dieses zweizeitige Verfahren wurde sowohl von Ramirez et al. (24), als auch von Goodman et al. (31) angewendet. In der Untersuchungsreihe B fand sich ein basaler PTH-Wert vom 75,95 pmol/l im Mittel. Die Suppression erfolgte bis auf einen PTH-Wert von 34,33 pmol/l im Mittel, d.h. auf mehr als die Hälfte. Der Mittelwert für maximal-stimulierten PTH-Wert im Durchschnitt beträgt 154,77 pmol/l -mehr als das doppelte des PTH-basal-Wertes.

Nachteil dieser Methoden ist die zweizeitige Anwendung. Für den Patienten weniger belastend und einfacher bieten sich einzeitige Verfahren an.

In der dritten Untersuchungsreihe **C** (von 1996 bis 1997) wurde das von Schwarz et al. entwickelte einzeitige "Cica-Clamp"-Verfahren an hämodialysefreien Tagen angewandt (13). Bei dieser Untersuchungsmethode wird eine NSD- Stimulation durch Gabe von Citrat- Infusionen induziert. Nach einer Pause (recovery-phase) von 30 Minuten wird eine NSD-Suppression durch intravenöse Gabe von Calciumgluconat herbeigeführt. Bei 7 Untersuchungen wurde die Aussage von Schwarz bestätigt, dass dies eine kurze, gut reproduzierbare und einfach zu handhabende Methode ist (32). In der Untersuchungsreihe C zeigte sich ein durchschnittlicher PTH basal-Wert von 87,41 pmol/l, ein durchschnittlicher supprimierter PTH-Wert von 47,17 (41,2% vom Ausgangswert) und ein maximal-stimulierter PTH-Wert von 153,67 pmol/l.

Ein weiteres einzeitiges Verfahren, welches in einer vierten Untersuchungsreihe **D** (von 1996-1997) angewendet wurde, ist die "Dia-Clamp"-Technik. Bei dieser

Technik, entwickelt 1996 von Madsen et al. (14), werden während der Hämodialyse im Gegensatz zur "Cica-Clamp-Technik, Citrat- und Calciumgluconat-Infusionen verabreicht. Nach diesem Verfahren wurden 4 Untersuchungen durchgeführt. Der Vorteil dieser Untersuchung ist, dass die Hämodialyse und die NSD-Funktionsuntersuchung parallel durchgeführt werden, was so zeitsparender ist und den Patienten noch weniger als das "Cica-Clamp"-Verfahren belastet. In der Untersuchungsreihe D fand sich ein PTH basal-Wert von 85,45 pmol/l, ein minimal-supprimierter PTHwert von 31,15 pmol/l (mehr als die Hälfte vom Ausgangswert) und ein maximal-stimulierter PTH-Wert von 186,2 pmol/l (mehr als das doppelte vom Ausgangswert). Ebenso wie Grant et al. (139) und Schwarz et al. (52) fanden wir in unseren Stimulationsuntersuchungen ein stabiles zweifach erhöhtes PTHmax-level in Bezug auf den PTH-Ausgangswert und bei der Suppression des PTH auf die Hälfte des Ausgangswertes (32).

3.2. Basalwerte für ionisiertes Calcium und Parathormon

Der Normbereich für ionisiertes Calcium im Serum liegt bei 1,2-1,3 mmol/l (137). Die Werte für basales ionisiertes Calcium lagen bei den 32 untersuchten Patienten zwischen mindestens 1,03 bis maximal 1,59 mmol/l; im Mittel lag der basale Wert für ionisiertes Calcium bei 1,2471 mmol/l. Vergleicht man die Werte der Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt parathyreoidektomiert mit den Werten von Patienten, die nicht parathyreoidektomiert wurden, so konnten folgende Calcium-Werte festgestellt werden. Der Basalwert für ionisiertes Calcium lag bei den Patienten, die parathyreoidektomiert wurden, zwischen 1,115 bis 1,59 mmol/l, der Mittelwert bei 1,2964 mmol/ml. Bei den nichtparathyreoidektomierten Patienten zwischen 1,03 bis 1,385 mmol/ml, im Mittel bei 1,1965 mmol/ml. Bei insgesamt 10 Untersuchungen von 32 war der Basalwert für ion. Ca erhöht ($>1,3$ mmol/L). Bei weiteren 10 Untersuchungen zeigten sich die Basalwerte für ion. Ca im Normbereich (1,2-1,3 mmol/l). Bei 12 Patientenn waren die Basalwerte für ion. Ca erniedrigt ($<1,2$ mmol/l).

Der Normbereich für PTH liegt bei 1,1 bis 5,8 pmol/l. Bei den 32 untersuchten HD-Patienten fand sich eine Streuung der PTH-Basalwerte von 5,43 bis 177,8 pmol/l. Der Mittelwert des PTH_{basal} lag bei 84,021 pmol/l. und damit über dem 14-fachen des Referenzwertes.

Bei 25 ermittelten Patienten mit 10-fach über dem Normbereich liegenden (>50 pmol/l) PTH_{basal} –Wert fand sich 18 Mal eine Setpointverschiebung nach rechts. Dagegen zeigte sich bei 7 Patienten ein erhöhter basaler Parathormonwert ohne Setpointverschiebung. Normale PTH_{basal} –Werte fanden sich bei 6 Patienten. Erniedrigte PTH_{basal} –Werte zeigte sich bei einem Patienten. In der Gruppe der parathyreoidektomierten Patienten lag der PTH_{basal} –Wert zwischen 40,7 bis 159,5 pmol/l, im Mittel bei 93,319 pmol/l. In der Gruppe der nichtparathyreoidektomierten Patienten lag der PTH_{basal} –Wert zwischen 5,43 bis 177,8 pmol/l, der Mittelwert bei 81,126 pmol/l.

Tabelle 7: Ca+PTH_{basal} bei Patienten, die Verlauf parathyreoidektomiert wurden und von Patienten, die nicht parathyreoidektomiert wurden

PTX		Keine PTX	
Ca ion.basal(mmol/l)	PTH _{basal} (pmol/l)	Ca ion.basal(mmol/l)	PTH _{basal} (pmol/l),
1,2	94,95	1,13	72,45
1,385	85,75	1,0625	158,8
1,305	121	1,0925	177,8
1,59	144,5	1,27	121
1,481	70,4	1,03	86,6
1,225	136,3	1,135	34,95
1,14	102,8	1,195	108,5
1,35	159,5	1,223	157,8
1,28	83,55	1,195	40,7
1,154	59,17	1,275	80
1,25	91,68	1,385	39
1,366	59,5	1,084	38,36
1,33	58,6	1,26	90,9
1,33	90,25	1,363	5,43
		1,11	87,75
		1,175	21,15
		1,22	53,2
		1,27	34,9
MW: 1,296 +/-0,156	MW: 93,32+/-18,79	MW: 1,197+/-0,372	MW:81,13+/-50,476

Basale PTH / Ca ion.- Koordinaten

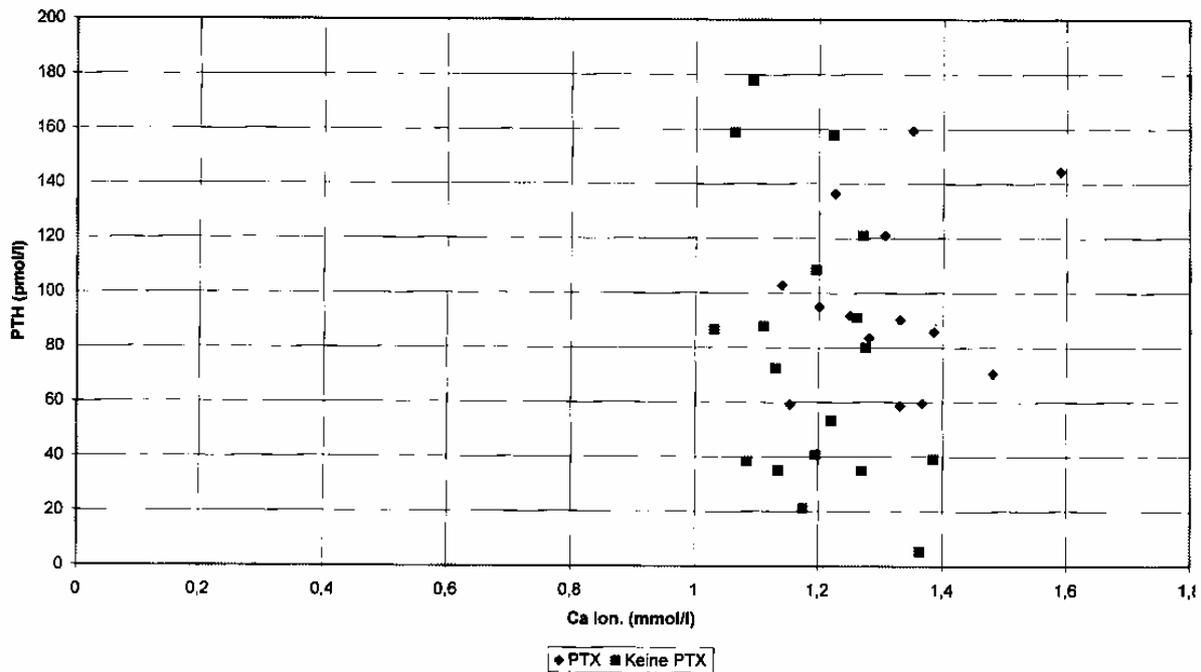


Abb. 10): Beschreibt die basalen PTH und Ca ion.-Wertepaare der einzelnen Patienten, unterteilt in Patienten mit PTX und ohne PTX.

3.3 Minimale Parathormon / Calcium - Koordinaten

Bei der Suppressionsuntersuchung zeigten sich niedrigste Werte von PTH zwischen 3,4 bis 106 pmol/l, im Mittel betrug der Wert für PTH_{min} 37,2375 pmol/l. Bei der Gruppe der später parathyreoidektomierten fanden sich Werte von 20 bis 106 pmol/l, der Mittelwert von 56,4357 pmol/l; in der Gruppe der nicht-parathyreoidektomierten Patienten zeigten sich Werte von 3,4 bis 67 pmol/l, im Mittel lag dieser bei 27,472 pmol/l. Der Wert für ion.Ca bei PTH_{min} lag von 0,92 bis 1,77mmol/l, im Durchschnitt bei 1,397 mmol/l; in der Gruppe der parathyreoidektomierten Patienten von 1,01 bis 1,77 mmol/l, im Mittel bei 1,4757 mmol/L. Bei der Gruppe, bei der keine Parathyreoidektomie empfohlen wurde, lag der Wert für ion.Ca zwischen 0,92 bis 1,73 mmol/l, im Mittel bei 1,361 mmol/l.

Tabelle 8: Ionisiertes Calcium und PTH-Werte während des Suppressionstestes bei maximaler Suppression (PTH_{min})

PTX		Keine PTX	
Ca io.(mmol/l) bei PTH _{min}	PTH _{min} (pmol/l)	Ca io.(mmol/l) bei PTH _{min}	PTH _{min} (pmol/l),
1,59	41,8	1,4	4,5
1,61	52	1,22	59
1,59	90,3	1,3	33
1,73	101	0,93	39,4
1,77	49	1,13	12
1,26	99	1,58	4,9
1,26	57,5	1,56	42
1,46	106	1,39	67
1,39	66	1,49	22,2
1,43	33	1,34	38
1,41	62,6	1,74	8,2
1,01	20	0,92	13,2
1,55	25,3	1,62	38,5
1,52	27	1,2	3,4
		1,33	35
		1,42	7,5
		1,68	15,9
		1,33	10,4
MW: 1,47+/-0,202	MW: 56,44+/-29,635	MW:1,36+/-0,231	MW:27,5+/-19,436

Minimales Parathormon und ionisiertes Kalzium bei PTH min

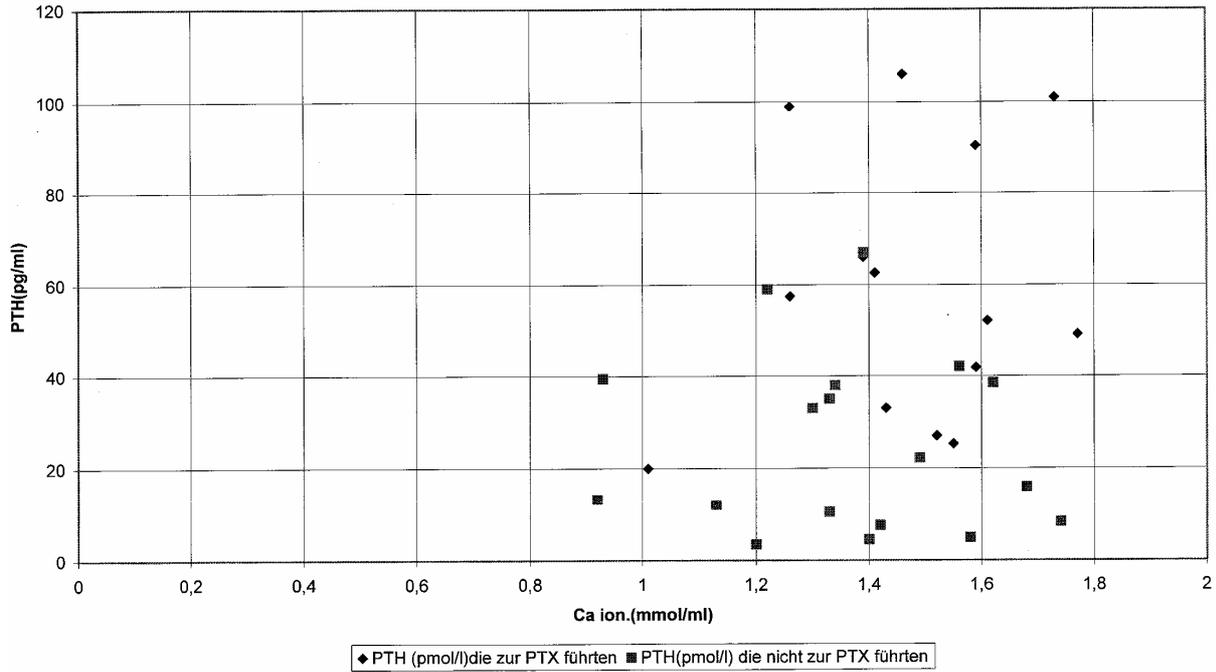


Abb. 11): Minimale PTH und korrespondierende Ca ion.-Werte der einzelnen Patienten, unterteilt in Patienten mit PTX und ohne PTX.

3.4 Maximale Parathormon / Calcium - Koordinaten

Bei der NSD-Stimulation zeigten sich maximale PTH-Werte von 20,9 bis 407 pmol/l, im Mittel bei 175,5625 pmol/l. In der Gruppe der nicht-parathyreoidektomierten fanden sich Werte von 57,5 bis 263,3 pmol/l, im Mittel 153,488 pmol/l. In der Gruppe der Patienten, den eine anschließende Parathyreoidektomie empfohlen wurde, zeigten sich Werte von 61,9 bis 407 pmol/l, im Durchschnitt 203,943 pmol/l. Die Werte für ion. Ca bei PTH max zeigten sich in der Gesamtgruppe von 0,8 bis 1,54 mmol/l, im Mittel bei 1,1075 mmol/l. In der Gruppe der parathyreoidektomierten Patienten fanden sich Werte von 0,8 bis 1,54 mmol/l, im Mittel 1,142 mmol/l. In der Patientengruppe, denen von einer PTX abgeraten wurde, fanden sich Werte von 0,81 bis 1,42 mmol/l, der Mittelwert lag bei 1,082 mmol/l.

Tabelle 9 : Ionisiertes Calcium und PTH während des Stimulationstests bei maximaler Stimulation (PTH_{max})

PTX		Keine PTX	
Ca ion. (mmol/l) bei PTH _{max}	PTH _{max} (pmol/l)	Ca io.(mmol/l) bei PTH _{max}	PTH _{max} (pmol/l),
1,14	164	1,11	171
1,32	134	0,85	206
1,06	263,5	1,1	231
1,31	249	0,97	260
1,21	154	0,9	97,1
1,08	198	1,08	57,5
0,98	254,5	1,07	111
1,16	407	1,32	204
1,08	313	0,8	61,9
1,21	76	1,07	154
1,06	145	1,12	98,9
1,54	168	1,28	122
0,96	162,3	1,07	263,3
1,15	250	1,42	20,9
1,14	164	0,81	256
		0,94	198
		1,09	96
		1,18	67,1
MW:1,14+/-0,153	MW: 203,9+/-54,753	MW:1,08+/-0,174	MW:153,5+/-56,348

Maximale PTH / Ca ion.- Koordinaten

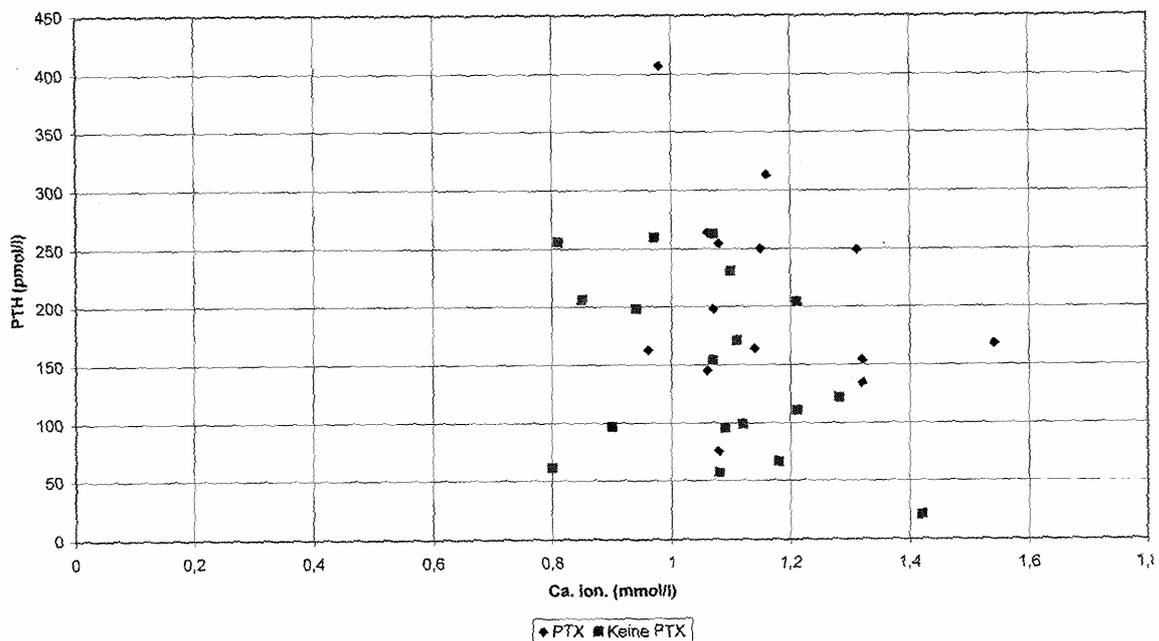


Abb. 12): Beschreibt die maximalen PTH und korrespondierenden Ca ion.-Werte der einzelnen Patienten, unterteilt in Patienten mit PTX und ohne PTX.

3.5 Setpoint nach graphischer Darstellung

Die Setpointwerte lagen in der Gesamtgruppe von 0,88 bis 1,45 mmol/l, im Mittel bei 1,201 mmol/l. Der Setpoint lag in der Gruppe der parathyreoidektomierten Patienten zwischen 1,07 bis 1,45 mmol/l, im Durchschnitt bei 1,257mmol/l. Der Setpoint der Gruppe der nicht parathyreoidektomierten Patienten lag zwischen 0,88 bis 1,31 mmol/l, im Durchschnitt bei 1,154 mmol/l.

Die Parathormonwerte am Setpoint lagen im Kollektiv zwischen 7,65 bis 189,5 pmol/l, im Durchschnitt bei 102,05 pmol/l. Die Parathormonwerte lagen in der parathyreoidektomierten Patienten-Gruppe zwischen 7,65 bis 189,5 pmol/l, im Durchschnitt bei 113,68 pmol/l. In der Gruppe der nichtparathyreoidektomierten Patienten lagen die Parathormonwerte zwischen 12,5 bis 182,5 pmol/l, im Durchschnitt bei 92,36 pmol/l.

Tabelle 10: Setpointwerte der untersuchten Patienten

PTX		Keine PTX	
Ca.-Setpoint(mmol/l)	PTH(mmol/l) am Setpoint	Ca.-Setpoint(mmol/l)	PTH(mmol/l) am Setpoint
1,23	102,9	1,115	82,5
1,38	93	0,88	182,5
1,2	176,8	1,06	132
1,45	175	1,28	149,7
1,44	101,5	1,02	54,55
1,2	148,9	1,15	31,2
1,13	156	1,2	76,5
1,38	133,3	1,22	131
1,225	189,5	1,07	42,05
1,22	54,5	1,22	98
1,22	105	1,31	53,55
1,34	92	1,11	67,6
1,105	93,6	1,17	150,9
1,285	138,5	1,277	12,15
1,24	38,8	1,055	145,5
		1,115	95
		1	56
		1,21	82,5
MW:1,26+/-0,109	MW:113,7+/-42,149	MW:1,15+/-0,112	MW:92,4+/-47,754

Setpoint im Vergleich PTX zu Nicht- PTX

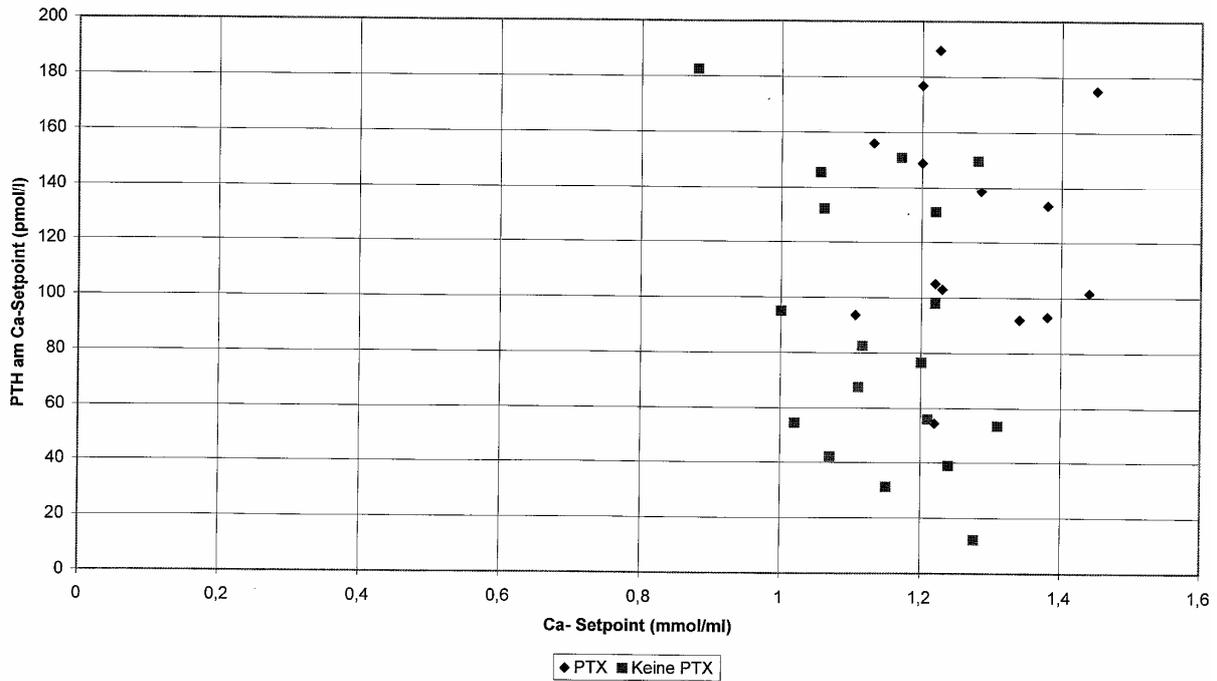


Abb. 13): Beschreibt den Setpoint und korrespondierende PTH-Werte der einzelnen Patienten, unterteilt in Patienten mit PTX und ohne PTX.

3.6 Setpoint nach mathematischer Darstellung

Die mathematisch geschätzten Ergebnisse des Brown'schen-4-Parameter Modells wurden den graphisch ermittelten Werten gegenübergestellt. Wichtig ist hier der Setpoint "C". Es zeigt sich in den nachfolgenden statistischen Erhebungen eine signifikante Korrelation des Wertes.

Tabelle 11: Ergebnisse mittels des Brownschen Modells: Mathematisch-geschätzt gegenübergestellt den graphisch bestimmten Werten (graph.).

A math././ Agraph.	D math././D graph.	C math. Setpoint	C graph. Setpoint	B math. Steigung	B graph. Steig.
180,4 // 171	24,86// 4,5	1,1	1,2	109	2,2
232,2// 260	121,19// 39,4	1,3	1,3	87,5	86
173,8// 164	18,37// 41,8	1,2	1,2	42,5	6,8
147,7// 134	30,69// 52	1,4	1,4	56,3	10
280,6// 263,3	13,21// 90,3	1,1	1,2	99,9	3,8
55,1// 57,5	127,12// 4,9	1,1	1,1	7,3	6
581,1// 249	9,03// 101	1,2	1,5	106,8	5,7
164,6// 189	422,14// 99	1,2	1,2	108,7	4,5
188,4// 254,5	48,89// 57,5	1,1	1,1	63,4	18,8
308,5// 407	47,78// 106	1,3	1,4	112,7	5,3
177,9// 313	1201,74// 66,3	1,3	1,2	71,1	45
78,9// 76	10,35// 33	1,2	1,2	26,4	1,2
167,1// 204	58,24// 67	1,3	1,2	73,3	3
223,1// 154	14,11// 49	1,3	1,4	44,9	5,2
159,9// 206	289,42// 59	1,2	0,9	76,2	25
187,5// 231	37,65// 67	1,2	1,0	38,9	13,3

99,5// 98,9	13,54// 8,2	1,3	1,3	11,3	5,1
902,2// 162,3	3,98// 25,3	0,6	1,1	0,4	6,6
86,7// 122	20,74// 13,2	1,1	1,1	7,6	13,5
237,0// 263,3	61,13// 38,5	1,2	1,2	69,1	9,2
216,8// 250	36,95// 27	1,3	1,3	33,7	8,1
19,4// 20,9	77,48// 3,4	1,3	1,3	5,4	11,2
8,5// 11,1	70,33// 3,9	1,1	1,2	3,4	2
57,1// 67,1	40,50// 15,9	1,2	1,2	9,4	1,1
184,3// 96	8,79// 10,4	1,1	1,2	14,9	2,0
88,9// 97,1	36,06// 12	1,0	1,0	6,9	1
81,5// 61,9	3,53// 22,2	1,1	1,1	7,9	1,8
211,6// 145	7,92// 62,6	1,1	1,2	61,8	4,3
139,9// 168	38,59// 20	1,4	1,3	22,3	9
157,3// 158	18,92// 33,3	1,2	1,2	28,9	2,2
216,5// 256	272,05// 35	1,1	1,1	62,3	30
140,7// 198	46,84// 7,5	1,0	1	13,3	16,8

A= PTH_{max}, B= Slope, C= Setpoint, D= PTH_{min}.

Der graphisch bestimmte Wert für Parameter C/Setpoint ist $1,201 \pm 0,125683$, der mathematisch gewonnene Wert $1,178021 \pm 0,145060$, wobei das Setpoint-Minimum graphisch bei 0,88 und mathematisch bestimmt bei 0,620250 lag. Das graphisch bestimmte Setpoint-Maximum lag bei 1,45 und mathematisch bei 1,38377.

Als nächster Schritt wurden die ermittelten Daten gegenübergestellt (Tabelle 13). Der Mittelwert des mathematisch geschätzten Setpoints beträgt 1,178 und der Mittelwert des graphisch bestimmten Setpoints ist 1,201. Es zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,75250 (Spearman, Tabelle 14) zwischen dem für den graphisch und dem mathematisch bestimmten Setpoint.

Tabelle 12: Simple Statistics, Korrelation zwischen den durch mathematische Optimierung gewonnenen Werten und den graphisch bestimmten Werten.

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum	Label
C_F	32	1,178	0,145060	1,184	0,620250	1,383770	Setpoint math.optim
C_G	32	1,201	0,125683	1,21	0,88	1,45	Setpoint graphisch

C_F: Setpoint nach dem Brownschen Modell mathematisch optimiert.

C_G: Setpoint nach dem Brownschen Modell graphisch bestimmt.

N: Anzahl der Patienten

Median: Mittelwert sowohl des mathematisch optimierten als auch des graphisch bestimmten Setpoints

Std.Dev: Standardabweichung

Minimum: niedrigster bestimmter Setpoint

Maximum: höchster bestimmter Setpoint

Mean: Durchschnittswert

Tabelle 13: Spearman Korrelationskoeffizient/Prob>|R|under Ho:Rho=0/N=32

	C_F	C_G
C_F Setpoint geschätzt	1,00000 0,0	0,75250 0,0001
C_G Setpoint graphisch	0,75250 0,0001	1,00000 0,0

Bei Vergleich der Steigung/Slope zwischen mathematisch geschätzten und graphisch bestimmten zeigt sich hingegen keine Übereinstimmung. Der Mittelwert der mathematisch geschätzten Steigung beträgt 43,277642, der Wert der graphisch bestimmten Steigung ist 11,111515 (Tabelle 15).

Es zeigt sich ein niedriger Korrelationskoeffizient für die graphisch und mathematisch bestimmte Steigung/Slope.(0,31645, Spearman, Tabelle 16) und (0,30047, Pearson, Tabelle 17).

Tabelle 14: Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std.Dev	Median	Minimum	Maximum	Label
B_F	32	43,277842	34,892007	38,964600	0,391390	112,648000	Steigung Geschätzt
B_G	32	11,111515	16,440122	5,700000	1,000000	86,000000	Steigung Graphisch

B_F: Steigung nach dem Brownschen Modell mathematisch optimiert

B_G: Steigung nach dem Brownschen Modell graphisch bestimmt

N: Anzahl der Patienten

Median: Mittelwert der sowohl mathematisch optimierten als auch der graphisch bestimmten Steigung

Std.Dev.: Standardabweichung

Mean: Durchschnittswert

Minimum: kleinste bestimmte Steigung

Maximum: größte bestimmte Steigung

Tabelle 15: Pearsons Korrelationskoeffizient/Prob> | R | unter Ho : Rho 0/N=32

	D_F	D_G
D_F Steigung geschätzt	1,00000 0,0	0,31645 0,0728
D_G Steigung graphisch	0,31645 0,0728	112,648000 86,000000

Tabelle 16: Spearman Korrelationskoeffizient/Prob> | R | unter Ho:Rho=/N= 32

	D_F	D_G
D_F Steigung geschätzt	1,00000 0,0	0,30047 0,0893
D_G Steigung graphisch	0,30047 0,0893	1,00000 0,0

Abb. 14): Korrelation zwischen graphisch bestimmten und mathematisch geschätzten Setpoint-Werten

Korrelationen zwischen den geschätzten und den graphisch bestimmten Werten

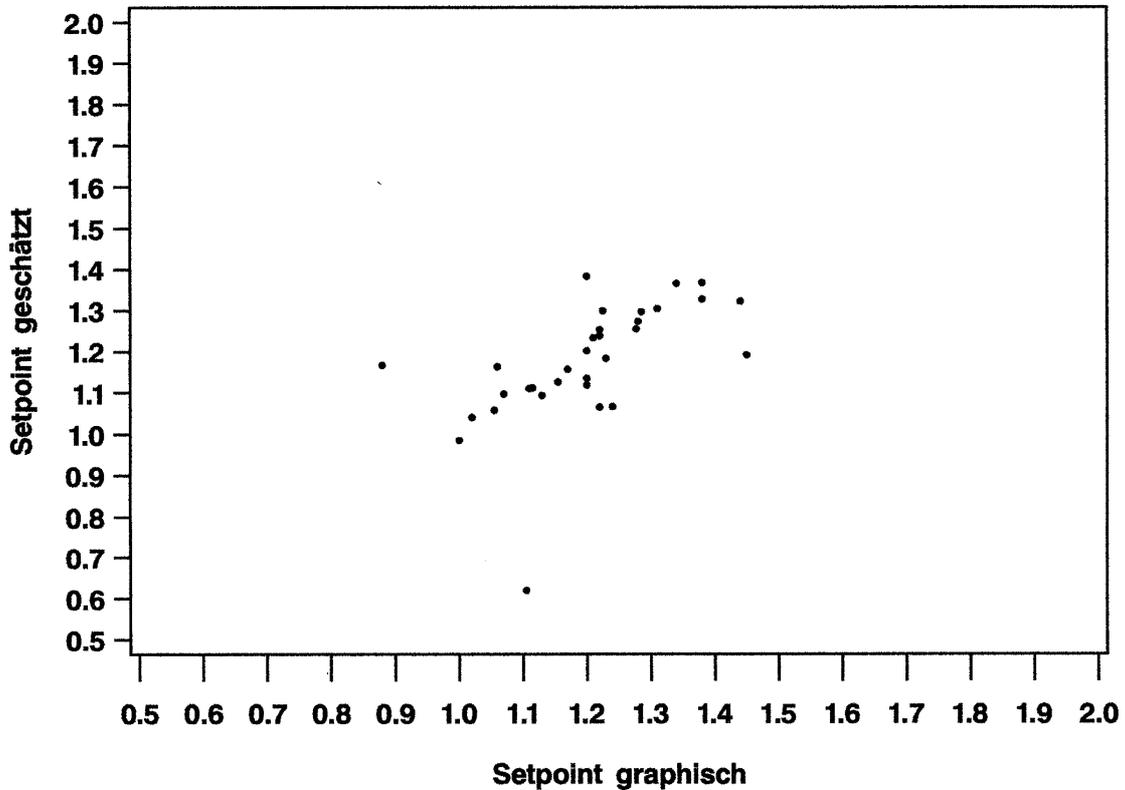
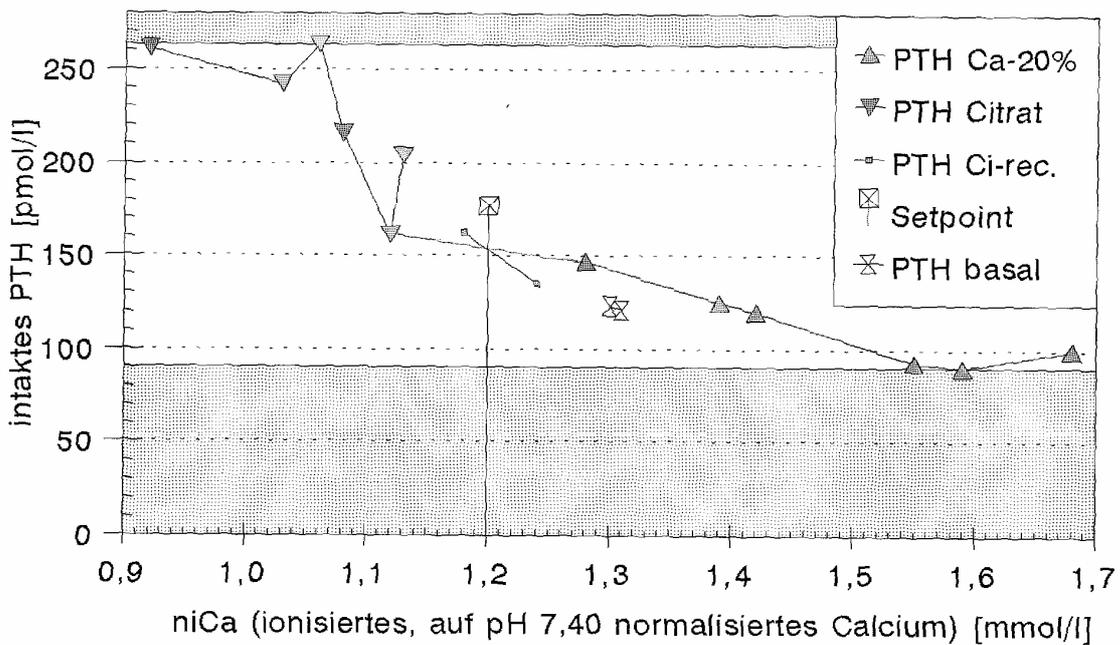
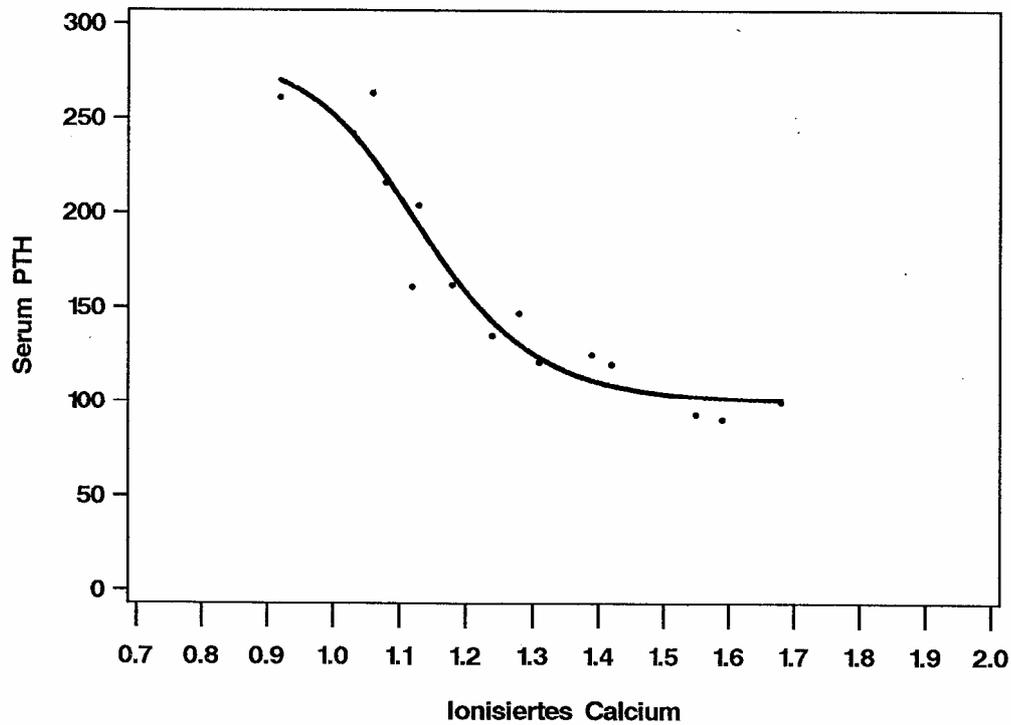


Abb. 15): Vergleich graphisch a) mit mathematisch b) ermitteltem SP am Beispiel eines Patienten (Nr.6)

a) graphisch



b) mathematisch



Patient Nr. 6

3.7. Klinische Ergebnisse

In der Zeit vom 07.12.1993 bis 15.09.1997 sind 32 hämodialysepflichtige Patienten untersucht worden.

Tabelle 17: Patienten aufgelistet nach Alter, Geschlecht, Dialysedauer in Monaten, PTH und Calcium_{Basal}, PTH und Calcium_{max}, PTH und Calcium_{min}, Setpoint, PTH am Setpoint sowie PTX

Patient	Alter	Geschlecht	Dialyse-Dauer in Monaten	PTH _{Basal}	Ca _{basal}	PTH _{max}	Ca/PTH _{max}	PTH _{Min}	Ca/PTH _{min}	PTH am SP	SP	PTX
1	46	w	26	72,45	1,13	171	1,11	4,5	1,4	82,5	1,155	N
2	49	w	29	158,8	1,0625	206	0,85	59	1,22	182,5	0,88	N
3	49	w	29	177,8	1,0925	231	1,1	33	1,3	132	1,06	N
4	45	w	147	121	1,27	260	0,97	39,4	0,93	149,7	1,28	N
5	56	w	68	94,95	1,2	164	1,14	41,8	1,59	102,9	1,23	J,st
6	47	m	1	85,75	1,385	134	1,32	52	1,61	93	1,38	J,t
7	66	w	11	121	1,305	263,5	1,06	90,3	1,59	176,8	1,2	J,t
8	26	m	90	86,6	1,03	97,1	0,9	12	1,13	54,55	1,02	N
9	52	w	90	34,95	1,135	57,5	1,08	4,9	1,58	31,2	1,15	N
10	71	w	58	144,5	1,59	249	1,31	101	1,73	175	1,45	J,st

11	63	w	84	108,5	1,195	111	1,21	42	1,56	76,5	1,2	N
12	60	w	100	136,3	1,225	198	1,07	99	1,26	148,9	1,2	J,t
13	42	w	23	102,8	1,14	254,5	1,08	57,5	1,26	156	1,13	J,st
14	65	w	52	159,5	1,35	407	0,98	106	1,46	133,3	1,38	N
15	49	w	9	83,55	1,28	313	1,16	66	1,39	189,5	1,225	J,st
16	60	m	87	59,17	1,154	76	1,08	33	1,43	54,5	1,22	J,t
17	59	m	122	157,8	1,223	204	1,21	67	1,39	131	1,22	N
18	63	m	64	70,4	1,481	154	1,32	49	1,77	101,5	1,44	J,t
19	50	w	105	40,7	1,195	61,9	0,8	22,2	1,49	42,05	1,07	J,st
20	50	w	105	91,68	1,25	145	1,06	62,6	1,41	105	1,22	N
21	54	m	49	59,5	1,366	168	1,54	20	1,01	92	1,34	J,st
22	54	m	49	80	1,275	158	1,07	38	1,34	98	1,22	N
23	55	m	6	39	1,385	98,9	1,12	8,2	1,74	53,55	1,31	N
24	62	w	29	58,6	1,33	162,3	0,96	25,3	1,55	93,6	1,105	J,st
25	61	m	4	38,36	1,084	122	1,28	13,2	0,92	67,6	1,11	N
26	36	w	48	90,9	1,26	263,3	1,07	38,5	1,62	150,9	1,17	N
27	41	m	38	90,25	1,33	250	1,15	27	1,52	138,5	1,285	N
28	31	m	48	5,43	1,363	20,9	1,42	3,4	1,2	12,15	1,277	N
29	53	w	1	87,75	1,11	256	0,81	35	1,33	145,5	1,055	N
30	53	w	1	21,15	1,175	198	0,94	7,5	1,42	95	1	N
31	61	w	30	53,2	1,22	96	1,09	15,9	1,68	56	1,21	N
32	62	m	12	34,9	1,27	67,1	1,18	10,4	1,33	38,8	1,24	N
Mittelwert	53,036 +/- 10,25	M :12 W :20	57,6 +/- 39,57	86,48 +/- 36,578	1,25 +/- 0,299	178,68 +/- 62,854	1,11 +/- 0,169	40,14 +/- 29,508	1,415 +/- 0,0491	103,05 +/- 47,728	1,201 +/- 0,129	

PTX : s: subtotale Parathyreoidektomie, t: totale Parathyreoidektomie
SP: Setpoint

3.7.A Anzahl der Parathyreoidektomien

Im Anschluss an die Setpoint-Bestimmungen wurden 12 Patienten parathyreoidektomiert, es erfolgten 8 subtotale und 4 totale Parathyreoidektomien.

Tabelle 18: Anzahl der untersuchten Patienten mit nachfolgenden Parathyreoidektomien

Anzahl		Gesamt	
Patienten	32	32	
Parathyreoidektomie	12	8 subtotale	4 totale (mit Autotranspl.)
Keine Parathyreoidektomie	20	32	

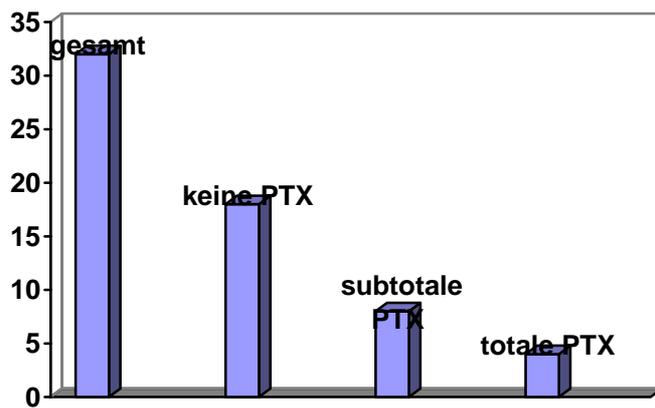


Abb. 16): Anzahl der gesamten Untersuchungen mit nachfolgenden Parathyreoidektomien. (Totale PTX mit Autotransplantation von NSD-Gewebe in den Unterarm.)

3.7.B Parathyreoidektomie- Indikation anhand verschiedener Werte

Die PTH-Bestimmung kann im Hinblick auf das Vorhandensein eines HPT Auskunft geben. Der Normwert für Parathormon (PTH intact) beträgt 1,1-5,8 pmol/l. Die Basalwert- Bestimmung der untersuchten Patienten wurde üblicherweise 10 min. bzw. 5 min. vor Infusionsbeginn durchgeführt (13).

Insgesamt zeigt die alleinige basale PTH-Bestimmung eine quantitative Sekretionsleistung der NSD an. Die Setpointbestimmung zeigt auf der anderen Seite eine qualitative Sekretionsleistung der NSD an, d.h. den Funktionszustand der Parathyreoideae, bei einer Rechtsverschiebung des Setpoints kann einem Nicht-Ansprechen auf eine konservative Therapie ausgegangen werden. Wenn man die alleinige 10-fache Erhöhung des PTH-Werts(>50pmol/l) zur Grundlage einer PTX herangezogen hätte, wären 25 von 32 Patienten (78, 125%) therapierefraktär hinsichtlich einer konservativen Therapie.

Tabelle 19: PTH_{basal}-Werte der untersuchten Patienten

Gesamt	↑ PTH _{basal} >50pmol/l	↓ PTH _{basal} <50pmol/l	n. PTH _{basal} (1,1-5,8 pmol/l)
32	25	1	6
100%	78,125%	3,125%	18,75%

Die einmalige Bestimmung des basalen Parathormon in Kombination mit basalem ionisiertem Calcium kann die Aussagekraft im Hinblick auf einen sHPT erhöhen (43), (62).

Zeigen sich in der Bestimmung mehr als 10-fach erhöhte PTH-Werte und erhöhte Werte für ionisiertes Calcium (>1,3 mmol/l), ist die Hypercalcämie wahrscheinlich abhängig von den NSD. Finden sich 10-fach erhöhte PTH-Werte und ion. Calcium-Werte <1,3 mmol/l ist die Hypocalcämie der Grund für den

erhöhten PTH-Wert, d.h. die NSD wird durch die Hypocalcämie stimuliert (56). Insgesamt fand sich die Kombination aus erhöhtem PTH und erhöhtem ionisierten Calcium bei 8/32 Untersuchungsreihen. Die Therapierefraktärität wäre bei 8 gegenüber 32 Untersuchungen anzunehmen (25%).

Tabelle 20: PTH_{basal}-Werte und ionisierte Calcium_{basal}-Werte der untersuchten Patienten

Gesamt-Untersuchungen	↑PTH(>50pmol/l) +↑Ca(>1,3mmol/l)	↑PTH(>50pmol/l) ↓Ca(<1,3mmol/l)	+ ↓PTH(<50pmol/l) +↑Ca(>1,3mmol/l)	↓PTH(<50pmol/l) +↓Ca(<1,3mmol/l)
32	8	17	2	5
100%	25%	53,125%	6,25%	15,625%

Zur genaueren Beurteilung der Therapierefraktärität der NSD wurde die Kombination PTH/ ion. Ca in eine Beziehung mit dem SP gesetzt. Der Vergleich zeigte, dass bei 7 Patienten ein erhöhter Parathormon-Wert, ein erhöhter Calcium-Wert und eine Rechtsverschiebung des Calcium-Setpoints bestand. Bei 9 Patienten fand sich ein erhöhter basaler Parathormon-Wert, eine Rechtsverschiebung des SP bei normalem, bzw. erniedrigtem ion. Calcium. Bei 3 Patienten fanden sich eine Rechtsverschiebung des SP und ein erhöhter Calciumwert bei normalem Parathormonwert. Darüber hinaus bestanden weitere Kombinationen ohne SP-Verschiebung nach rechts.

Tabelle 23: PTH_{basal}-Werte/ ion.Calcium im Vergleich mit Setpoint

	PTH>50pmol/l + Ca>1,3mmol/l +SP>1,2	PTH>50+ Ca<1,3+ SP>1,2	PTH>50+ Ca<1,3+ SP<1,2	PTH>50+ Ca>1,3+ SP<1,2	PTH<50+ Ca>1,3+ SP>1,2	PTH<50 Ca<1,3+ SP<1,2	PTH<50+ Ca<1,3+ SP>1,2
PTX	4	4	3	1		1	
Keine PTX	3	5			2	2	
Gesamt	7	9	3	1	2	3	1

Der Calcium-Setpoint im hier untersuchten Patientenkollektiv lag zwischen 0,88 bis 1,45 mmol/l, im Mittel bei 1,201 mmol/l. Bei 20 von 32 Patienten wurde eine Verschiebung des Calcium-Setpoints nach rechts, d.h. auf >1,2 mmol/l festgestellt.

Tabelle 21: Setpointmittelwerte in mmol/l

	Minimum	Maximum	Mittelwert
PTX	1,07	1,45	1,257
Keine PTX	0,88	1,31	1,154
Gesamt	0,975	1,38	1,201

Gesamtuntersuchungen	SP>1,2 mmol/l	SP<1,2 mmol/l
32	20	12

4. Diskussion

Bei chronischer Niereninsuffizienz reichen Phosphatrestriction, eine positive Calciumbilanz und eine forcierte Calcitriolbehandlung oft nicht aus, die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verhindern, oder ihn zur Rückbildung zu bringen (25), (30), (47).

Untersuchungen an Hämodialyse-Patienten mit therapierefraktärem HPT nehmen in den letzten Jahren einen immer größeren Rahmen, nicht nur in der klinischen Forschung, sondern auch in der klinischen Anwendung ein (19), (29), (41), (71), (76), (87), (123), (133). Primäres Ziel der Hormon- und Basalwertuntersuchungen ist die Optimierung des konservativen therapeutischen Vorgehens und das Erkennen einer Therapierefraktärität.

Einzel-Messungen von medizinisch wichtigen Parametern (Basalwerte für ionisiertes Calcium und Parathormon) sind oft nicht ausreichend, um die Therapie optimal zu steuern und zu überwachen. Die Beschreibung des Funktionszustandes der NSD wird dadurch nur unzureichend wiedergegeben (19). Aussagekräftiger als die Basalwertbestimmung ist die Darstellung und Wiedergabe bestimmter Hormonausschüttungen als zirkadianer Rhythmus oder die pulsatile Hormonausschüttung (66). Darüber hinaus ergeben Parathormon-Messungen im Zusammenhang mit dem aktuellen ionisierten Serumcalcium einen Hinweis auf den Regulationszustand der Nebenschilddrüsen (4). Schmitt et al. (66) und Grant et al. (139) wiesen nach, dass die PTH-Sekretion nicht nur von absoluten Veränderungen des ionisierten Calciums abhängt, sondern auch von der Menge des ionisierten Calciums. Bei ihren Arbeiten stellten sie fest, dass umso mehr PTH von den NSD sezerniert wird, wenn der Calcium-Spiegel im Serum mit höherer Geschwindigkeit sinkt. 1999 fanden Schmitt et al. die pulsatile PTH-Sekretion bei Urämie, bei mehr als 60% vermindert (65).

Die Funktionszustände der NSD, insbesondere die Calciumempfindlichkeit, lassen sich gut mit der Calcium-Setpoint-Bestimmung untersuchen und beschreiben (4). Sie ist eine wenig genutzte und nicht einheitliche Methode, obwohl sie ein wichtiger prognostischer Parameter im Hinblick auf weitere Therapieoptionen des renalen sHPT bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sein kann (79), (69), (86).

Eine einfache, einheitliche praktikable Lösung zur Setpoint-Bestimmung steht bisher nicht zur Verfügung. Ebenso gibt es keine Aussage zur Wertigkeit des Setpoints als weiteres Kriterium bei der Indikationsstellung zur PTX. Dadurch ist das bisher vorliegende Datenmaterial, welches Grenzen akzeptabler Veränderungen von sicher pathologischen Veränderungen abgrenzt, nicht ausreichend (132).

4.1 Nebenschilddrüsen- Suppression und -Stimulation

Das Sekretionsverhalten des Parathormons zeigt eine vom jeweiligen ionisierten Plasmacalciums bestimmte sigmoidale Charakteristik (4), (57), (81). Dieses sigmoidale Verhalten wird durch kontrollierte Stimulation bzw. Suppression der NSD durch Induktion einer Hypocalcämie bzw. Hypercalcämie herbeigeführt (29), (71).

Zur Stimulation/Suppression der NSD bei Hämodialyse-Patienten sind unterschiedliche Methoden und Anwendungen etabliert.

Felsenfeld et al. verwendeten hohes und niedriges Calciumdialysat an zwei verschiedenen Tagen (29), Messa et al. verwendeten EDTA- und Calciumgluconat-Infusionen an zwei verschiedenen Tagen (12) und Goodman et al. und Ramirez et al. gaben separate Calcium- und Citratinfusionen an aufeinanderfolgenden hämodialysefreien Tagen (86), (24). Citrat- und Calciuminfusionen an einem hämodialysefreien Tag, das sogenannte "Cica-clamp"-Verfahren wurde von Schwarz et al. entwickelt (32). Madsen et al. verwendeten das sogenannte "Dia-clamp"-Verfahren, bei dem während einer Hämodialysesitzung Citrat- und Calciumgluconat-Infusionen verabreicht werden (14).

Im Rahmen unserer Untersuchungen (von 1993 bis 1997) wurden vier unterschiedliche Stimulations-/Suppressionsverfahren angewendet und verglichen. In 32 Untersuchungsreihen wurden jeweils verwertbare, reproduzierbare Ergebnisse bestimmt.

- A nach Messa et al. (12)
- B nach Ramirez et al. (24)
- C nach Schwarz et al. (32)
- D nach Madsen et al. (14)

Tabelle 23: Ergebnisse nach Methoden

	A- nach Messa (8 Unters.)	B- nach Ramirez (13 Unters.)	C- nach Schwarz (7 Unters.)	D- nach Madsen (4 Unters.)	ABCD (32)Mittelwert
PTH _{min}	47,94	34,33	47,17	31,15	40,14 +/-5,6
PTH _{max}	223,18	154,77	153,67	186,2	178,68 +/-5,66
PTH _{basal}	103,28	75,95	87,41	85,45	86,48 +/-2,7

Insgesamt zeigten sich bei allen vier angewendeten Verfahren, dass die NSD ausreichend supprimiert, bzw., stimuliert wurden, d.h. auf die Hälfte bzw. das doppelte des Ausgangswertes. Es fanden sich PTH- Werte von 4,5 pmol/l als niedrigster Suppressionswert und bis 313 pmol/l als höchster Stimulationswert.

Daher konnten alle erhobenen Befunde zur Setpoint-Berechnung herangezogen werden.

Wie Madsen et al. stellten wir fest, dass die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsverfahren vergleichbar sind (14).

Aufgrund der Praktikabilität, der geringen Patientenbelastung und Ersparnis bei Laborkosten bei Material- und Personaleinsatz, ist die "Dia-Clamp"-Methode, bzw. die "Cica-Clamp"-Technik die einfachste, effektivste und praktikabelste Methode zur Suppression und Stimulation der NSD bei Hämodialyse-Patienten.

Darüber hinaus bietet das einzeitige Verfahren den großen Vorteil der Zeitersparnis, da der Patient in einer Sitzung untersucht werden kann. Auf Grund dessen sind zur Bestimmung des SP sowohl die "Cica-Clamp"-Technik (32), als auch das "Dia-Clamp"-Verfahren (14) für die routinemäßige Anwendung im "Dialysealltag" die geeignetsten Methoden.

4.2 Setpoint-Bestimmung

Die Dynamik der individuellen Beziehung zwischen dem gemessenen Wertepaaren PTH und ionisiertem Calcium unter Hypocalcämie, bzw. Hypercalcämie kann durch eine sigmoidale Kurve beschrieben werden (4).

Der Mittelpunkt der PTH-Sekretion, in dem das ionisierte Calcium die PTH-Sekretions-Aktivität moduliert, bzw. der Calciumwert, bei dem die PTH-Sekretion halbmaximal supprimiert ist, wird als Setpoint definiert (82).

Setpoint-Bestimmungen wurden sowohl von Felsenfeld et al. (29), als auch von Parfitt (44) und Brown (4) vorgelegt. Als aussagekräftigste und am häufigsten angewendete Methode hat sich das 4-Parameter-Modell von Brown etabliert (19), (20), (21).

Bei 32 Patienten führten wir die individuelle Setpoint-Bestimmung nach dem Brown'schen 4-Parameter-Modell durch (9).

Die graphisch-bestimmten SP-Werte wurden mit den mathematisch-berechneten SP verglichen um eine standardisierte Auswertung zu gewährleisten. Es zeigte sich eine hohe Korrelation von 0,7525.

Für die weitere Auswertung wurden die graphisch-ermittelten Setpoints verwendet, da diese schneller und einfacher mit Hilfe der erstellten Kurve zu ermitteln waren.

Der Referenzwert des Calcium-Setpoints ist $<1,2$ mmol/l (4). Eine Rechtsverschiebung des Setpoints besteht, wenn dieser $>1,2$ mmol/l beträgt. Die Rechtsverschiebung des Setpoints bedeutet, dass eine verminderte Calciumempfindlichkeit der NSD vorliegt und damit die Indikation zur PTX gestellt werden kann (4).

Der Calcium-Setpoint im hier untersuchten Patientenkollektiv lag zwischen 0,88 bis 1,45 mmol/l, im Mittel bei 1,201 mmol/l. Bei 20 von 32 Untersuchungen wurde eine Verschiebung des Calcium-Setpoints nach rechts, d.h. auf $>1,2$ mmol/l festgestellt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen im Einklang mit Veröffentlichungen vieler Autoren, dass es im Verlauf der Niereninsuffizienz zu einer zunehmenden Verschiebung des Calcium-Setpoints der Parathormon-Sekretion nach rechts kommt (9), (14), (19), (22), (23), (29), (82), (83), (84).

Andere Gruppen beschreiben einen normwertigen Setpoint bei renalem sekundärem Hyperparathyreoidismus bei jedoch inhomogenen Patientengruppen hinsichtlich des Dialyseverfahrens (12), (21), (24), (76), (85), (86).

Borrego et al. (87) zeigte in seinen Untersuchungen an Hämodialyse-Patienten, dass der Calcium-Setpoint den anhaltenden Veränderungen des Serum-Calciums, unabhängig von der PTH-Sekretion, folgt. Felsenfeld et al. (88) beschrieb, dass sich die PTH-Calcium-Kurve bei Hämodialyse-Patienten an das vorwiegende umgebende Serum-Calcium adaptiert.

Insgesamt fanden sich bei unseren Untersuchungen deutliche Setpointverschiebungen in der Mehrzahl der Untersuchungen bei HD-Patienten (62%). Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit den von Malberti und Brown erhobenen Daten (19), (22). Im Vergleich zu den Untersuchungsbefunden mit normwertigem SP bei sHPT, z.B. Ramirez et al. (73) n=13, waren unsere Untersuchungskollektive deutlich umfangreicher. Bei breiter SP-Streuung bei allen Autoren muss angenommen werden, dass die Ergebnisse zu kleiner Patientengruppen hinsichtlich einer Aussage der SP-Veränderung nicht sicher zu verwerten sind.

Von 32 Untersuchungen wurden 12 Untersuchungen ohne laufende Calcitriol-Therapie durchgeführt, dabei zeigten sich 9 Setpoints nach rechts verschoben. Unter p.o.-Calcitrioltherapie wurden 14 Untersuchungen durchgeführt, davon waren bei 10 Untersuchungen der SP nach rechts verschoben.

4 Untersuchungen wurden unter Calcitriol-Pulstherapie durchgeführt, bei einer fand sich ein pathologischer SP.

Insgesamt zeigen sich bei 75% der Patienten eine Rechtsverschiebung des SP ohne Calcitriol-Therapie. Unter oraler Calcitriol-Therapie war bei 60% der Patienten der SP nach rechts verschoben und unter hochdosierter Calcitriol-Pulstherapie zeigte sich bei 50% eine Rechtsverschiebung des SP. Wobei hier die untersuchte Gruppe zu klein ist, um es eindeutig zu verwerten. Eine Tendenz ist jedoch anzunehmen.

Dieses Resultat, dass eine frühzeitige Behandlung mit Calcitriol die Vermehrung der NSD-Masse bremst und den SP normalisiert, steht mit den Ergebnissen von Delmez et al. (10), Dunlay et al. (69), Varghese et al. (70), Kwan et al. (68), Malberti et al. (71), Gallieni et al. (72) und Tsukamoto et al. (63) in Einklang.

Im Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten mit Calcitriol zeigt sich eine häufigere Rechtsverschiebung ohne Therapie (9/12) und eine geringere

Häufigkeit der Rechtsverschiebung, je aggressiver diese Substitutionstherapie durchgeführt wird.

Der Einfluss von Calcitriol, i.v. oder oral verabreicht, auf die Setpointcharakteristik wird kontrovers diskutiert.

Slatopolsky et al. (6) fanden, dass nur die iv.-Calcitriolgabe den Setpoint normalisiert. Hardy-Yverneau et al. (76) hingegen, stellten die Nützlichkeit des Setpoints bei Untersuchungen an HD-Patienten in Frage. In ihren Untersuchungen veränderte sich der Setpoint nach Calcitriolgabe nicht. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Ramirez et al. (73), Rodriguez et al. (74) und Ouseph et al. (75). Ali et al. (19) zeigte an Untersuchungen bei 12 HD-Patienten, dass die konventionelle VitD3-Gabe nicht ausreicht zur PTH-Suppression und zur Setpoint-Normalisierung. Auch bei Pahl et al. (77), Caravaca et al. (78), Brossard et al. (79) und Rodriguez et al. (80) stellte sich unter Calcitrioltherapie keine Setpoint-Normalisierung dar.

Auf Grund der kontroversen Diskussion und der Bedeutsamkeit zur Indikationsstellung einer konservativen oder chirurgischen Therapie ist die Suche nach zusätzlichen Informationen über das Regulationsverhalten der NSD Gegenstand aktueller Untersuchungen.

4.3 Der Setpoint als Indikationshilfe

Eine einheitliche Empfehlung zur PTX steht bisher nicht zur Verfügung. Mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen wurden weitere Kriterien zur Indikationshilfe der Therapieplanung bei renalem sHPT gestellt. Schwarz (81) zeigte in seinen Untersuchungen bei Patienten mit pHPT, dass eine PTX den Setpoint normalisiert. Malberti et al. (23) und Ali et al. (19) stellten bei Calcitriolrefraktärem sHPT dar, dass eine PTX zur SP-Normalisierung indiziert ist.

Der alleinige PTH-Wert gibt keine Auskunft darüber, ob es sich um einen primären, sekundären oder tertiären HPT handelt. Ebenso wenig gibt er keine Informationen über einen eventuell bestehenden Calcium- oder Calcitriol-Mangel. PTH gibt ebenfalls keine Auskunft über die Nebenschilddrüsenfunktion, d.h., ob diese noch suppressionsfähig ist. Somit kann eine einmalige Bestimmung des Basalwertes für Parathormon nicht ausreichend sein, um die Indikation für oder gegen eine Parathyreoidektomie zu stellen (14).

Die einmalige Bestimmung des basalen Parathormon in Kombination mit basalem ionisiertem Calcium kann die Aussagekraft im Hinblick auf einen sHPT erhöhen (43), (62). Zeigen sich in der Bestimmung mehr als 10-fach erhöhte PTH-Werte und erhöhte Werte für ionisiertes Calcium ($>1,3$ mmol/l), ist die Hypercalcämie wahrscheinlich abhängig von des NSD. Finden sich 10-fach

erhöhte PTH-Werte und ion. Calcium-Werte $<1,3$ mmol/l ist die Hypocalcämie der Grund für den erhöhten PTH-Wert, d.h. die NSD wird durch die Hypocalcämie stimuliert (56).

Für eine genauere Differenzierung und Einschätzung der Schwere des renalen sHPT reicht dieses nicht aus. Hierfür eignet sich der Setpoint, der einen genauen Einblick in den Funktionszustand, d.h. die Supprimierbarkeit und Stimulierbarkeit der NSD ermöglicht.

Bei einer supprimierbaren NSD unter induzierter Hypercalcämie, liegt der Calcium-Setpoint $<1,2$ mmol/l. Es besteht damit keine medikamentöse Therapierefraktärität. Hier besteht die Indikation zur erstmaligen, bzw. fortgesetzten Verabreichung von Calcitriol, wobei zwei verschiedene Darreichungsformen bestehen.

Eine nicht supprimierbare NSD unter künstlich-induzierter Hypercalcämie zeigt in der Regel einen nach rechts verschoben Setpoint ($> 1,2$ mmol/l).

Hier besteht die Indikation zur PTX, da die NSD einer medikamentöse Therapie nicht mehr zugänglich wären.

Tabelle 24: Vergleich der Anzahl von PTX-Indikation anhand verschiedener Werte:

Indikation zur PTX	Basales PTH 10-fach erhöht (>50 pmol/l)	Basales PTH 10-fach erhöht (>50 pmol/l) mit erhöhtem Calcium ion. $>1,3$ mmol/l	SP $>1,2$ mmol/l
ja n=14	13/14 Untersuchungen	7/14 Untersuchungen	11/14 Untersuchungen
nein n=18	12/18 Untersuchungen	1/18 Untersuchungen	9/18 Untersuchungen
Gesamt n=32	25/32 Untersuchungen	8/32 Untersuchungen	20/32 Untersuchungen

Zusammenfassend zeigte sich bei der Gegenüberstellung der Kriterien zur Indikationsstellung zur PTX, dass beim alleinigen zu Grunde legen des 10-fach erhöhten PTH_{basal} -Wertes bei 25 Untersuchungen (78,125%) im Anschluss eine PTX empfohlen worden wäre. Im Vergleich zum Setpoint wären die PTX zu frühzeitig empfohlen worden, ohne etwaige Therapieoptionen voll auszunutzen, 5 Operationen hätten durch konservative Therapie ersetzt werden können.

Bei Hinzuziehen der Kombination aus mehr als 10fach erhöhtem PTH und erhöhtem ion. Calcium $>1,3$ mmol/l als alleinige Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung zur PTX, wären auf Grund der erhobenen Daten 8 PTX durchgeführt worden (25%). Im Vergleich zum Setpoint wären 12 Operationen nicht empfohlen worden.

Von den 20 empfohlenen PTX erfolgten tatsächlich 12 Operationen, davon 8 subtotale Parathyreoidektomien und 4 totale Parathyreoidektomien. 8 Untersuchte mit Indikation zur PTX lehnten die Operation ab, bzw. waren zu diesem Zeitpunkt nicht operationsfähig.

Bei 12 Untersuchungen zeigten sich ein normwertiger SP, hier wurde eine intensiviertere konservative Behandlung (Anpassung des Dialysatcalciums und kontrollierte Maximierung der Calcitriolgabe, intravenös oder oral, als Pulstherapie zur Nebenschilddrüsen-Suppression) empfohlen.

4.4 Einfluss von Störgrößen

Das Problem des Messens besteht darin, jene Messwerte zu erkennen und auszuschließen, die das Endergebnis verfälschen. Zu beachten ist bei Untersuchungen an der Hämodialyse z.B. die Rezirkulation, welche zu vernachlässigen ist, wenn die Blutentnahme am kontralateralen Arm erfolgt (14).

Für die Bestimmung eines aussagekräftigen Setpoint müssen hinreichend viele Datenpunkte, die in dem definierten Zeitfenster und Zeitmuster erstellt werden. Wichtig sind für die klinische Praktikabilität standardisierte Bedingungen, d.h. bestimmte Räumlichkeiten, Anzahl der Blutabnahmen = Anzahl der Datenpunkte, Vorgabe des Zeitfensters, Menge, Art und Dauer der infundierten Lösungen und eine standardisierte Auswertung.

4.5 Schluss

In neuerer Zeit sind signifikante Fortschritte im Verständnis der PTH-Sekretion in vivo erzielt worden. Unter anderem wurde festgestellt, dass PTH als Antwort auf ein erniedrigtes ionisiertes Calcium von der NSD sezerniert wird. Die ursächlichen Zusammenhänge der Regelkreise konnten jedoch bis dato noch nicht dargelegt werden. Um die PTH-Sekretionsantwort auf eine Hypo-, bzw. Hypercalcämie zu bewerten sind weitere Beobachtungen der NSD gefordert. Insbesondere das Phänomen, dass Veränderungen des ionisierten Calciums im Blut durch die NSD „erkannt“ und dementsprechend PTH sezerniert wird. Das Sekretionsverhalten des Parathormons zeigt eine vom jeweiligen ionisierten Plasmacalciums bestimmte sigmoidale Charakteristik und gibt Hinweise auf den Regulationszustand der Nebenschilddrüsen (14).

Die Resultate der Setpoint-Bestimmung zeigen, dass die "Dia-clamp"-Technik, während der Hämodialyse und das "Cica-Clamp"-Verfahren an hämodialysefreien Tagen die praktikabelsten zur Funktionsdiagnostik der Nebenschilddrüsen bei dialysepflichtigen Patienten ist. Diese Testverfahren können im Rahmen der ambulant oder stationär durchgeführten Hämodialyse eingesetzt werden. Möglichkeiten der laborchemischen Bestimmung des PTH intact sowie des ionisierten Calcium müssen gegeben sein. Unter Berücksichtigung der laborchemischen Diagnostik ist sie praktikabel für alle Nephrologen. Dadurch ist es möglich, für jeden Patienten eine individuelle Parathormon-Calcium-Charakteristik, d.h. einen Calcium-Setpoint zu erstellen und den Funktionszustand der NSD wiederzugeben.

Bei den Kriterien für eine Parathyreoidektomie ist die Setpointbestimmung ein weiterer wichtiger laborchemischer Parameter. Sie verkürzt den Weg zur Operationsindikation, ist den Einzelbestimmungen von PTH und PTH/ion.Ca überlegen und verkürzt die von Cannata-Andia et al. empfohlene 6-8 Wochen dauernde Calcitriol-Therapie (56). Die gewünschte und überhaupt mögliche PTH-Suppression wird durch die Setpoint-Bestimmung in verkürzter Form dargestellt. Die Setpointbestimmung erscheint daher auch sinnvoll zur Anwendung im Verlauf einer forcierten Calcitriol-Therapie an, um Therapieeffekte nachzuweisen, bzw. den Weg zu einer Parathyreoidektomie abzukürzen.

Die wissenschaftlichen Forschungen im Bereich der NSD-Funktion haben die vielfältigen hormonellen und chemischen Interaktionen und Regelmechanismen bis heute nicht vollständig entschlüsselt. Neue Anwendungen und Vergleiche wie die Setpointbestimmung bieten weiterführende Untersuchungsmöglichkeiten zur Analyse und Gegenüberstellung der individuellen Ergebnisse. Dadurch kann das Ziel einer einheitlichen Empfehlung von Therapieoptionen bei renalem sHPT erreicht werden.

5. Literatur

1. Slatopolsky E., Bricker N.S.
The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in renal disease.
Kidney Int. 4, 1973, S.141-148
2. Brown E.M., Broadus A.E., Brennan M.F.
Direct comparison of in vivo and in vitro suppressibility of parathyroid function by calcium in primary hyperparathyroidism.
J.of Clin.. Endoc. Metabol., 48, 1979, S.604-610
3. Takasaki I., Shionoiri H.
Severe hyperparathyroidism with hypercalcemia associated with chronic renal failure at predialysis stage
Endocr J 46 (1), 1999, S.167-171
4. Brown E.M.
Four-parameter-model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue.
J.of.Clin. Endoc. Metabol., 56, 1983, S.572-581
5. Bonjour J.P.
1,25-Dihydroxy Vitamin d and phosphate homeostasis in early chronic renal failure: the "trade off hypothesis" revisited.
In Davison, AM.: Nephrology, vol II.Tindall,London, 1988, S.1059-1066
6. Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., Martin K.J.
Marked Suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients.
J. clin. Invest., 74, 1984, S.2136-2143
7. Massry S.G., Stein R., Garty J., Arieff A.I., Coburn J.W., Norman A.W., Friedler R.M.
Skeletal Resistance to the calcaemic action of parathyroid hormone in renal failure : Role of 1,25(OH)2D3.
Kidney Int. 9, 1976, S.467-474
8. Mendes V., Jorgetti V., Nemeth J., Lavergne A., Lecharpentier Y., Dubost C., Cournot-Widmer C., Bourdon R., Boudeau A., Zingraff J., Drücke T.
Secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients :
A clinico-pathological study.
Proc.EDTA 20, 1983, S.731-736
9. Brown E.M., Wilson R.E., Eastman R.C., Pallota J., Marynick S.P.
Abnormal regulation of parathyroid hormone release in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure.
J.clin. Endocrinol. 54, 1982, S.172-179
10. Delmez J.A., Tindira C., Grooms P., Dusso A., Windus D.W.
E.Slatopolsky: Parathyroid suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D.
J.clin. Invest., 83, 1989,S.1349-1355
11. Pitts T.O., Piraino B.H., Mitro R. et al.
Hyperparathyroidism and 1,25 dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure.
J.Clin. Endocrinol.Metabol., 67,1988, S.876-881

12. Messa P., Vallone C., Mioni G., Geatti O., Tumin D., Passoni N., Cruciati A.
Direct in vivo assesment of parathyreoid hormone-calcium relationship curve in renal patients.
Kidney Int., 46, 1994, S. 1713-1720
13. Fujisaki T., Hida M.
Cellular proliferation and secretion in secondary hyperparathyroidism during renal failure
Nephron, 77(1), 1997, S.68-75
14. Madsen J.C., Rasmussen A.Q., Ladefoged S.D., Schwarz P.
Parathyroid hormone secretion in chronic renal failure
Kidney Int., 50, 1996, S. 1700-1705
15. Degenhardt S., Toell A., Weidemann W., Dotzenrath C., Spindler K.D., Grabensee B.
Point mutations of the human parathyroid calcium receptor gene are not responsible for non-suppressible renal hyperparathyroidism
Kidney Int., 53, 1998, S. 556-561
16. Slatopolsky E.
The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism
Nephrol.Dial.Transplant, 13 (Suppl 3), 1998,S.3-8
17. Ziegler R., Deutschle U., Raue F.
Calcitonin in human pathophysiology
Horm. Res., 20, 1984, S.65-73
18. Ramirez J.A., Goodman W.G., Menezes C., Segre G.V., Salusky I.B.
Disodium ethylenediaminetetraacetate: adverse effects in dialysed children
Pediatr.Nephrol., 7, 1993, S.182-184
19. Ali A.A., Varghese Z., Moorhead J.F., Baillo R.A., Sweny P.
Calcium setpoint progressively worsens in hemodialysis patients despite conventional oral 1-alpha hydroxycholecalciferol supplementation
Clin.Nephrol., 39, 1993, S.205-209
20. Felsenfeld A.J., Llach F.
Parathyroid gland function in chronic renal failure [editorial]
Kidney Int., 43, 1993, S.771-789
21. Goodman W.G., Belin T., Gales B., Juppner H., Segre G.V., Salusky I.B.
Calcium-regulated parathyroid hormone release in patients with mild or advanced secondary hyperparathyroidism
Kidney Int., 48, 1995, S.1553-1558
22. Malbertei F., Corradi B., Romanini D., Gazo A., Sidoti A., Baretta A., Bellazi R., Imbasciari E.
The sigmoidal parathyroid hormone-ionized calcium curve and the set point of calcium in hemodialysis and continous ambulatory peritoneal dialysis
Perit.Dial.Int.,13 Suppl 2, 1993, S.476-479
23. Malberti F., Surian M., Cosci P.
Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol
Kidney Int.Suppl., 41, 1993, S.125-130
24. Ramirez J.A., Goodman W.G., Gornbein J., Menezes C., Moulton L., Segre G.V., Salusky I.B.
Direct in vivo comparision of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism
J.Clin.Endocrinol.Metab., 76, 1993, S.1489-1494

25. Goodman W.G., Belin T., Gales B., Jüppner H., Segre G.V., Salusky I.B.
Calcium-regulated parathyroid hormone release before and after successful longterm calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism
J.Am.Soc.Nephrol., 6, 1995, S.962
26. Indridason O.S., Quarles L.D.
Non-suppressible parathyroid hormone(PTH) secretion is related to parathyroid gland size in uraemic secondary hyperparathyroidism
J.Am.Soc.Nephrol.,6, 1995, S.964
27. Khosla S., Ebeling P.R., Firek A.F., Burritt M.M., Kao P.C., Heath H.
Calcium infusion suggests a "setpoint" abnormality of parathyroid gland function in familiar benign hypercalcemia and more disturbances in primary hyperparathyroidism
J.Clin.Endocrinol.Metab., 76, 1993, S.715-720
28. Dufner J., Jensen U., Schumacher E.
Statistik mit SAS
B.G.Teubner Verlag, Stuttgart, 1992
29. Felsenfeld A.J., Rodriguez M., Dunlay R., Llach F.
A comparison of parathyroid gland function in hemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy
Nephrol.Dial.Transplant., 6, 1991, S.244-251
30. Malberti I., Corradi B., Cosci P., Calliada F., Marcelli D., Imbasciati E.
Long term effect of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary hyperparathyroidism
Am. J. Kidney Dis., 28, 1996, S.704-712
31. Goodman W.G., Belin T.R., Salusky I.B.
In vivo assessment of calcium-regulated parathyroid hormone release in secondary hyperparathyroidism
Kidney Int., 50, 1996, S.1834-1844
32. Schwarz P., Sorensen H.A., McNair P., Transbol I.
Cica-Clamp technic: a method for quantifying parathyroid hormone secretion: a sequential calcium and citrate clamp study.
European J. Clin. Invest., 23, 1993, S.546-553
33. Olsen M., Madsen J.C., Sorensen L.A., Schwarz P., Ladyoged S.D.
Effect of alpha-calcidol on the dynamic calcium-PTH relation in uremic hyperparathyroidism
Nephrol. Dial. Transplant., 10, 1995, S.936
34. Malmeus J.
Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure
Scand. J. Urol.Nephrol.Suppl. 70, 1983, S.1-63
35. Sherwood L.M., Potts J.T.J., Care A.D., Mayer G.P., Aurbach G.D.
Evaluation by radioimmunoassay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone: Intravenous infusions of calcium and wthylenediamine tetracetic acid in the cow and the goat.
Nature, 209, 1966, S.52-55
36. Sherwood L.M., Mayer G.P., Ramberg C.F., Kronfeld D.S., Aurbach G.D., Potts J.T.J.
Regulation of parathyroid hormone secretion: Proportional control by calcium, lack of effect of phosphate.
Endocrinology, 83, 1968, S.1043-1051
37. Chertow B.D., Baylink D.J., Wergedal J.E., Su M.H., Norman A.W.
decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion in vitro by 1,25-dihydroxycholecalciferol
J.Clin.Invest., 56, 1975, S.668-678

38. Silver J., Naveh.Many T., Mayer H., Schmeizer H.J., Povitzer M.M.
Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat.
J.Clin.Invest., 78, 1986, S.1296-1301
39. Brown E.M., Gardner D.G., Aurbach G.D.
Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism.
Studies in vitro with dispersed parathyroid cells.
Am.J.Med., 66, 1977, S.923-931
40. Le Boff M.S., Shoback D., Brown E.M., Thatcher J., Leombruno R., Beaudoin D., Henry M.,
Wilson R., Pallotta J., Marynick S., Stock J., Leight G.
Regulation of parathyroid hormone release and cytosolic calcium by extracellular calcium indisperse
and cultured bovine and pathological cells.
J.Clin.Invest., 75, 1985, S.49-57
41. Mayer G.P., Hurst J.G.
Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasme calcium concentration
in calves.
J.Clin.Invest., 57, 1978, S.678-683
42. Brent G.A., Le Boff M.S., Seely E.W., Conlin P.R., Brown E.M.
Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid
hormone levels in normal humans.
J.Clin.Endocrinol.Metab., 67, 1988, S.944-950
43. Adami S., Muihead N., Manning R.M., Gleed J.H., Papapoulos S.E., Sandler L.M., Catto G.R.D.,
O'Riordan J.C.H.
Control of secretionof parathyroid hormone in secondary hyperparathyroidism
Clin.Endocrinol., 16, 1982, S.463-473
44. Parfitt A.M.
The actions of parathyroid hormone on bone.Relations to bone remodelling and turnover, calcium
homeostasis and metabolic bone disease.
PTH and bone cells: bone turnover and plasma calcium regulation
Metabolism., 25, 1976, S.909-955
45. Parfitt A.M.
Equilibrium and disequilibrium hypercalcaemia: new light on an old concept
Metab.Bone.Dis.Relat.Res., 1, 1979, S.279-293
46. Parfitt A.M.
Bone and plasma calcium homeostasis
Bone., Suppl.1(8), 1987, S.1-8
47. Arnaud C.D.
Hyperparathyroidism and renal failure
Kidney Int., 4, 1973, S.489-495
48. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O., Hediger M.R., Lytton J.,
Hebert S.C.
Cloning and characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from bovine parathyroid
Nature, 336, 1993, S.575-579
49. Coburn J.W., Hartenbower D.L., Massry S.G.
Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insufficiency
Kidney Int., 4, 1973, S.96-102
50. Kokor A.B.
Reduced binding of 3(H)1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal
failure
N.Engl.J.Med., 316, 1987, S.1573-1577

51. Slatopolsky E., Martin K.J., Morrissey J., Hruska K.A.
Parathyroid hormone: Alterations in chronic renal failure, in Robinson RR(ed)
Nephrology. New York, NY, Springer Verlag, 1984, S.1292-1299
52. Schwarz P., Sørensen H.A., Transbøl I., Mc Nair P.
Regulation of acute parathyroid hormone release in normal humans:
combined calcium and citrate clamp study
American J. Physiol. Society, 1992, E195-E19822
53. Bover J., Rodriguez M., Trinidad P., Jara A., Martinez M.E., Llach F., Felsenfeld A.J.
Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat
Kidney Int., 45, 1994, S.953.961
54. Rudnicki M., McNair P.
Lack of relationship between parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in chronic renal failure
Nephron 58 (2), 1991, S.144-149
55. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.
Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism
Kidney Int Suppl. 73, 1999, S.14-19
56. Medical Expert Group, Cannata-Andia J.B., Drüeke T.B.
Parathyroidectomy
Nephrol Dial Trans, 15, 2000, Suppl.5, S.39-57
57. Samuels M.H., Veldhuis J., Cawley C., Urban R.J., Luther M., Bauer R., Mundy G.
Pulsatile secretion of parathyroid hormone in normal young subjects:
Assessment by deconvolution analysis
J.Clin.Endocrinol.Metab., 77, 1993, S.399-403
58. Sprague S.M., Lerma E., Mc Corminick D., Abraham M., Battle D.
Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol
Am.J.Kidney Dis., 38, 2001, 5 Suppl.5, S.51-56
59. Papapoulos S.E., Brownjohn A.M., Goodwin F.S.
The effect of 1-alpha-hydroxycholecalciferol and secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure
(In: Norman AW, Shaefer K, Coburn JW)
Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism, de Gruyter, Berlin, 1977, S.693
60. Madsen S., Olgaard K., Ladefoged J.
Suppressive effect of 1, 25(OH)₂ D₃ on circulating parathyroid hormone in acute renal failure
J.Clin.Endocrinol.Metab., 53, 1981, S.823-827
61. Andress D.L., Norns K.C., Coburn J.W., Slatopolsky E.A., Sherrard D.J.
Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure
New Engl.J.Med., 321, S.274-279
62. Fukagawa M., Okazaki R., Takano K.
Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis
Eng.J.Med., 323, 1990, S.421
63. Tsukamoto Y., Nomura M., Takahashi Y.
The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism
Nephron, 57, 1991, S.23-2822

64. Lopez-Hilker S., Dusso A.S., Rapp N.S., Martin K.J., Slatopolsky E.
Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol
Am.J.Physiol., 259, 1990, S.432-437
65. Schmitt C.P., Schaefer F., Bruch A.
Control of pulsatile and tonic parathyroid hormone secretion by ionized calcium
J.Clin.Endocrinol.Metab., 81, 1996,S.4236-4243
66. Schmitt C.P., Schaefer F., Huber D.
1,25(OH)₂-vitamin D₃ reduces spontaneous and hypocalcemia stimulated pulsatile component of parathyroid hormone secretion
J.Am.Soc.Nephrol., 9, 1998, S.54-62
67. Drueke T.
Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism
Kidney Blood Press Res 20 (3), 1997, S.154-156
68. Kwan J.T.C., Beer J.C., Noonan K., Cunningham J.
Parathyroid sensing of the direction of change of calcium in uremia
Kidney Int., 1993, S.1104-1109
69. Dunlay R., Rodriguez M., Felsenfeld A.J., Llach F.
Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis
Kidney Int., 36, 1989, S.1093-1098
70. Varghese Z., Ali A.A., Chan M.K., Baillo R.A., Swena P., Moorhead J.F.
Intravenous One Alpha Hydroxyvitamin D₃ treatment and changes in calcium setpoint for PTHsecretion in hemodialysis patients.
XIth International Congress of Nephrology, Japan, Tokyo 15-20 July: 46A(Abstract), 1990
71. Malberti F., Suran M., Cosci P.
Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism.
Nephrol, Dial, Transplant, 7, 1992, S.822-828
72. Gallieni M., Branaccio D., Padovese P.
Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients
Kidney Int, 1992, 42, S.1191-1198
73. Ramirez J.A., Goodman W.G., Belin T.R., Gales B., Segre G.V., Salusky I.B.
Calcitriol therapy and calcium-regulated PTHsecretion in patients with secondary hyperparathyroidism
American Physiological Society, 1994, E 961-967
74. Rodriguez M., Felsenfeld A.J., Williams C., Pederson J.A., Llach F.
The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients
JASN, 1991, 2, S.1014-102
75. Ouseph R., Moe S.M., Leiser J.D.
Calcitriol and the parathyroid hormone ionized calcium curve: A comparison of methodologic approaches
J.Am.Soc.Nephrol.,1998, 7, S.497-505
76. Hardy-Yverneau P., Shenouda M., Moriniere P., Legallais C., Brazier M., Achard J., Fournier A.
The dependency of calcium setpoint on basal plasma calcium in dialysis patients:a better explanation for the discrepancies regarding ist link with PTHsecretion than methodological differences.
Clinical Nephrology, 50, 1998, S.236-246

77. Pahl M., Jara A., Bover J., Rodriguez M., Felsenfeld A.J.
The setpoint of calcium and the reduction of parathyroid hormone in hemodialysis patients
Kidney Int., 49, 1996, S.226-231
78. Caravaca F., Cubero J.J., Jimenez F., Lopez J.M., Aparicio A., Cid M.C., Pizarro J.L., Liso J., Santos I.
Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uremic patients with secondary hyperparathyroidism
Nephrol Dial Transplant, 10, 1995, S 665-670
79. Brossard J.H., Roy L., Lepage R., Gascon-Barre M., D'Amour P.
Intravenous 1,25(OH)₂D therapy increases the intact parathyroid hormone secretion set point in hemodialyzed patients
Miner.Electrolyte Metab, 23, 1997, S.25-32
80. Rodriguez M., Caravaca F., Fernandez E., Borrego M.J., Lorenzo V., Cubero J., Martin-Malo A., Betriu A., Rodriguez A.P., Felsenfeld A.
Evidence for both abnormal setpoint of PTHstimulation by calcium and adaption to serum calcium in hemodialysis patients with hyperparathyroidism
J. Bone Miner.Res, 12, 1997, S347-355
81. Schwarz P.
Parathyroid hormone dynamics in vivo
Danish Medical Bulletin, 43, 1996, S.11-20
82. Brown E.M., Wilson R.E., Thatcher J.G., Marynick S.P.
Abnormal calcium-regulated PTH release in normal parathyroid tissue from patients with adenoma
A.m. J. Med., 71, 1981, S.565-570
83. Voigts A., Felsenfeld A.J., Andress D.L., Llach F.
Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa
Kidney Int, 25, 1984, S.445-452
84. Schwarz P., Sørensen H.A., Transbol I.
Inter-relations between the calcium setpoint of Parfitt and Brown in primary hyperparathyroidism:a sequential citrate and calcium clamp study
Europ.J.of.Clin.Invest, 24, 1994, S.553-558
85. Salusky I.B., Goodman W.G.
Parathyroid gland function in secondary hyperparathyroidism
Pediatr.Nephrol, 10, 1996, S.359-363
86. Goodman W.G., Veldhuis J.D., Belin T.R., Van Herle A.J., Juppner H., Salusky I.B.
Calcium-sensing by parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism
J.Clin.Endocrinol.Metab, 83, 1998, S.2765-2772
87. Borrego M.J., Felsenfeld A.J., Martin-malo A., Almaden Y., Concepcion M.T., Aljama P., Rodriguez M.
Evidence for adaption of the entire PTH-calcium curve to sustained changes in the serum calcium in hemodialysis patients
Nephrol, Dial, Transplant, 12, 1997, S.505-513
88. Felsenfeld A.J., Jara A., Pahl M., Bover J., Rodriguez M.
Differences in the dynamics of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients with marked secondary hyperparathyroidism
J.Am.Soc.Nephrol, 6, 1995, S.1371-1378
89. Reichel H., Koeffler H.P., Norman A.W.
The role of the vitamin D endocrine system in health and disease
New Engl.J., Med. 320, 1989, S.980-991

90. Russel J., Lettieri D., Sherwood L.M.
Suppression by 1,25(OH)2D3 of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene.
Endocrinology 119, 1986, S. 2864-2866
91. Szabo A., Merke J., Beier E., Mall G., Ritz E.
1,25(OH) vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia.
*Kidney Int.*35, 1989, S.1049-1056
92. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., Fukagawa M., Kurokawa K., Seino Y.
Decreased 1,25dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients
J.Clin. Invest.,19 92, S. 1436-1443
93. Gogusev J., Duchambon P., Giovannini M., Sarfati E., Drueke T.B.
Expression in pathologic parathyroid gland tissue of calcium receptor (CaR) and vitamin D receptor (VDR) gene message (mRNA)
*J.Am.Soc.Nephrol.*6, Abstract 1417, 1995. S.961
94. Wilson L., Felsenfeld A., Drezner M.K., Llach F.
Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25(OH)2D.
Kidney Int., 1985, S.565-573
95. Malluche H.H., Ritz E., Lange H.P., Kutschera J., Hodgson M., Seiffert U., Schoeppe W.
Bone histology in incipient and advanced renal failure
Kidney Int., 9, 1976, S. 355-362
96. Bricker N.S., Slatopolsky E., Reiss E., Avioli L.V.
Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation
Arch.intern.Med., 123, 1969, S.543-550
97. Ritz E., Malluche H.H., Krempien B., Tschöpe W., Massry S.G.,
Pathogenesis of renal osteodystrophy: roles of phosphate and skeletal resistance to PTH
Advanc.exp.Med.Biol., 103, 1978, S.432-436
98. Llach F., Massry S.G.
On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency
J.Clin.Endocrinol., 61, 1985, S.601-606
99. Portale A.A., Booth B.E., Halloran B.P., Morris R.C.
Effect of dietary phosphorus on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D an immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency
J.clin.Invest., 73, 1984, S.1580-1589
100. Lopez-Hilker S., Galceran T., Chan Y.-L., Rapp N., Martin K.J., Slatopolsky E.
Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure
J.clin.Invest., 78, 1968, S.1097-1102
101. Slatopolsky E., Gray R., Adams N.D., Lewis J., Hruska K., Martin K., Klahr, DeLuca H., Lemann J.
Low levels of 1,25(OH)2D3 are not responsible for the development of secondary hyperparathyroidism in early renal failure
Kidney.int., 14, 1978, S.177-181
102. Lucas P.A., Brown R.C., Jones C.R., Woodhead J.S., Coles G.A.
Reduced 1,25 (OH)2D3 may be responsible for the development of hyperparathyroidism in early renal failure
EDTA Proc., 22, 1985, S.1124-1128

103. Malluche H.H., Werner E., Ritz E.
Intestinal absorption of calcium and whole-body calcium retention in incipient and advanced renal failure
Mineral.Elektrolyte Metab., 1, 1978, S.263-270
104. Dunstan C.R., Hills E., Norman A.W., Bishop J.E., Mayer E., Wong S.Y.P., Johnson J.R., George C.R.P., Collet P., Kalowski S., Wyndhym R., Lawrence J.R., Evans R.A.
The pathogenesis of renal osteodystrophy:Role of vitamin D, aluminium, parathyroid hormone, calcium and phosphorus
Quart.J.Med., 217, 1985, S.127-144
105. Piraino B.M., Rault R., Dominguez J.H., Puschett J.B.
Renal osteodystrophy in patients on hemodialysis for more than 10 years.
Mineral.Elektrolyte Metab., 12, 1982, S.390-396
106. Bouillon R., DeMoor P., Bagglioni E.G., Uskokovic
A radioimmunesay for 1,25-dihydroxyvitamincholecalciferol
Clin.Chem., 25, 1980, S.562-567
107. Evanson J.M.
The effect of the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states
Clin.Sci., 31, 1966, S.63-65
108. Freitag J., Martin K.J., Hruska K.A., Anderson C., Conrades M., Ladenson J., Klahr S., Slatopolsky E.
Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure
New Engl.J.Med., 298, 1978, S.29.32
109. Cremer B., Lübbers E., Klooker P., Schmidt-Gayk H., Ritz E.
Calciuric response to 1,25(OH)2D3 in early renal failure
Mineral.Electrol.Metab., 11, 1985, S.182-185
110. Keutmann H.A.T., Sauer M.M., Hendy G.N., O'Riordan J.L.H., Potts J.T. jr.
Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone
Biochemistry , 17, 1978, S.5733-5741
111. Drüeke T.B.
Dialysis osteomalacia and aluminium intoxication
Nephron, 26, 1980, S.207-210
112. De Luca, H.F.
Recent advances in the Metabolism of Vitamin D.
Ann.Rev.Physiol. 44, 1981, S. 141-162.
113. Brommage R., De Luca H.F.
Evidence that 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is the physiologically active metabolite of vitamin D3.
Rev. 6/4, 1985, S.491-511
114. Canalis E.
The hormonal and local Regulation of Bone Formation.
Endocr.Rev. 4/1, 1983, S. 62-77
115. Rauf, F., Ziegler R.
Pathophysiologie der Nebenschilddrüsen und der Calciumhomöostase.
Endokrinologie der Kindheit und Adoleszenz, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986
116. Ziegler R.
Definition of hyperparathyroidism and indication for surgical therapy
Chirurg. 70 (10), 1999, S. 1077-1081
117. Nicholson M.L., Veitch P.S.
Parathyroidectomy in chronic renal failure: comparison of three operative strategies.
JR Coll Surg Edinb 41 (6), 1996, S. 382-387

118. Garcia-Pallares M., Bernaldez R.
Surgery for secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis
Oto Laryngol Head Neck Surg, 122 (6), 2000, S. 908-910
119. Schömig M., Ritz E.
Use of vitamin D metabolites
Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 5): S.18-25
120. Graciela Garcia M., Llanza H.
Medical parathyroidectomy. Its efficacy in treatment of lower maxillary brown tumor
Medicina 56 (1), 1996, S.59-62
121. Schömig M., Ritz E.
Indications for parathyroidectomy
Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 5): S.25-29
122. Tominaga Y., Tanaka Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H.
Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism.
Semin. Surg. Oncol. 1997; 13: S. 78-86
123. Grekas D., Balaskas E., Kampouris H.
Effective treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients by titration of
Intravenous calcitriol dosage.
Clin Nephrol 1999; 52: 167-171
124. Torregosa J.V., Palomar M.R., Pons F.
Has double phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism?
Nephrol. Dial. Transplant 1998; 13 (Suppl 3): S. 37-40
125. Klieger P., O'Mara R.
The diagnostic utility of dual phase Tc-99m Sestamibi parathyroid imaging.
Clin.Nucl. Med. 1998; 23: S.208-211
126. Akerstrom G., Rastad J., Ljunghall S., Ridefelt P., Juhlin C., Gylfe E.
Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands.
World J. Surg., 15, 1991, S.672-680
127. Llach F.
Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited
A. J. of Kidney Disease, 25, 1995, S.663-679
128. Fournier A., Oprisiu R.
Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment.
Artif.Organs, 22(7), 1998, S.530-557
129. Stanulovic D.
Conic renal insufficiency: developmental stages, diagnosis and therapy.
Med. Pregl., 1975, 28 (5-6), S. 201-206
130. Ghazali A., Fardellone P.
"Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and looser's zones
independent of calcitriol?"
Kidney Int., 1999, 55 (6), S. 2169-2177
131. Rassoul Z., Moussa D.
Serum parathyroid hormone suppression by intravenous 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients on
maintenance haemodialysis.
Am. J. Nephrol., 1995, 15(6), S.507-511

132. Schmitt C.P., Schaefer F.
Calcium sensitivity of parathyroid in renal failure: another look with new methodology
Nephrol. Dial. Transplant., 1999, 14, S.2815-2818
133. De Christafaro V., Sama F., Pagliari B., Colturi C., Sidoti A., Masa A., Filipinni M., Cornelli M., Pedrini L.
Calcium-PTH relationship in dialysis patients: the pitfalls of using a constant dialysate calcium concentration during the dynamic test
Clin. Nephrol., 49, 1998, S.113-120
134. Rose, R.F.
A "data engine" using SAS and Inquire
J. Med. Syst., 7 (3), 1983, S.257-265
135. Allen O.B.
A guide to the analysis of growth curve data with special reference to SAS
Comput. Biomed. Res., 16 (2), 1983, S.101-115
136. Gouget B., Gourmelin Y.
A reliable potentiometric measurement of ionized calcium and pH on the ICA2 Radiometer in clinical practice
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1989, 49(4), S. 345-349
137. Rothmund M. (Herausgeber)
Hyperparathyreoidismus
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996
138. Jonderko G., Golab T., Jonderko K.
Effect of calcitonin on gastric emptying
Digestion 40, 1988, S.191-196
139. Grant F.D., Conlin P.R., Brown E.M.
Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans.
J. Clin. Endokrinol. Metab., 1990, 71, S.370-378

6. Anhang

Zusammenfassung der Dissertation

Zur klinischen Relevanz von Nebenschilddrüsenfunktionsuntersuchungen bei Hämodialyse-Patienten

Vorgelegt von Sylke Lehmann

In der vorliegenden Arbeit werden neben einem Überblick zur Entwicklung und zum Forschungsstand von Nebenschilddrüsenfunktionsuntersuchungen bei Hämodialyse-Patienten, laborchemische Kriterien für eine Indikation zur Parathyreoidektomie beschrieben und verglichen. Weder die einmalige Bestimmung der basalen Werte für Parathormon, noch die einmalige Messung von Parathormon im Zusammenhang mit ionisiertem Calcium reichen aus, um den Funktionszustand der Nebenschilddrüsen zu beschreiben. Die Bestimmung des Calcium-Setpoints, d.h. Parathormonmessungen im Zusammenhang mit dem aktuellen ionisierten Calcium in einem bestimmten zeitlichen Verlauf, gibt Hinweise auf den Regulationszustand der Nebenschilddrüsen und kann so zur Optimierung einer konservativen Therapie oder zur Indikationsstellung einer Parathyreoidektomie herangezogen werden.

Es wurden Setpoint-Bestimmungen nach Brown an 32 hämodialysepflichtige Patienten durchgeführt. Die Setpoint-Bestimmung erfolgte mittels Induktion einer Hypocalcämie und Hypercalcämie unter Verwendung von 4 etablierten Verfahren. Bei der Gegenüberstellung dieser Methoden zeigte sich, dass die einzeitigen Verfahren, wie die "Dia- Clamp"-Technik während der Hämodialyse und das "Cica-Clamp"-Verfahren an hämodialysefreien Tagen die praktikabelsten zur Funktionsdiagnostik der Nebenschilddrüsen bei dialysierten niereninsuffizienten Patienten sind. Daraus wurden Standardvorgaben zu weiteren Nebenschilddrüsenfunktionsuntersuchungen entwickelt.

Die ermittelten Setpointwerte wurden den Werten der einmaligen Bestimmung von PTH und Ca/PTH gegenübergestellt, um die Aussagekraft hinsichtlich der Schwere des renalen Hyperparathyreoidismus zu prüfen und so die Setpoint-Bestimmung als weiteren wichtigen laborchemischen Parameter als Kriterium für eine Parathyreoidektomie zu werten.

In der Diskussion werden die Möglichkeiten zu einer differenzierten Indikationsstellung mittels Setpointbestimmung erläutert sowie Einsatzmöglichkeiten des Messverfahrens.

Die Verwendung handelsüblicher Analysegeräte und einfache Substitutionsmethoden ließen eine günstige und einfache Lösung entstehen. Dies prädestiniert die Methode zum routinemäßigen Einsatz in der ambulanten Dialyse und zum Sammeln von Datenmaterial zur wissenschaftlichen Verwendung in einer Form, die bislang noch nicht zur Verfügung stand.

Lebenslauf

Sylke Lehmann

geboren am 10. Februar 1968 in
Düsseldorf

Familienstand

verheiratet

Schulbildung

1974-1978

Grundschule Vennhausen, Düsseldorf

1978-1987

Gymnasium-Gerresheim, Düsseldorf

Allgemeine Hochschulreife

Universitätsstudium

1987-1988

Freiwilliges Soziales Jahr

1988-1989

Privates Studium der Musik (Hamburg)

1989-1996

Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1996-1997

Praktisches Jahr am Klinikum Krefeld

Juni 1997

Abschluss Staatsexamen Medizin

Berufliche Tätigkeit

April 1998-November 1999	Ärztin im Praktikum, Neurologische Abteilung der Kliniken Ruhrhalbinsel Essen, Chefarzt Dr. V. Tenfelde
November 1999-September 2002	Assistenzärztin, Neurologische Klinik des Evangelischen und Johanniter Klinikums Duisburg-Nord, PD Dr. H. Grehl
Seit Oktober 2002	Assistenzärztin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf-Rheinische Kliniken Düsseldorf, Univ.-Prof. Dr. W. Gaebel
Seit November 2003	Fachärztin für Neurologie

Abkürzungsverzeichnis

ABD	Adynamic bone disease
AMP	Adenosinmonophosphat
CAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
APKD	Adulte polyzystische Nierendegeneration
ATP	Adenosintriphosphat
Ca ++/ Ca. ion.	ionisiertes Calcium
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetraessigsäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
HPT	Hyperparathyreoidismus
rHPT	renaler Hyperparathyreoidismus
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
max	Maximum
mean	Durchschnittswert
min	Minimum
mRNS	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomogramm
NSD	Nebenschilddrüsen
NiuG	Niereninsuffizienz unklarer Genese
PN	Pyelonephritis
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
SAS	Statistical Analysis System
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SN	Schrumpfniere
SnuG	Schrumpfniere unklarer Genese
SP	Setpoint
Std. Dev.	Standardabweichung
VDRE	Vitamin-D-responsive-elements