

Diplomarbeit

**Vaskuläre Evaluation von DialysepatientInnen mit
ausgeprägter renaler Osteopathie (CKD-MBD)**

eingereicht von

Björn Beckmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Peter Krisper

Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ.

Astrid Fahrleitner-Pammer

Graz, am 28.12.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.12.2016

Björn Beckmann eh

Danksagungen

Ich möchte mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während der Zeit meines Studiums begleitet und mich bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Zuerst einmal danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Peter Krisper und Frau Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Astrid Fahrleitner-Pammer für die freundliche Betreuung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Ich bedanke mich bei all den wundervollen Menschen, mit denen ich die Jahre während des Studiums verbringen durfte!

Besonderer Dank gilt Jan-Eric, Ludwig, Luki, Martin, Maxi und Werner für all die gemeinsamen Erlebnisse, Erinnerungen und Momente, die wir miteinander geteilt haben und die diese Zeit unvergesslich machen.

Nicht genug danken kann ich Judith für die wunderbare gemeinsame Zeit, die wir miteinander verbracht haben und all die schönen Dinge, die ich durch sie erfahren durfte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Großmutter für die permanente Unterstützung während meiner Ausbildung.

Besonderer Dank gilt auch meinem Bruder, der während der Zeit des Studiums in vielerlei Hinsicht eine große Stütze für mich war.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinen Eltern, die mich während meines ganzen Lebens bei der Umsetzung meiner Ideen und Träume unterstützt haben und die mir dieses Studium ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen ein großes Risiko bei PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz dar.(1,2)

Die Sterblichkeit auf Grund von kardiovaskulären Ereignissen bei PatientInnen mit Hämö-, bzw. Peritonealdialyse, liegt bei etwa 9% pro Jahr.(3) Damit gelten PatientInnen mit chronischem terminalem Nierenversagen als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse.

Eng assoziiert mit der Dialysebehandlung ist das Vorhandensein einer Mineral- und Knochenstoffwechselstörung (CKD-MBD) bei diesen PatientInnen.(4)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation des kardiovaskulären Systems, sowie die Untersuchung des Knochenstatus bei PatientInnen mit Nierenersatzverfahren. Sie soll helfen, das individuelle Risiko abschätzen zu können und einen möglichen Zusammenhang zwischen Vorhandensein einer Knochenstoffwechselstörung und Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems darzulegen. Im weiteren Verlauf soll untersucht werden, ob die medikamentöse Behandlung der vorliegenden Mineral- und Knochenstoffwechselstörung zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Situation führt.

Methoden: Die Diplomarbeit entstand im Rahmen der Studie „Renal osteodystrophy and vascular disease – an individual treatment approach in order to treat both entities: A prospective pilot study with intermittent PTH (1-34) or Denosumab therapy over 12 months“, welche am LKH Univ.-Klinikum Graz durchgeführt wird. Zentraler Bestandteil der Untersuchung ist die Knochenbiopsie, welche ausgewertet wurde, sowie die Durchführung diverser Untersuchungen in Bezug auf das kardiovaskuläre System.

Ergebnisse: Evaluiert und als Fallberichte ausgearbeitet wurden vier männliche Patienten im Alter von 30 bis 75 Jahren, bei welchen als Nierenersatzverfahren die Hämodialyse angewendet wurde.

Es zeigen sich bei allen Patienten meist deutlich ausgeprägte Auswirkungen der Erkrankung auf das Herz-Kreislaufsystem, sowie auf die Knochengesundheit.

Diskussion: Trotz intensiver Forschungsarbeit in den letzten Jahren, konnte der genaue Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz und dem Auftreten der vaskulären Kalzifikation nach wie vor nicht

eindeutig geklärt werden.(5) Auch ist die Diagnose der vaskulären Kalzifikation nach wie vor teuer und geht oft mit einer Strahlenbelastung einher. Zudem gibt es zum aktuellen Zeitpunkt in der Literatur noch keinen geeigneten Score zum Abschätzen des individuellen kardiovaskulären Risikos für PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz. Auch sind die Behandlungsmöglichkeiten für DialysepatientInnen nach wie vor unzureichend und die Zugehörigkeit zu dieser PatientInnengruppe geht auch weiterhin mit einer dramatisch hohen Morbidität und Mortalität einher.(6)

,

Abstract

Background: Cardiovascular disease is a major risk in patients with end-stage renal insufficiency.(1,2)

The mortality due to cardiovascular events in patients with haemo- or peritonealdialysis is about 9% per year.(3) Patients with chronic terminal renal failure are considered to be a high-risk group for cardiovascular events.

Closely associated with dialysis treatment is the presence of a mineral and bone disorder (CKD-MBD) in these patients.(4)

The aim of this work is the evaluation of the cardiovascular system as well as the investigation of bone status in patients with renal replacement procedures. It is intended to help assess the individual risk and to establish a possible relationship between the presence of a bone metabolism disorder and disorders of the cardiovascular system. In the further course of the study it will be investigated whether the drug treatment of the present mineral and bone disorders leads to an improvement of the cardiovascular status.

Methods: The diploma thesis has been developed within the study "Renal osteodystrophy and vascular disease - an individual treatment approach in order to treat both entities: A prospective pilot study with intermittent PTH (1-34) or denosumab therapy over 12 months" which is conducted at the University Hospital of Graz, Austria. The central component of the study is the bone biopsy, which has been evaluated, as well as the realisation of various examinations regarding the cardiovascular system.

Results: Four male patients aged 30 to 75 who had hemodialysis as a renal replacement therapy were elaborated and are presented as case reports.

In all patients, the effects of the disease regarding the cardiovascular system, as well as the bone health, are distinctive.

Discussion: Despite intensive research during recent years the exact correlations between the presence of chronic renal failure and the occurrence of vascular calcification have not been completely clarified.(5) The diagnosis of vascular calcification is still expensive and is often associated with radiation exposure. Furthermore, there is still no adequate assessment for measuring the individual cardiovascular risk of patients with chronic renal

insufficiency available. Unfortunately, the treatment options for dialysis patients are still insufficient and there continues to be dramatically high morbidity and mortality.(6)

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	14
1.1 Klassifikation sowie Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz	14
1.1.1 Pathophysiologie	14
1.1.2 Genese der chronischen terminalen Niereninsuffizienz.....	14
1.1.3 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz.....	15
1.1.4 Klinik der chronischen Niereninsuffizienz(9,12).....	17
1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels.....	20
1.2.1 Anatomie des Knochens.....	20
1.2.2 Auf- und Abbau des Knochens	21
1.2.3 RANK, RANKL und Osteoprotegerin	22
1.2.4 Regulation des Knochenstoffwechsels	23
1.3 CKD-MBD.....	25
1.3.1 Einführung.....	25
1.3.2 Definition	26
1.3.3 Sekundärer Hyperparathyreoidismus	26
1.3.4 Tertiärer Hyperparathyreoidismus	28
1.3.5 Störungen im Umbau, der Festigkeit, der Mineralisierung oder der gleichmäßigen Volumenzunahme des Knochens	29
1.4 Vaskuläre Kalzifikation bei chronischer Niereninsuffizienz	30
1.4.1 Einführung.....	30
1.4.2 Definition	31
1.4.3 Risikofaktoren für die vaskuläre Kalzifikation bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz(52,56-58)	32
2 Material und Methoden(62)	35
2.1 Ziel der Studie	35
2.2 Aufbau der Studie	35
2.2.1 Auswahl der PatientInnen	35
2.2.2 Einschlusskriterien	35

2.2.3 Ausschlusskriterien	36
2.4 Knochenstatus	37
2.5 Vaskuläre Evaluation	39
2.6 Therapie.....	40
2.6.1 Denosumab.....	40
2.6.2 Teriparatid (PTH 1-34).....	40
3 Ergebnisse	41
3.1 Fallbericht I	41
3.1.1 Diagnostische Maßnahmen	44
3.1.2 Gesamtbeurteilung	51
3.2 Fallbericht II.....	52
3.2.1 Diagnostische Maßnahmen	55
3.2.2 Gesamtbeurteilung	59
3.3 Fallbericht III	61
3.3.1 Diagnostische Maßnahmen	64
3.3.2 Gesamtbeurteilung	68
3.4 Fallbericht IV	69
3.4.1 Diagnostische Maßnahmen	72
3.4.2 Gesamtbeurteilung	78
4 Diskussion.....	80
5 Literaturverzeichnis.....	84

Abkürzungsverzeichnis

CAD	coronary artery disease
CKD	chronical kidney disease
CKD-MBD	chronical kidney disease – mineral and bone disorder
CT	Computertomographie
CX	circumflex coronary artery
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
et al.	at alii, et aliae, et alia
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDL	high density lipoprotein
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	left anterior descendens
LDL	low density lipoprotein
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
OE	obere Extremität
PTH	Parathormon
RCA	right coronary artery
St. p.	status post / Zustand nach
UD	ultradistal
UE	untere Extremität

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genese der chronischen terminalen Niereninsuffizienz(7)	15
Abbildung 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz(11)	17
Abbildung 3:Anatomischer Aufbau des Knochens(17).....	20
Abbildung 4: Zellarten des Knochens unter dem Lichtmikroskop(21).....	22
Abbildung 5: Wechselseitige Beziehungen des Kalzium- und Phosphathaushalts(26)	25
Abbildung 6: Schematischer Aufbau einer Arterienwand(55)	31
Abbildung 7: Werte der 48h-RR Messung, Fallbericht 1	45
Abbildung 8: graphische Darstellung der ersten 24h nach Beginn der RR-Messung, Fallbericht 1	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Parameter im Rahmen der histomorphometrischen Analyse	38
Tabelle 2: Diagnosen aktuell, Fallbericht 1	42
Tabelle 3: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 1	43
Tabelle 4: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 1	43
Tabelle 5: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 1	48
Tabelle 6: Werte der Densitometrie, Fallbericht 1	49
Tabelle 7: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 1	50
Tabelle 8: Diagnosen aktuell, Fallbericht 2	53
Tabelle 9: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 2	54
Tabelle 10: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 2	54
Tabelle 11: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 2	56
Tabelle 12: Werte der Densitometrie, Fallbericht 2	57
Tabelle 13: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 2	59
Tabelle 14: Diagnosen aktuell, Fallbericht 3	62
Tabelle 15: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 3	63
Tabelle 16: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 3	63
Tabelle 17: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 3	65
Tabelle 18: Werte der Densitometrie, Fallbericht 3	66
Tabelle 19: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 3	67
Tabelle 20: Diagnosen aktuell, Fallbericht 4	70
Tabelle 21: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 4	71
Tabelle 22: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 4	71
Tabelle 23: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 4	74
Tabelle 24: Werte der Densitometrie, Fallbericht 4	75
Tabelle 25: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 4, 1. Messung	76
Tabelle 26: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 4, 2. Messung	78

1 Einleitung

1.1 Klassifikation sowie Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz

1.1.1 Pathophysiologie

Die chronische Niereninsuffizienz ist charakterisiert durch eine progrediente, irreversible Abnahme der Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate), welcher eine schwindende Anzahl intakter Nephrone zugrunde liegt. Am Ende steht die terminale Niereninsuffizienz, die unbehandelt zum Tode führt. Dies macht im späten Stadium eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder die Transplantation einer Spenderniere notwendig. Die chronische Niereninsuffizienz ist der gemeinsame Endpunkt aller renalen oder systemischen Erkrankungen, welche eine chronische Schädigung der Niere nach sich ziehen.

1.1.2 Genese der chronischen terminalen Niereninsuffizienz

Die Genese der Niereninsuffizienz im Endstadium ist vielfältig. Es können folgende Krankheitsentitäten unterschieden werden(7) (wie in Abbildung 1 ersichtlich mit zusätzlicher Angabe der Häufigkeitsverteilung). Herauszuheben sind hier vor allem die Formen der diabetischen Nephropathie, welche gemeinsam für 34% aller terminalen Niereninsuffizienzen verantwortlich gemacht werden können. Einen weiteren großen Anteil bilden mit 24% aller Fälle die vaskuläre Nephropathie, welche vor allem durch das Bestehen eines arteriellen Hypertonus verursacht wird.

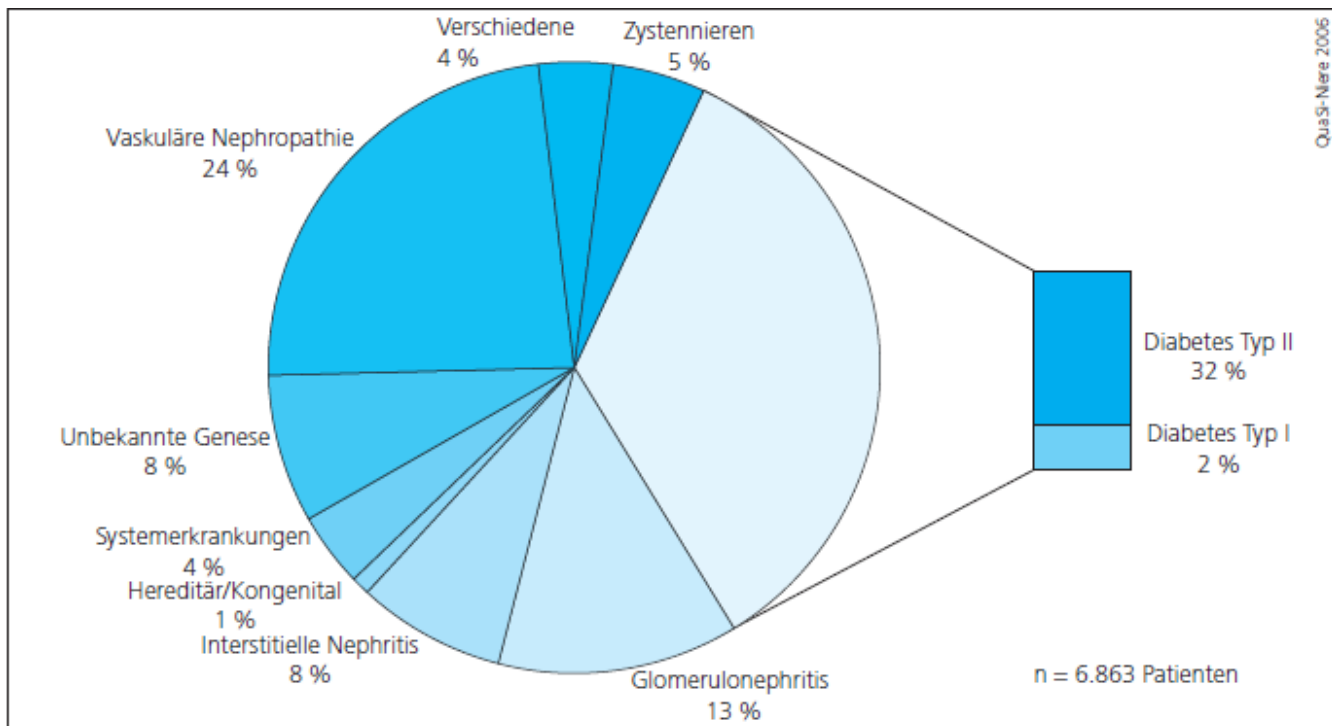


Abbildung 1: Genese der chronischen terminalen Niereninsuffizienz(7)

1.1.3 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz

Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz werden abhängig von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) eingeteilt. Die GFR ist definiert als Menge an Flüssigkeit, welche von den Glomeruli beider Nieren pro Zeiteinheit filtriert wird. Sie wird in ml/min/1,73m² angegeben.(8)

Stadium 1

GFR ≥ 90 ml/min/1,73m²

Es findet sich eine Schädigung des Nierenparenchyms mit noch im Normbereich liegender, oder sogar erhöhter, Nierenfunktion.(9)

Stadium 2

GFR 60-89 ml/min/1,73m²

Dieses Stadium ist charakterisiert durch eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion, die jedoch in der Regel noch zur Gänze kompensiert werden kann. Die Retentionswerte im Serum sind noch innerhalb des Referenzbereichs, oder zeigen bisweilen nur eine leichte Erhöhung. Eine arterielle Hypertonie oder ein sekundärer Hyperparathyreoidismus sind jedoch bereits möglich.(9)

Stadium 3

30-59 ml/min/1,73m²

Hier zeigt sich bereits eine mäßiggradige Funktionseinschränkung des Nierenparenchyms. Man findet eine kontinuierliche Erhöhung der Retentionsparameter im Serum, jedoch noch ohne bestehende urämische Symptomatik. Zusätzlich zum Vorhandensein eines renalen Hypertonus, sowie eines sekundären Hyperparathyreoidismus, ist die Ausbildung einer renalen Anämie, wie auch einer metabolischen Azidose, möglich.(9)

Durch eine deutliche Unterscheidung in Verlauf und Prognose der Erkrankung wurde zusätzlich eine Unterteilung des Stadiums 3 in Stadium 3a und Stadium 3b festgelegt.

Stadium 3a ist definiert durch eine GFR zwischen 45 und 59 ml/min/1,73m².

Stadium 3b umfasst demnach den Bereich von 30 bis 44 ml/min/1,73m².

Stadium 4

GFR 15-29 ml/min/1,73m²

In Stadium 4 findet sich bereits eine hochgradige Nierenfunktionseinschränkung. Es zeigt sich in der Regel eine deutliche urämische Symptomatik, des Weiteren ist das Kreatinin im Serum oft auf >4mg/dl erhöht. Im Rahmen einer konservativen Therapie kann noch eine vorübergehende Stabilisierung der Nierenfunktion möglich sein.(9)

Stadium 5

GFR <15 ml/min/1,73m²

Stadium 5 bezeichnet die terminale Niereninsuffizienz. Eine schwere urämische Symptomatik tritt in der Regel spätestens ab einer GFR von <10 ml/min/1,73m² deutlich hervor. Für die Lebenserhaltung ist eine Behandlung mit einer Hämo- bzw. Peritonealdialyse oder die Transplantation eines Spenderorgans unumgänglich.(9)

Gemäß den aktuellen Empfehlungen zu den KDIGO Guidelines von 2012(10) wird eine Prognose der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit der renalen Albuminausscheidung getroffen.

Hierbei werden folgende Grade der Albuminurie unterschieden:

A1: Ausscheidung von < 30mg/g Albumin im Harn

A2: Ausscheidung von 30 - 300mg/g Albumin im Harn

A3: Ausscheidung von > 300mg/g Albumin im Urin

Aus der Kombination des Wertes der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und des Wertes der Albuminausscheidung ergeben sich die in Abbildung 2 gezeigten Risikoklassifizierungen:

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Prognose der chronischen Niereninsuffizienz				Albuminausscheidung im Urin (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Schwer erhöht
				< 30	30–300	> 300
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal oder hoch	≥ 90	Niedriges Risiko	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko
	G2	Leicht erniedrigt	60–89	Niedriges Risiko	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko
	G3a	Leicht bis mäßig erniedrigt	45–59	Mäßiges Risiko	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	G3b	Mäßig bis schwer erniedrigt	30–44	Hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	G4	Schwer erniedrigt	15–29	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko
	G5	Nierenversagen	< 15	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

Abbildung 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz(11)

1.1.4 Klinik der chronischen Niereninsuffizienz(9,12)

Allgemeinsymptome

Ist die Nierenfunktion nur leicht eingeschränkt, sind die PatientInnen häufig noch asympomatisch oder es werden uncharakteristische Beschwerdebilder wie Müdigkeit oder zunehmende Leistungsschwäche angegeben. Weitere Symptome, die Ausdruck einer fortschreitenden Nierenerkrankung sein können, sind Juckreiz, gastrointestinale und neuromuskuläre Beschwerden, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, sowie Knochenschmerzen.(9)

Bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion kommt es vor allem zu folgenden Komplikationen:

Verringerung der exkretorischen Nierenfunktion

Es kommt zu einer gesteigerten Retention der Urämietoxine, welche aus Stoffwechselprodukten des Purin- bzw. Eiweißstoffwechsels entstehen. Ein Anstieg eben dieser kann schon bei noch erhaltener Diurese beobachtet werden. Maßgeblich für die

Entstehung einer Urämie ist die verminderte Konzentrationsfähigkeit des Harns durch die Niere.(13) Besteht zudem eine Oligo- bzw. Anurie, kommt es zusätzlich zu einer Hyperhydratation.(12)

Reduzierung der inkretorischen Nierenfunktion

Renale Anämie

Bei der renalen Anämie handelt es sich um eine verminderte Erythrozytenzahl des Blutes. Verursacht wird diese durch eine Verringerung der Erythropoetin-Bildung der Niere auf Grund einer akuten oder chronischen Nierenerkrankung. Erythropoetin wird zur Differenzierung der erythrozytären Vorläuferzelle zum Proerythroblasten, sowie vom Proerythroblasten zum Erythroblasten benötigt.(14)

Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

1. Natrium- und Wasserausscheidung

Trotz eines progredienten Verlusts von funktionsfähigen Nephronen, kann die Ausscheidung von Natrium und Wasser lange aufrechterhalten werden. Eine Hypervolämie entsteht meistens erst im CKD-Stadium 4 oder 5. Durch die medikamentöse Gabe von Schleifendiuretika kann auch in diesen Stadien oft noch eine ausreichende Ausscheidung gewährleistet werden. Kommt zu der renalen Erkrankung noch eine zusätzliche Belastung, z.B. durch eine bestehende Herzinsuffizienz, kann im Rahmen einer kardiorenenalen Dysregulation eine klinisch symptomatische Hyperhydratation manifest werden.(9)

2. Hyper- bzw. Hypokaliämie

In der Regel kann die Serumkaliumkonzentration bis etwa einer GFR von ≥ 15 ml/min/1,73m² im Referenzbereich gehalten werden. Kommt es allerdings aus unterschiedlichen Gründen (z.B. durch gastrointestinale Blutungen, Hämolyse oder gesteigerte diätetische Aufnahme) zusätzlich zu einer erhöhten Belastung, kann die Kaliumhomöostase auch in einem früheren Stadium der Nierenerkrankung nicht mehr aufrechterhalten werden.(13)

Zudem kann es durch tubuläre Funktionsstörungen zur Ausprägung einer Hypokaliämie kommen.

Störungen des Säure-Basen-Haushalts

1. Chronische metabolische Azidose

Die metabolische Azidose ist definiert als Vorhandensein einer Serumbicarbonatkonzentration von < 22 mmol/L bei einem pH-Wert des Blutes von $< 7,35$.(14) Diese stellt sich etwa ab einem CKD-Stadium 2-3 ein.

Folgende Mechanismen tragen zur Entstehung bei:

- verstärkter Verlust von Bicarbonat durch zunehmende Unfähigkeit der Nieren, dieses im proximalen Tubus rückzuresorbieren.
- Rückgang der renalen Säureelimination durch Abnahme funktionstüchtiger Nephrene.

Störungen der Blutdruckregulation

1. Arterielle Hypertonie

Ursächlich für das Auftreten eines arteriellen Hypertonus bei chronischer Niereninsuffizienz sind:(12)

Überstimulation der vasopressorischen Systeme

- Überaktivität des Sympathikus
- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
- Aktivierung des Endothelinsystems

Unterfunktion der vasodilatatorischen Systeme

- Störung des Prostaglandinsystems
- Reduktion des NO-Systems im Rahmen einer Endotheldysfunktion

Volumenhochdruck

- Erhöhte Natrium- und Wasserretention

2. Arterielle Hypotonie

Zudem kann, wenn auch deutlich seltener als eine arterielle Hypertonie, eine arterielle Hypotonie bestehen. Diese ist besonders für DialysepatientInnen von Bedeutung, da sie bei ihnen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist.(15)

1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels

1.2.1 Anatomie des Knochens

Knochen besteht im Allgemeinen aus zwei unterschiedlichen Geweben. Zum einen aus der kompakten Knochenschicht (substantia corticalis), welche unter der Knochenhaut (Periost) liegt und zum anderen aus der spongiösen Knochenschicht (substantia spongiosa), welche aus Knochenbälkchen (Trabekeln) besteht und sich nach innen anschließt(16). Der Aufbau ist in Abbildung 3 dargestellt.

Im Inneren des Knochens befinden sich die von Spongiosabälkchen durchzogenen Markhöhlen, welche das Knochenmark beherbergen. Das Knochenmark wird von Blutgefäßen durchzogen, die als Knochenmarksinus bezeichnet werden.

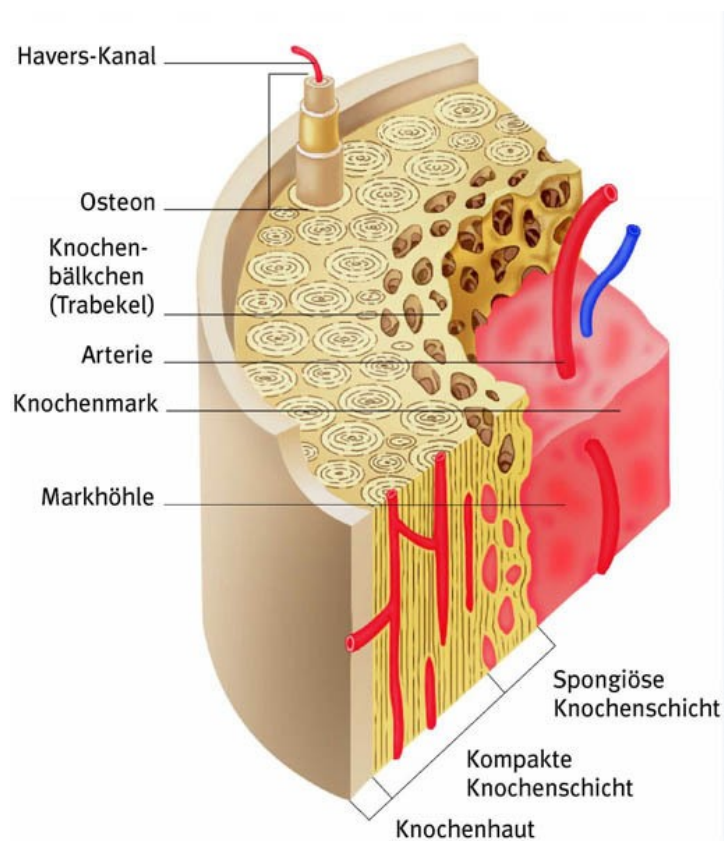


Abbildung 3: Anatomischer Aufbau des Knochens(17)

1.2.2 Auf- und Abbau des Knochens

Physiologischerweise unterliegt Knochen einem ständigen Auf-und Abbauprozess.(18)

Dabei wird die Knochensubstanz zuerst resorbiert und anschließend wiederaufgebaut. Der andauernde Umbauprozess ist nötig, damit eine dynamische Anpassung des Knochens an die wechselnde mechanische Beanspruchung möglich ist. Auch ist er obligat, um kleine Risse in der Knochenstruktur nach immer wieder auftretenden Mikrotraumata wiederherzustellen.(19)

Das Längenwachstum des Knochens erfolgt über den Knorpel in der Epiphysenfuge. Dieser wird schrittweise mineralisiert und schließlich zu Lamellenknochen umgebaut.

Die Grundeinheit des kompakten Knochens wird als Osteon, oder Havers-System, bezeichnet. Dieses besteht aus einem zentralen Gefäßkanal (Havers-Kanal), um welchen sich konzentrisch Lamellen aus mineralisierten Fasern anordnen.(20)

Für den Knochenumbau sind drei Zellarten von zentraler Bedeutung: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Ein Bild dieser Zellarten unter dem Lichtmikroskop ist in Abbildung 4 dargestellt.

Osteoblasten

Osteoblasten (osteoblasts) entstehen aus mesenchymalen Stammzellen und sind für den Aufbau der Knochensubstanz (bone matrix) verantwortlich. Sie steuern die Mineralisierung von noch nicht mineralisierter Grundsubstanz, welche als Osteoid bezeichnet wird. Anschließend mauern sie sich mit Osteoid ein und werden dadurch zu Osteozyten(20).

Osteozyten

Osteozyten (osteocytes) liegen von Knochensubstanz umschlossen in sogenannten lacunae osseae. Sie sind über zahlreiche gap junctions verbunden und können mechanische Belastung rezipieren, sowie Signale zum Umbau des Knochens aussenden.(16)

Osteoklasten

Osteoklasten (osteoclasts) sind für den Abbau von Knochensubstanz verantwortlich. Sie entstehen im Knochenmark aus hämatopoetischen Vorläuferzellen. Eine Reihe von Zytokinen löst ihre Differenzierung aus. Es proliferieren zuerst die Vorläuferzellen durch den Einfluss von M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*) und werden

anschließend unter Einfluss von RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) ausdifferenziert.(20) Auch die von Makrophagen bei Entzündungen gebildeten Zytokine TNF α , IL-1, IL-6 und Prostaglandin E fördern deren Ausdifferenzierung.

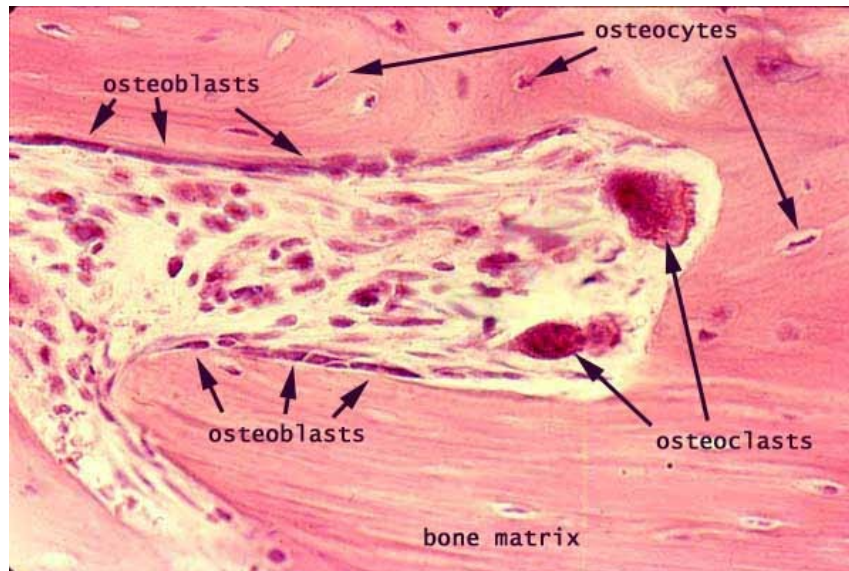


Abbildung 4: Zellarten des Knochens unter dem Lichtmikroskop(21)

Beim Abbau des Knochens werden die Calcium-Verbindungen zuerst durch Ansäuerung und Aktivierung von Hydrolasen aufgelöst. Das dabei freigesetzte Ca²⁺ lässt die Konzentration im Blut ansteigen. Anschließend werden lysosomale Enzyme freigesetzt, um die Proteinmatrix zu zerlegen. Daraufhin erfolgt die Endozytose der Fragmente der Proteinmatrix.(20)

1.2.3 RANK, RANKL und Osteoprotegerin

Ein Mechanismus, welcher für die medikamentöse Intervention von großer Bedeutung ist, ist die Interaktion von RANK, RANKL, sowie Osteoprotegerin.(22)

RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) bezeichnet ein Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren. Es wird von Osteoblasten ausgeschüttet und bindet an das Transmembranprotein RANK (Receptor Activator of NF- κ B), welches an der äußeren Zellmembran von Osteoklasten-Vorläuferzellen exprimiert wird. Die Interaktion von

RANKL an RANK löst die Ausdifferenzierung der Vorläuferzellen zu Osteoklasten aus.(23)

Zusätzlich sezernieren die Osteoblasten Osteoprotegerin (OPG). Dies ist ein Protein, welches an RANKL bindet und damit dessen Interaktion mit RANK verhindern kann. Dadurch hat es die Möglichkeit, die Differenzierung der Osteoklasten-Vorläuferzellen zu adulten Osteoklasten zu unterdrücken.(23)

Zur Regulation des RANKL/RANK-Systems kann medikamentös Denosumab (Prolia®), ein monoklonaler Antikörper, verabreicht werden, welcher die Effekte von Osteoprotegerin imitiert und dadurch eine osteoprotektive Wirkung hat.(22)

1.2.4 Regulation des Knochenstoffwechsels

Calcium- und Phosphathaushalt

Calcium ist im Körper in großen Mengen vorhanden, da es den Hauptbestandteil des Knochens darstellt. Die Konzentration von Calcium im Blutplasma ist jedoch mit 2,02-2,6mmol/L(24) sehr eng reguliert. Für Phosphat gilt mit einer Plasmakonzentration von 0,84-1,45mmol/L(24) das Gleiche. Befindet sich eines der beiden Ionen in Lösung und es wird das Zweite hinzugefügt, fallen diese als Calciumphosphat aus.

Im Knochen lagern sich beide Ionen mit einem Hydroxyl-Ion zusammen als Hydroxylapatit ab, welches bis zu 70% des Knochengewichts ausmacht.

Die Kalziumhomöostase wird durch die Hormone Parathormon (PTH), Kalzitinin, sowie Kalzitriol aufrechterhalten. Diese werden daher auch als kalziotrope Hormone bezeichnet. Sie sorgen dafür, dass das Kalzium aus der Nahrung über den Darm resorbiert wird und für die Knochenbildung zur Verfügung steht.(25)

Die wechselseitigen Beziehungen sind zur Veranschaulichung in Abbildung 5 dargestellt.

Parathormon (PTH)

PTH wird in den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse synthetisiert und hat eine physiologische Konzentration im Serum von 10-65 pg/ml.(24) Mit einer Halbwertszeit von nur drei Minuten hat es eine sehr kurze Wirkdauer.

Eine Ausschüttung bewirkt eine Erhöhung der Ca-Konzentration im Blut. Diese wird unter anderem durch eine erhöhte Ca-Reabsorption in den Nieren erreicht. Des Weiteren fördert es die Synthese von Kalzitriol, was eine Steigerung der enteralen Ca-Aufnahme zur Folge hat. Auch stimuliert eine erhöhte PTH-Konzentration die Osteolyse.

Ist die Ca-Konzentration im Blut erniedrigt, stimuliert dies die Ausschüttung von PTH. Ist sie erhöht, wird die Ausschüttung gehemmt.(14)

Kalzitinin

Kalzitinin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und hat eine physiologische Konzentration von <11,5 pg/ml bei Männern(24), sowie von <4,6 pg/ml bei Frauen(24). Die Funktion besteht in einer Hemmung der Osteoklastenaktivität, sowie in einer Hemmung der Reabsorption von Kalzium und Phosphat in der Niere. Eine Ausschüttung wird durch einen hohen Ca-Spiegel im Blut gefördert, wohingegen sie durch einen niedrigen Ca-Spiegel gehemmt wird.(14)

Kalzitriol (1,25(OH)₂-Cholecalciferol)

Kalzidiol (25(OH)Vitamin-D₃), der Vorläufer von Kalzitriol, wird in der Leber aus Cholecalciferol (Vitamin D₃) gebildet. Kalzidiol wird hauptsächlich in der Niere zu Kalzitriol umgewandelt. Der Normwert im Serum liegt bei 6-65 ng/ml.(24)

Kalzitriol bindet an ein intrazelluläres Rezeptorprotein, den Vitamin D-Rezeptor. Dies führt über eine Assoziation des Vitamin D-Rezeptor-Komplexes an die DNA zu einer Veränderung der Transkription bestimmter hormonsensitiver Gene, was eine veränderte Proteinsynthese zur Folge hat.(14)

Kalzitriol hat dadurch, neben einer Modulation des Immunsystems, sowie verschiedener anderer Wirkungen auf den Organismus, vor allem eine antiosteoporotische Wirkung.

Normale Homöostase von Kalzium- und Phosphat-Konzentrationen im Serum

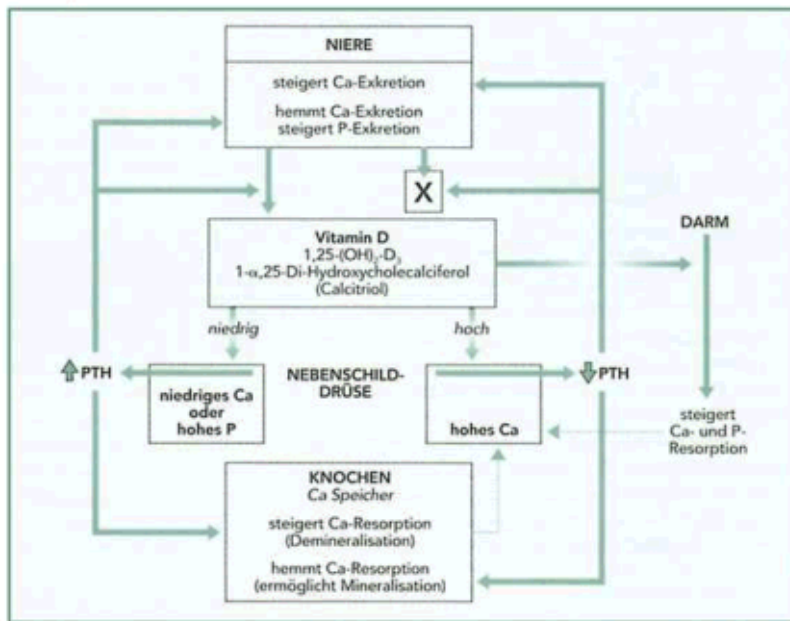


Abbildung 5: Wechselseitige Beziehungen des Kalzium- und Phosphathaushalts(26)

Weitere auf den Knochenstoffwechsel wirkende Hormone sind Sexualhormone (Östrogene und Androgene, welche die Kalzium-Aufnahme in den Knochen fördern), Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone, sowie Glukokortikoide.(20)

1.3 CKD-MBD

Chronic kidney disease-mineral bone disorder

Chronische Niereninsuffizienz- Mineral- und Knochenstoffwechselstörung

1.3.1 Einführung

Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels sind häufig bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz.(27,28) 2006 wurde durch die Arbeitsgruppe „Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO)“ die Empfehlung herausgegeben, den Begriff CKD-MBD für die Beschreibung des gesamten mit der Erkrankung einhergehenden Symptomenkomplexes zu verwenden. Renale Osteodystrophie bezeichnet demnach nur noch die Pathologie des Knochens, welche mit einer chronischen Niereninsuffizienz einhergehen kann.(29)

1.3.2 Definition

CKD-MBD ist definiert als Funktionsstörung des Mineral- und Knochenstoffwechsels, welche auf eine chronische Niereninsuffizienz zurückzuführen ist. Störungen in einem oder in mehreren der drei folgenden Systeme müssen vorliegen:

1. Störung des Kalzium-, Phosphat-, Parathormon- (PTH) oder Vitamin D-Stoffwechsels
2. Störungen im Umbau, der Festigkeit, der Mineralisierung oder der gleichmäßigen Volumenzunahme des Knochens
3. Kalzifizierungen außerhalb des Skeletts

Die Pathophysiologie der Störung ist sehr komplex und basiert auf einem Regelkreis zwischen der Niere, dem Darm, der Knochen und der Blutgefäße. Die Hauptaufgabe dieses Regelkreises ist die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Kalzium und Phosphat im Blut. Dies geschieht oft unter Inkaufnahme der Beeinträchtigung anderer Bereiche des Körpers. Die meisten Störungen treten ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von $<40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ auf.(30)

Den biochemischen Störungen, welche bei der CKD-MBD beobachtet werden können, liegen vor allem ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, sowie eine gesteigerte Retention von Phosphat in der Niere, zugrunde.

1.3.3 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus bezeichnet eine gesteigerte Bildung von Parathormon (PTH) durch die Nebenschilddrüsen, meistens als Reaktion auf ein niedriges Serum-Kalzium. Er tritt bereits früh im Verlauf, etwa ab einer GFR $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, der chronischen Niereninsuffizienz, auf. Ihm zugrunde liegen verschiedene Störungen, welche die erhöhte Ausschüttung von Parathormon verursachen, bzw. diese aufrechterhalten.(28)

Die Störungen, welche hauptsächlich für das Auftreten eines sekundären Hyperparathyreoidismus verantwortlich gemacht werden können, werden unter Punkt 1-6 dargestellt:(31)

1. Phosphatretention in der Niere und Hyperphosphatämie

Bereits in einem frühen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz kann eine gesteigerte Retention von Phosphat beobachtet werden, da durch eine Abnahme der GFR auch die Menge an ausgeschiedenem Phosphat sinkt. Dies ist ein Hauptgrund für die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz.(32,33)

Es werden aktuell folgende Mechanismen diskutiert, durch welche eine Zurückhaltung des Phosphats eine Steigerung der Parathormonsekretion zur Folge haben kann:(34)

- Verminderte Bildung oder Aktivität von Kalzitriol
- Erhöhte Expression des Parathormon Gens
- Verursachung einer Hypokalzämie

2. Verminderte Konzentration von Kalzitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) im Serum

Die Kalzitriol Konzentration nimmt in der Regel ab einer GFR von $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ab. Jedoch kann dies auch schon bei PatientInnen mit einer höheren GFR von $<80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ der Fall sein.(31)

Der Abfall der Kalzitriol Konzentration ist wahrscheinlich in erster Linie nicht auf einen Verlust des funktionellen Nierenparenchyms, sondern auf eine Steigung der FGF-23 Konzentration im Plasma zurückzuführen. Der Einfluss des verringerten Nierenparenchyms selbst, sowie einer daraus resultierenden Hyperphosphatämie, kommt in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz zum Tragen.(35)

3. Hypokalzämie und kalziumsensitive Rezeptoren (CaSR)

Kalzium ist ein Hauptregulator der Ausschüttung von Parathormon. Schon geringe Änderungen der Konzentration von ionisierten Kalzium werden von speziellen kalziumsensitiven Rezeptoren (CaSR) detektiert. Diese befinden sich insbesondere auf der Oberfläche von Hauptzellen der Nebenschilddrüsen. Registrieren die CaSR eine Änderung der Konzentration von ionisiertem Kalzium, passen sie darauf unmittelbar die Ausschüttung von Parathormon an.(36)

4. Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast growth factor 23 (FGF-23))

FGF-23 ist ein im Serum befindliches Peptidhormon, welchem eine Schlüsselrolle in der Regulierung der Phosphatkonzentration im Serum zukommt.(28)

Eine Ausschüttung erfolgt als Reaktion auf Parathormon, Kalzitriol, Kalzium, sowie durch eine erhöhte Phosphataufnahme mit der Nahrung. Sezerniert wird FGF-23 im Knochen durch Osteozyten und Osteoblasten.(37,38)

Die Hauptaufgabe von FGF-23 ist die Phosphat-Konzentration im Serum zu regulieren. Dies geschieht durch eine verringerte Wiederaufnahme von Phosphat in der Niere, sowie durch eine verminderte Aufnahme im Darm. Letzteres wird erreicht durch eine verringerte Produktion von Kalzitriol.(37) Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine Hemmung der Expression vom Enzym 1-alpha-hydroxylase, was eine Abnahme der Kalzitriol Produktion in der Niere zur Folge hat.(39)

5. Unempfindlichkeit des Skelettsystems gegenüber Parathormon (PTH)

Die Unempfindlichkeit des Skelettsystems gegenüber Parathormon ist Folge einer Downregulation der Parathormon Rezeptoren. Diese wird durch die hohe Konzentration an Parathormon im Serum verursacht.(40) Die Unempfindlichkeit gegenüber PTH begünstigt die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz.(41)

6. Vorhandensein einer verminderten Anzahl von Vitamin-D Rezeptoren, kalziumsensitiven Rezeptoren, sowie FGF-23 Rezeptoren in den Nebenschilddrüsen

1.3.4 Tertiärer Hyperparathyreoidismus

Ein tertiärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet eine autonome Produktion von Parathormon durch die Nebenschilddrüsen, welche keine angemessene Reaktion auf die Konzentration von Kalzium darstellt. In diesem Fall sind Parathormonspiegel sowie Serum-Kalzium erhöht. Teilweise liegt dem tertiären Hyperparathyreoidismus eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen zugrunde.(42)

1.3.5 Störungen im Umbau, der Festigkeit, der Mineralisierung oder der gleichmäßigen Volumenzunahme des Knochens

Die Arbeitsgruppe Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) hat das TMV System zur Auswertung von Knochenbiopsien und Klassifizierung von Knochenstoffwechselstörungen als Goldstandard empfohlen.(43)

Das TMV System besteht aus den Parametern Umbau (turnover), Mineralisierung (mineralization), sowie Volumen (volume) des Knochens.(44) Daraus ergeben sich die bei chronischer Niereninsuffizienz auftretenden Krankheitsentitäten des Knochens:

Adyname Knochenerkrankung

Die adyname Knochenerkrankung zeichnet sich durch einen verringerten Umbau (low turnover) des Knochens aus und ist die häufigste Knochenerkrankung bei PatientInnen mit Hämö- bzw. Peritonealdialyse. Oft wird sie durch eine übermäßige medikamentöse Unterdrückung der Nebenschilddrüsen verursacht.

Osteomalazie

Bei der Osteomalazie liegt ein verringerter Umbau (low turnover) in Kombination mit einer Mineralisationsstörung des Knochens vor. Dieses Krankheitsbild konnte man vor allem bei PatientInnen beobachten, welche aluminiumhaltige Phosphatbinder zur medikamentösen Therapie der Hyperphosphatämie einnahmen. Seit effektivere, sowie nebenwirkungsärmere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, hat die Häufigkeit der Osteomalazie stark abgenommen.(45)

Osteitis fibrosa cystica

Die osteitis fibros cystica ist durch eine erhöhte Umbaurate (high turnover) des Knochens auf Grund eines sekundären Hyperparathyreoidismus gekennzeichnet. Die erhöhte Konzentration an Parathormon stimuliert die Osteoklasten, welche vermehrt Knochensubstanz abbauen. Das abgebaute Knochenmaterial wird hierbei durch Bindegewebe ersetzt (Fibroosteoklasie).(46)

1.4 Vaskuläre Kalzifikation bei chronischer Niereninsuffizienz

1.4.1 Einführung

Herz-Kreislaufkrankungen sind die häufigste Todesursache bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz.(47,48) Die Kalzifikation von Arterien ist dabei sowohl ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität verursacht durch Herz-Kreislaufkrankungen, als auch für die Gesamtmortalität.(49)

Bei PatientInnen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ist die vaskuläre Kalzifikation häufiger, schwerer ausgeprägt und schreitet schneller fort als in der Allgemeinbevölkerung. PatientInnen mit einer GFR, die noch $>60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ beträgt, haben ein etwa gleich hohes Risiko wie nierengesunde PatientInnen.(50,51)

Besonders gefährlich ist die Kalzifizierung der Koronararterien (coronary artery calcification (CAC)). Diese tritt deutlich vermehrt bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Dialyse auf, als bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, welche sich noch nicht unter Dialysebehandlung befinden (2,5 bis 5-fach erhöhtes Risiko).(52)

Bei allen mittelgroßen bis großen Arterien und Arteriolen besteht die Möglichkeit der Kalzifizierung. Venen hingegen kalzifizieren nicht, außer sie sind beschädigt, oder werden z.B. als Bypass oder Shunt an das arterielle Hochdrucksystem angeschlossen.(53)

Aufbau einer Arterie(54)

Wie in Abbildung 6 ersichtlich, bestehen die Wände der Arterien aus drei Schichten.

1. Intima (Tunica intima):

Diese Schicht gliedert sich in zwei Lagen. Die innere Lage bildet das Endothel. Darunter befindet sich als zweite Lage die subendotheliale Schicht, die vorwiegend aus Extrazellulärmatrix besteht.

2. Media (Tunica media oder muscularis):

Diese Schicht ist die breiteste Schicht der Gefäßwand. Sie besteht aus glatten Muskelzellen und Extrazellulärmatrix. Die glatten Muskelzellen sind zirkulär oder in Form flacher Spiralen angeordnet und durch gap junctions verbunden.

3. Adventitia (Tunica adventitia oder externa):

Die Adventitia ist eine Bindegewebsschicht, durch welche die Arterie in der Umgebung verankert wird. Sie enthält die Versorgungseinrichtungen für das Gefäß (Blut- und Lymphgefäße, sowie Nerven) und setzt sich aus Fibroblasten, elastischen Fasern, Kollagenfasern, sowie Proteoglykanen zusammen.

Zwischen der Intima und Media, bzw. der Media und Adventitia liegt jeweils eine Zwischenmembran. Diese wird als interne elastische Membran (*membrana elastica interna*), bzw. externe elastische Membran (*membrana elastica externa*) bezeichnet.

Aufbau einer Arterienwand

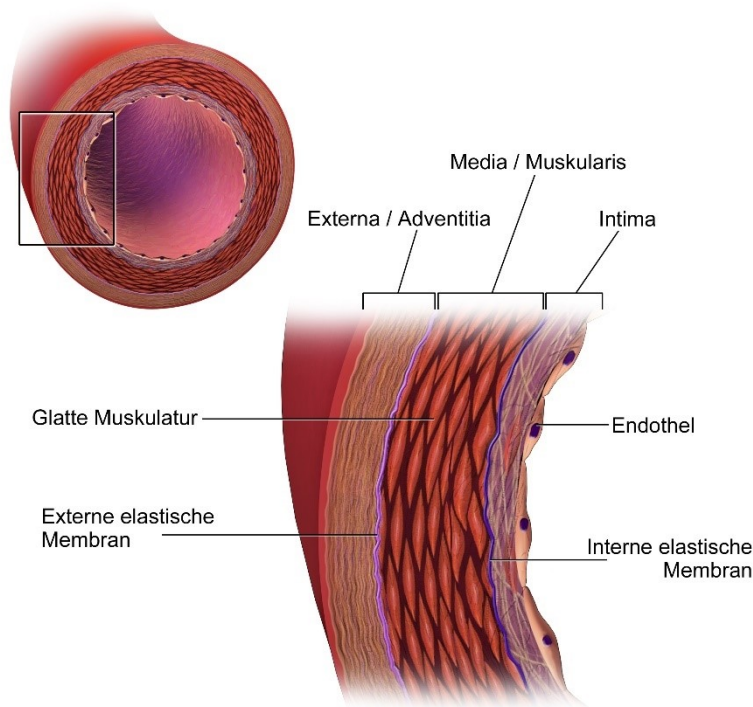


Abbildung 6: Schematischer Aufbau einer Arterienwand(55)

1.4.2 Definition

Es gibt zwei Arten der vaskulären Kalzifikation bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz:

1. Kalzifikation der Intima (Atherosklerose)

Eine Kalzifikation der Intima wird durch einen entzündlichen Prozess des Endothels verursacht. Sie ist manifest bei fortgeschrittener Atherosklerose, kann das Lumen der Arterien verringern, bzw. sie nahezu verschließen (arterielle Verschlusskrankheit (AVK)). Des Weiteren beeinträchtigt sie die Funktion des Endothels. Bei DialysepatientInnen wird sie in der Regel eher bei älteren PatientInnen, welche typischen Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose aufweisen, beobachtet.(49)

2. Kalzifikation der Media (Arteriosklerose)

Die Kalzifikation der Media führt zu einer verringerten Elastizität des Gefäßes. Mitunter wird diese durch eine Erhöhung der Konzentrationen von Phosphat, Kalzium, sowie Vitamin D verursacht. Im Gegensatz zur Kalzifikation der Intima ist die Kalzifikation der Media jedoch nicht durch eine Entzündung der Gefäßwand verursacht. Bei DialysepatientInnen kann sie tendenziell eher bei jungen, bzw. bei PatientInnen mittleren Alters gesehen werden.(49)

1.4.3 Risikofaktoren für die vaskuläre Kalzifikation bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz(52,56-58)

- Arterielle Hypertonie
- Steigende Dauer der Dialyse
- Erhöhtes Alter
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämie
- Hohes Kalzium-Phosphat Produkt
- Hyperphosphatämie
- Hohe Kalzium Aufnahme (z.B. kalziumhaltige Phosphatbinder)
- Bestehende Vitamin D Therapie
- Erhöhte Konzentration von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) im Serum
- Bestehende Therapie mit oralen Vitamin K Inhibitoren

1.4.4 Nachweis der vaskulären Kalzifikation

Gemäß den KDIGO Richtlinien von 2009 werden PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz aktuell nicht standardmäßig auf eine eventuell bestehende vaskuläre Kalzifikation untersucht. Daher ist der Nachweis bei diesen PatientInnen meist ein Zufallsbefund. Dies hat den Grund, dass aktuell keine wirksame Therapie zur Verfügung steht und daher keine therapeutischen Konsequenzen daraus erwachsen. Es wird lediglich empfohlen, die Kalzium-, sowie Phosphatkonzentration engmaschig zu kontrollieren und möglichst im Referenzbereich zu halten.(59)

Nachweismethoden

Die beiden gängigsten Verfahren, die in der Klinik angewendet werden sind das konventionelle Röntgen, sowie die Computertomographie (CT). Darüber hinaus gibt es noch weitere Nachweismethoden, wie die Messung der Pulswellengeschwindigkeit, sowie die Messung der Intima-Media Dicke.

Röntgen

In der Übersichtsröntgenaufnahme lassen sich Verkalkungen der Media, sowie der Intima darstellen und bis zu einem gewissen Grad voneinander differenzieren. Diese sind jedoch ungenau und lassen keine Quantifizierung der Ergebnisse zu. Ein großer Vorteil ist hierbei die schnelle Verfügbarkeit, sowie die geringen Kosten dieser Nachweismethode.

Computertomographie (CT)

Mittels Computertomographie lässt sich die vaskuläre Kalzifikation quantifizieren, in der Regel aber nicht zwischen Befall der Media und Intima unterscheiden. Besonders verbreitet ist die CT in der Diagnostik der Kalzifikation der Koronararterien (CAC). Für die Quantifizierung dieser wird der individuelle Agatston-Score berechnet.

Pulswellengeschwindigkeit

Des Weiteren kann als Surrogatmarker die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen erhöhter Geschwindigkeit der Pulswelle und Grad der vaskulären Kalzifikation. Auch lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit und ansteigender Mortalität nachweisen.(60)

Intima-Media-Dicke

Eine weitere Methode in der Diagnostik stellt der Gefäßultraschall dar. Dabei wird die Dicke der Gefäßwand bestimmt. Die Untersuchung wird an der arteria carotis communis durchgeführt. Gemessen wird die Dicke der Tunica media, sowie der Tunica intima. Sind die Wände verdickt, weist dies auf eine bestehende Kalzifikation hin.(61)

2 Material und Methoden(62)

Die vorliegende Diplomarbeit entstand im Rahmen der Studie: „Renal osteodystrophy and vascular disease – an individual treatment approach in order to treat both entities: A prospective pilot study with intermittent PTH (1-34) or Denosumab therapy over 12 months“, welche an der Klinik für Innere Medizin des LKH Univ.-Klinikum Graz, durchgeführt wird.

2.1 Ziel der Studie

Der aktuelle Knochenstatus bei PatientInnen mit CKD kann nur durch eine Knochenbiopsie klar erkannt bzw. diagnostiziert werden.(63) Es soll untersucht werden, welchen Nutzen PatientInnen im Hinblick sowohl auf den Knochenstatus, als auch des kardiovaskulären Risikos, mit einer gezielten Therapie mit Teriparatid (PTH 1-34) bei Vorliegen einer adynamen Knochenstoffwechselstörung, sowie mit Denosumab bei Vorliegen eines normalen oder erhöhten Umbaus, haben. Nach einem Jahr wird eine zweite Knochenbiopsie, sowie die erneute Erfassung der kardiovaskulären Parameter, zur Evaluation der Therapie durchgeführt. Ziel ist es auch zu untersuchen, ob eine Knochenbiopsie in der Diagnostik der renalen Osteodystrophie am LKH Univ.-Klinikum Graz als Goldstandard etabliert werden soll.

2.2 Aufbau der Studie

2.2.1 Auswahl der PatientInnen

Es wird PatientInnen die Teilnahme an der Studie angeboten, welche an der klinischen Abteilung für Nephrologie des LKH Univ.-Klinikum Graz in Behandlung sind, sowie die folgenden Kriterien erfüllen:

2.2.2 Einschlusskriterien

- DialysepatientInnen, welche unter Knochenschmerzen leiden und/oder eine deutlich verminderte Knochendichte aufweisen (T-Score $< -2,5$ SD) und/oder bei welchen atraumatische Frakturen in der Vergangenheit auftraten
- PatientInnen, bei denen eine Dialysebehandlung geplant ist

- PatientInnen, die die KDIGO Kriterien zur Durchführung einer Beckenkammbiopsie erfüllen
- PatientInnen mit einem Alter von über 24 Jahren (Kontraindikation von Teriparatid im juvenilen Skelett)
- PatientInnen, welche in der Lage sind, die Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben

2.2.3 Ausschlusskriterien

- Eine anhaltende oder innerhalb der letzten 24 Monate erfolgte medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten, Strontiumranelat, Denosumab, Raloxifen, Teriparatid, PTH 1-84 oder Fluorid
- Allergie/Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation gegen Tetracyclin
- Leberenzyme um mehr als das Dreifache des oberen Wertes des Referenzbereichs erhöht
- Abstoßung eines Nierentransplantats innerhalb der letzten sechs Monate
- Vormalige Knochenbiopsie, welche innerhalb der letzten 24 Monate durchgeführt wurde
- maligne Begleiterkrankung
- Schwangerschaft (fehlende Zulassung von Denosumab, sowie von Teriparatid während der Schwangerschaft)

2.3 Durchführung

Nachdem die Einverständniserklärung von den PatientInnen unterschrieben wurde, sowie die Anamnese inklusive Frakturen in der Vergangenheit, aktuellen Diagnosen und Medikation erhoben wurde, wird ein zweitägiger stationärer Aufenthalt zur Baseline-Untersuchung vereinbart.

Die für die Knochenbiopsie notwendige Tetracyclin-Markierung des Knochens wird wie folgt vor der stationären Aufnahme durchgeführt:

Die PatientInnen erhalten an drei aufeinanderfolgenden Tagen Tetracyclin 250mg 1-1-1-1.

Danach folgt ein einnahmefreies Intervall von zehn Tagen. Anschließend wird wiederum über drei Tage Tetracyclin 250mg 1-1-1-1 verabreicht.

Die Knochenbiopsie erfolgt zwischen Tag fünf und Tag 14 nach dem zweiten Einnahmeintervall.

Am ersten Tag des stationären Aufenthalts wird eine Hämodialyse mit Citratantikoagulation durchgeführt. Anschließend erfolgt die Verlegung auf die Bettenstation der klinischen Abteilung für Nephrologie oder der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel. Am zweiten Tag findet eine morgendliche Blutabnahme statt. Dabei werden unter anderem die Werte der Blutgerinnung bestimmt. Sollten weder eine verlängerte Prothrombinzeit, noch eine verringerte Thrombozytenanzahl vorliegen, wird die Knochenbiopsie durchgeführt. Am dritten Tag, dem Tage der Entlassung, wird nochmals eine Hämodialyse mit Citratantikoagulation durchgeführt.

Während des stationären Aufenthalts werden ein Herz-CT zur Bestimmung des Agatston-Score, sowie eine Bestimmung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall durchgeführt.

Die PatientInnen erhalten auf Anweisung des behandelnden Ärzteteams während der Behandlung weiterhin die Begleitmedikation der Dialysebehandlung wie aktives Vitamin D, Vitamin D Analoga, Phosphatbinder, Cholecalciferol und Calcimimetika.

2.4 Knochenstatus

Knochenbiopsie

Anschließend an die Tetracyclin-Markierung des Knochens, wird eine Knochenbiopsie des Beckenkamms durchgeführt. Die Biopsie wird unter Lokalanästhesie (Lidocain 1%) durchgeführt. Zusätzlich kommen zur Schmerzstillung, sowie zur Sedierung Ketamin und Midazolam zur Anwendung. Es werden zwei Probenzylinder aus dem vorderen Beckenkamm entnommen. Dazu verwendet wird ein Meunier Knochenbiopsie-Bohrer mit einem inneren Durchmesser von 7 mm. Ein Knochenzylinder wird unmittelbar in eine sterile Transportbox verpackt und bei -20°C für spätere Untersuchungen eingefroren. Der zweite Zylinder wird vor UV-Licht geschützt in eine Lösung gelegt, welche zu 70% aus Alkohol besteht. Anschließend wird der Zylinder in verschiedenen hoch konzentrierten alkoholischen Lösungen zumindest zehn Tage lang für die Untersuchung vorbereitet und in zwei Hälften geteilt. Es wird eine Mikro-Computertomographie, eine quantitative

Elektronenabbildung der Rückstreuung (quantitative backscattered electron imaging (qBEI)) im Elektronenmikroskop, sowie eine histomorphometrische Untersuchung, durchgeführt.

Die bei der Entnahme entstandene Wunde wird mit einer Hautnaht (2-3 Stiche) versorgt. Nach etwa 10 Tagen werden die Fäden im Rahmen der Dialysebehandlung, oder durch einen niedergelassenen Allgemeinmediziner, entfernt.

Histomorphometrische Analyse

Von der einen Hälfte des Zylinders werden 2-5 µm dünne Schnitte angefertigt. Diese werden unter dem Lichtmikroskop entweder ungefärbt unter fluoreszierendem Licht, oder gefärbt mittels Masson-Goldner-Trichomfärbung oder Toluidinblau, untersucht.

Folgende Parameter werden erhoben:

BV/TV (bone volume density)
BS/BV (surface to bone volume)
OS/BS (osteoid surface)
ES/BS (eroded surface)
QS/BS (quiescent surface)
Tb.N. (trabecular number)
Tb.Th. (trabecular thickness)
Tb.Sp.(mean trabecular separation)
O.Th. (osteoid thickness)
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)
MAR (mineral apposition rate)
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)

Tabelle 1: Erhobene Parameter im Rahmen der histomorphometrischen Analyse

Quantitative Bildgebung von zurückgestreuten Elektronen (quantitative backscattered electron imaging (qBEI))

Die qBEI wird unter dem Elektronenrastermikroskop durchgeführt. Dafür wird die Probe in Polymethylmethacrylat (PMMA) eingelassen. Anschließend wird die Oberfläche der Probe durch einen Elektronenstrahl abgetastet und die zurückgestreuten Elektronen werden

detektiert und aufgezeichnet. Dabei kann die lokale Verteilung der Kalzium-Konzentration innerhalb der Probe dargestellt werden.

Knochendichtemessung

Mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)) wird eine Knochendichtemessung am Unterarm, der Lendenwirbelsäule, der Hüfte, sowie eine Ganzkörpermessung durchgeführt. Des Weiteren wird der Anteil an Fett, Muskel, Wasser und Knochen im Körper bestimmt.

Röntgen der Wirbelsäule

Eine Röntgenaufnahme der unteren Brust-sowie der Lendenwirbelsäule wird bei der Baseline-Untersuchung angefertigt. Der Schweregrad der möglichen Frakturen der Wirbelsäule wird für jeden Wirbel von Th4 bis L4 festgestellt. Dabei wird eine Reduktion der Wirbelhöhe im vorderen, mittleren, oder hinteren Bereich des Wirbels von $\geq 20\%$, als Fraktur definiert.

2.5 Vaskuläre Evaluation

Es wird eine 48h-RR-Messung, eine Computertomographie des Herzens mit Berechnung des individuellen Agatston-Scores angefertigt, sowie eine Messung der Intima-Media-Dicke.

48h-RR

Die PatientInnen erhalten ein mobiles Blutdruckmessgerät, welches in regelmäßigen Intervallen die Werte über einen Zeitraum von insgesamt 48 Stunden misst.

Agatston-Score

Zu Beginn der Studie wird bei den PatientInnen eine Computertomographie des Herzens mittels 16-Zeilen-Multidetektor-CT durchgeführt. Anschließend wird in Bezug auf das Ausmaß der potentiellen Kalzifikation der Koronararterien der Agatston-Score berechnet. Sollte ein Score von >30 gemessen werden, wird zwei Jahre nach Therapiebeginn eine zweite Untersuchung zur Feststellung der Veränderungen erfolgen.

Intima-Media Dicke (IMD)

Gemessen wird die Dicke der Gefäßwand der arteria carotis communis. Die Tunica interna besteht aus Endothelzellen, die Tunica media aus glatten Muskelzellen. Ist die Gefäßwand verdickt, deutet dies auf eine Kalzifikation des Gefäßes hin.

2.6 Therapie

2.6.1 Denosumab

Denosumab (Prolia®) bezeichnet einen monoklonalen Antikörper, welcher selektiv auf den Knochenstoffwechsel wirkt. Er imitiert die Effekte von Osteoprotegerin (OPG), bindet also mit hoher Affinität an RANKL und hemmt dadurch dessen Interaktion mit RANK.(22) Dies führt dazu, dass RANKL nicht an die Oberfläche der Präosteoklasten binden kann und dadurch deren Umwandlung zu Osteoklasten inhibiert. Dadurch kann der Knochenabbau reduziert werden. Das Medikament wird im Rahmen der Studie bei PatientInnen mit einer high turnover Knochenstoffwechselstörung in der Dosierung von 60 mg alle sechs Monate subcutan injiziert.

2.6.2 Teriparatid (PTH 1-34)

Teriparatid ist ein aktives Peptidfragment (1-34) des Parathormons, welches mittels rekombinanter DNA-Technologie produziert wird. Es enthält die ersten 34 von 84 Aminosäuren des menschlichen Parathormons, welche den biologisch aktiven Teil bilden. Die Effekte sind eine Aktivierung der Osteoklasten und damit einhergehend eine gesteigerte Knochenresorption. Bei intermittierender Gabe (einmal täglich in der Dosierung von 20 µg subcutan), stimuliert es jedoch auch die Proliferation und Ausdifferenzierung der Osteoblasten. Es wirkt insgesamt osteoanabol und führt dadurch zu einer Vermehrung der Knochensubstanz und einer Reduzierung der Knochenbrüche.(64)

3 Ergebnisse

3.1 Fallbericht I

Terminale Niereninsuffizienz nach Purpura Schönlein-Henoch

Schlüsselwörter

Terminale NINS, NTX, Purpura Schönlein-Henoch, mesangioproliferative Glomerulonephritis, Knochenbiopsie

Zusammenfassung

Auftreten einer Purpura Schönlein-Henoch bei einem männlichen Patienten im Alter von sieben Jahren. Daraus entwickelt sich eine schwere mesangioproliferative Glomerulonephritis, welche im Alter von 18 Jahren zu einer präterminalen Niereninsuffizienz führt. Daraufhin folgt eine vierjährige Behandlung mittels Hämodialyse, bis der Patient eine Spenderniere erhält. Diese verliert zunehmend an Funktion, bis im Alter von 24 Jahren wiederum eine vierjährige Behandlung mittels Hämodialyse notwendig wird. Beendet wird diese durch die erneute Transplantation einer Spenderniere. Seitdem ist die Nierenfunktion des heute 30-jährigen Patienten stabil. Der Patient wurde auf Grund der niedrigen Knochendichte in die Studie eingeschlossen. In diesem Rahmen wurde eine ausführliche kardiovaskuläre Evaluation (Agatston-Score, Intima-Media Dicke, 48h-RR), sowie eine Densitometrie und Knochenbiopsie bei dem Patienten durchgeführt. Eine zweite Knochenbiopsie konnte nicht durchgeführt werden, da der Patient im Laufe der Studie eine Spenderniere erhielt und daher eine weitere Studienteilnahme nicht möglich war.

PatientInneninformation

Demografische Charakteristika

30 a, männlich, Westeuropäer, Nichtraucher

Größe: 192cm, Gewicht, 70 kg, BMI: 19

Diagnosen aktuell

Renale Grunderkrankung: Mesangioproliferative Glomerulonephritis bei Purpura Schönlein-Henoch (Erstdiagnose 1998)
Status post NTX I (3/2007, ex 2/2011)
Status post NTX II (4/2014)
Renale Hypertonie
Status post HD 2004 – 2007, sowie 2011 – 2014
Post-TX-Hyperparathyreoidismus
Morbus Meulengracht
High-turnover Knochenstoffwechselstörung
Status post PTLD cerebral (5/2008)
Status post Polyomavirusinfektion (2009)
Status post Shuntthrombose 01/2015

Tabelle 2: Diagnosen aktuell, Fallbericht 1

Untersuchungen laut Studienprotokoll	Durchgeführt
Herz-CT (Agatston-Score)	✓
Intima-Media-Dicke	✓
48h-RR	✓
Lipidstoffwechsel	✓
Densitometrie (DXA)	✓
Knochenbiopsie 1	✓
Knochenbiopsie 2	☒
Wirbelsäulenröntgen	☒

Tabelle 3: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 1

Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen
CT-Becken

Tabelle 4: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 1

3.1.1 Diagnostische Maßnahmen

Kardiovaskulärer Status

Agatston-Score

Im Rahmen der Hauptstudie wurde der Agatston-Score ermittelt.

Untersuchung vom April 2014

Es zeigen sich punktförmige Verkalkungen in der proximalen LAD über eine Strecke von ca. 4mm mit einem Gesamtkalziumscore nach Agatston von 14 (leichte Koronarkalzifikation nach Rumberger et al.). Daher ist von einer lediglich minimalen Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Koronarstenose auszugehen.

Die übrigen Abschnitte der Koronarien waren ohne Hinweis auf Kalzifizierungen.

Messung der Intima-Media-Dicke

Im Rahmen der Hauptstudie wurde im April 2014 die Intima-Media-Dicke der arteria carotis communis beidseits gemessen.

Durchschnittswert links: 0,52 mm

Durchschnittswert rechts: 0,48 mm

Beurteilung

Die Intima-Media-Dicke liegt beidseits im physiologischen Bereich. Es lässt sich daher aus dieser Untersuchung nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko schließen.

CT-Becken

Untersuchung vom April 2014

Es findet sich kein Nachweis von Kalzifizierungen der Arterien der Beckenetape und der Oberschenkelarterien.

48h-RR Messung

Untersuchung vom April 2014

	Gesamt		Tag		Nacht		
	Wert	Ziel	Wert	Ziel	Wert	Ziel	
Zeit							
Start	02.04.2014 17:09		07:00		23:00		
Ende	07.04.2014 08:35		22:59		06:59		
Dauer	111:26		71:26		40:00		
Messwerte							
Gesamt	123		91		32		
Gültig	114		82		32		
Gültig %	92	>90	90		100		
Durchschnitt: Über alle Einzelwerte							
Systole	mmHg	140	<130	139	<135	142	<120
Diastole	mmHg	96	<80	96	<85	96	<75
MAD	mmHg	116		116		117	
Herzfrequenz	1/min	61		61		60	
Pulsdruck	mmHg	44		44		46	
zSys	mmHg	132		131		133	
zDia	mmHg	98		99		98	
Alx@75	%	5,5		5,9		5,0	
HMV	l/min	5,2		5,2		5,2	
Peripherer Widerstand s*mmHg/ml		1,4		1,4		1,4	
Reflexionskoeffizient	%	60,6		60,5		60,8	
PWV	m/s	5,9		5,9		6,0	
Std.-Abw.							
Systole	mmHg	10,5	<130	10,6	<17	9,7	<13
Diastole	mmHg	9,4	<80	10,1	<13	7,7	<10
MAD	mmHg	8,9		9,5		6,7	
Herzfrequenz	1/min	5,9		6,1		5,3	
Pulsdruck	mmHg	9,1		8,2		10,9	
zSys	mmHg	9,6		10,3		8,3	
zDia	mmHg	9,0		9,8		7,5	
Alx@75	%	11,1		9,8		12,8	
HMV	l/min	0,5		0,5		0,5	
Peripherer Widerstand s*mmHg/ml		0,2		0,2		0,2	
Reflexionskoeffizient	%	6,9		6,8		7,2	
PWV	m/s	0,3		0,3		0,3	
Grenzwertüberschreitungen							
Systole	%	82		51	<25 (1)	94	<25 (3)
Diastole	%	96		73	<25 (2)	100	<25 (4)
Maximum							
Systole	mmHg	161	17:09	161	17:09	161	04:00
Diastole	mmHg	121	17:09	121	17:09	117	23:32
Herzfrequenz	1/min	78	11:00	78	11:00	71	01:03
Minimum							
Systole	mmHg	117	11:00	117	11:00	118	05:30
Diastole	mmHg	73	11:00	73	11:00	83	01:03
Herzfrequenz	1/min	46	16:45	46	16:45	50	06:30
Grenzwertüberschreitungen(1) >= 140 (2) >= 90 (3) >= 125 (4) >= 80							
Dipping							
Systole	%	-2,3 (Inverted)					
Diastole	%	-0,4 (Inverted)					
Dipping <0% Inverted; <10% Non-Dipper; <20% Normal; >=20% Extreme							
Blutdruckänderung							
Anstieg	04:07 - 07:02 (Dauer 02:55)						
Maximum	mmHg	2,7mmHg/h (um 05:38)					

Abbildung 7: Werte der 48h-RR Messung, Fallbericht 1



Abbildung 8: graphische Darstellung der ersten 24h nach Beginn der RR-Messung, Fallbericht I

Beurteilung

Bei einem gemittelten Wert über Tag und Nacht von 140/96 mmHg (Sollwert <130/80), lässt sich eine deutliche arterielle Hypertonie feststellen. Der gemittelte Tageswert beträgt 139/96 mmHg (Sollwert <135/85), sowie der gemittelte Wert der Messungen in der Nacht 142/96 (Sollwert <120/75). Auffällig ist hier das Verhältnis von Tag- zu Nachtwerten. Physiologisch sollte ein „dipping“ zu sehen sein, d. h. Ein Abfall der Werte der Nacht gegenüber denen am Tag um 10-20%. Feststellen lässt sich hier jedoch eine leichte Zunahme des durchschnittlichen systolischen Werts in der Nacht im Vergleich zum Tag. Dies wird als „reverse dipping“ bezeichnet und geht mit einem erhöhten kardio- sowie zerebrovaskulären Risiko einher.(65)

Die Anzahl der Grenzwertüberschreitungen betrug insgesamt 82% systolisch, sowie 96% diastolisch. Tagsüber zeigte sich eine Überschreitung von 51% systolisch und 73% diastolisch, sowie nachts von 94% systolisch und 100 % diastolisch.

Der mittlere Arterielle Druck hat einen durchschnittlichen Wert von 116 mmHg (Sollwert für Nierenkranke <90 mmHg) und ist damit deutlich erhöht.

Die Herzfrequenz betrug im Mittel 61/min mit einem Maximum von 78/min und einem Minimum von 46/min und befindet sich damit im normokarden Bereich.

Der Pulsdruck beträgt im Mittel 44 mmHg und ist somit physiologisch.

Das Herzminutenvolumen (HMV) liegt mit 5,9 L/min im Normbereich.

Der totale periphere Widerstand ist mit 0,2 mmHg/l erhöht. Der Referenzbereich beträgt 0,113-0,175 mmHg/l(66). Daraus ergibt sich ein erhöhter Afterload und damit eine dauerhaft vermehrte Belastung für den linken Ventrikel.

Die Werte für die Pulswellengeschwindigkeit lassen sich auf Grund nicht korrekter Ergebnisse nicht verwerten.

Lipidstoffwechsel

Parameter	Einheit	Zielwert(67)	Wert
Gesamtcholesterin	mg/dl	≤ 200	156
Triglyceride	mg/dl	≤ 150	112
LDL-Cholesterin	mg/dl	≤ 130 <small>(Anpassung auf Grund von bestehenden Risikofaktoren für Atherosklerose)</small>	88
HDL-Cholesterin	mg/dl	≥ 40	46
LDL/HDL-Quotient		$\leq 3,5$	1,91

Tabelle 5: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 1

Beurteilung

Der Patient hat auf Grund der bestehenden Risikofaktoren für eine Entstehung von Atherosklerose mit ≤ 130 mg/dl (normal ≤ 160 mg/dl) einen angepassten Referenzbereich für LDL-Cholesterin. Es befinden sich bei dem Patienten alle Werte innerhalb des Referenzbereiches. Der LDL/HDL-Quotient ist mit 1,91 bemerkenswert gut.

Knochenstatus

Densitometrie

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt zwei Messungen durchgeführt.

Die erste Messung im September 2013 und die zweite Messung im Juni 2015.

	1. Messung September 2013	2. Messung Juni 2015
--	---------------------------	----------------------

	g/cm ²	T-Score	Z-Score	g/cm ²	T-Score	Z-Score
Schenkelhals	0,870	-1,5	-1,3	0,783	-2,2	-2,1
Femur gesamt	0,807	-2,2	-1,9	0,788	-2,3	-2,2
Radius UD	0,348	-3,4	-3,4	0,375	-2,9	-2,9
Radius gesamt	0,493	-3,8	-3,8	0,521	-3,4	-3,4

Tabelle 6: Werte der Densitometrie, Fallbericht 1

Beurteilung

Der T-Score des Schenkelhalses sowie des Femurs gesamt ergeben zu beiden Messpunkten den Befund der Osteopenie (T-Score $\leq -1 > -2,5$).

Sowohl am ultradistalen als auch am Radius gesamt zeigen sich eine deutliche Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$).

Am Schenkelhals zeigt sich eine Abnahme des T-Scores von -1,5 auf -2,2.

Am Femur gesamt ist lediglich eine leichte Abnahme der Knochendichte zu beobachten.

Am ultradistalen Radius, sowie am Radius gesamt ist eine tendenzielle Zunahme der Knochendichte von -3,4 bzw. -3,8 auf -2,9 bzw. -3,4 zu verzeichnen.

Knochenbiopsie

Untersuchung vom April 2014

Histopathologischer Befund

Die zahlreichen Knochenbälkchen sind in geringem Ausmaß rarefiziert, wobei ausgeprägt gesteigerter osteoklastischer Knochenumbau erkennbar ist. Dabei finden sich zahlreiche riesige mehrkernige Osteoklasten, die herdförmig seichten fibroosteoklastischen Läsionen

anliegen. Multifokal sind oligonukleäre Osteoklasten streifenartig den Bälkchen anliegend zu finden. Bei der Spezialfärbung nach Ladewig lässt sich kein pathologisch vermehrter Anteil an nicht-mineralisiertem Knochen (malazische Komponente) erkennen. Es sind weniger als 1/5 der Bälkchenoberfläche von schmalen Osteoidsäumen umgeben. Der Zell- und Fettgehalt in den Markräumen ist altersentsprechend. Die Megakaryozytose ist geringgradig vermehrt und polymorph. Die Erythrozytose ist normoquantitativ und linksverschoben. Die Granulozytose zahlenmäßig im oberen Normbereich mit guter durchgehender Ausreifung. Zwischen den hämatopoetischen Zellen sind geringgradig vermehrt Plasmazellen und Russell-Körper, sowie Mastzellen erkennbar. Der Sideringehalt im Knochenmarksretikulum ist geringgradig vermehrt, wobei Siderin in feinstgranulärer Form gespeichert in Makrophagen und auch freiliegend im Interstitium zu finden ist. Bei der Silberfärbung nach Gomori ist im Bereich der beschriebenen fibroosteoklastischen Läsionen eine Faservermehrung erkennbar.

Quantitative Analyse

Parameter	Wert	Einheit
BV/TV (bone volume density)	24,9	%
BS/BV (surface to bone volume)	12,86	%
OS/BS (osteoid surface)	37,37	%
ES/BS (eroded surface)	6,89	%
QS/BS (quiescent surface)	55,74	%
Tb.N. (trabecular number)	1,6	Anzahl
Tb.Th. (trabecular thickness)	155,53	µm
Tb.Sp.(mean trabecular separation)	469,13	µm
O.Th. (osteoid thickness)	10,61	µm
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)	29,39	%
MAR (mineral apposition rate)	0,95	Anzahl
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)	102,42	Anzahl

Tabelle 7: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 1

Diagnose

Normozelluläres Knochenmark mit linksverschobener normoquantitativer Erythrozytose, sowie geringgradiger Osteopenie mit beträchtlich gesteigertem

osteoklastischem Knochenumbau mit herdförmigen fibroosteoklastischen Läsionen. Eine malazische Komponente lässt sich nicht erkennen. Zeichen eines beschleunigten Knochenturnovers mit gesteigertem Anbau, aber auch gleichzeitig beschleunigten Knochenverlust. Die Mikroarchitektur des Knochens ist erhalten.

3.1.2 Gesamtbeurteilung

Status des kardiovaskulären Systems

In der 48h-Blutdruckmessung zeigt sich ein arterieller Hypertonus, welcher vor allem auf Grund des „reverse dippings“ einen deutlichen Risikofaktor für ein kardio- bzw. zerebrovaskuläres Ereignis darstellt.(65) Hier sollte auf eine konsequente medikamentöse Einstellung der Blutdruckwerte innerhalb des Zielbereichs geachtet werden.

Die Intima-Media-Dicke befindet sich im physiologischen Bereich. Hieraus lässt sich auf kein zusätzliches kardiovaskuläres Risiko schließen.

Der Agatston-Score mit einem Wert von 14 deutet auf eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer signifikanten Koronarsklerose hin. Zudem finden sich keine Kalzifizierungen der Beckenarterien.

Die Werte des Lipidstoffwechsels befinden sich allesamt im Referenzbereich.

Knochenstatus

In der Densitometrie lässt sich je nach Untersuchungsareal eine Osteopenie bzw. eine Osteoporose diagnostizieren.

In der Knochenbiopsie zeigt sich eine high-turnover Knochenstoffwechselstörung mit erhöhtem Knochenabbau. Es können histopathologisch fibroosteoklastische Läsionen festgestellt werden. Eine malazische Komponente zeigt sich jedoch nicht. Die Mikroarchitektur des Knochens ist erhalten.

3.2 Fallbericht II

Chronische NINS infolge diabetischer Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ I seit der Jugend

Schlüsselwörter

terminale NINS, Diabetes mellitus Typ I, NTX, KHK, diabetische Nephropathie, Knochenbiopsie

Zusammenfassung

Auftreten eines Diabetes mellitus Typ I bei einem männlichen Patienten im Alter von zwölf Jahren. Im Verlauf der fünften Lebensdekade beginnt sich die Nierenfunktion im Rahmen einer diabetischen Nephropathie zunehmend zu verschlechtern. Im Juli 2011 wird im Alter von 50 Jahren eine Behandlung mittels Hämodialyse notwendig. Diese wird bis zur kombinierten Pankreas-Nierentransplantation im Dezember 2014 aufrechterhalten.

Im Rahmen der kardiovaskulären Evaluation zeigt sich eine hochgradige Koronarsklerose.

Auch zeigen sich innerhalb der letzten Jahre multiple Frakturen im Rahmen einer symptomatischen Osteoporose, weshalb der Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

PatientInneninformation

Demografische Charakteristika

55 a, männlich, Westeuropäer, Nichtraucher

Größe 180cm, Gewicht 77kg, BMI 23,8

Diagnosen aktuell

Renale Grunderkrankung: diabetische Nephropathie
Diabetes mellitus Typ I (Erstdiagnose 1973)
Status post Hämodialyse 07/2011 – 12/2014
Status post kombinierte Nieren- Pankreastransplantation (12/2014)
Renale Osteodystrophie
Fibroosteoklasie bei CKD-MBD
Manifeste Osteoporose mit multiplen Frakturen
KHK
Renale Anämie
Arterieller Hypertonus

Tabelle 8: Diagnosen aktuell, Fallbericht 2

Untersuchungen laut Studienprotokoll	Durchgeführt
Herz-CT (Agatston-Score)	✓
Intima-Media-Dicke	✓
48h-RR	☒
Lipidstoffwechsel	✓
Densitometrie (DXA)	✓
Knochenbiopsie 1	✓
Knochenbiopsie 2	☒
Wirbelsäulenröntgen	✓

Tabelle 9: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 2

Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen
CT-Angiografie der Arterien der oberen Extremität
CT-Abdomen
CT-Becken

Tabelle 10: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 2

3.2.1 Diagnostische Maßnahmen

Untersuchungen des kardiovaskulären Systems

Herz-CT

Untersuchung vom Juli 2014

Hochgradige Koronarsklerose mit multiplen seriellen Verkalkungen und Plaquebildungen von der left main in die proximale mittlere LAD reichend, mäßiggradig zusätzlich im RCA-Verlauf und in der proximalen CX.

Es liegt ein Gesamtkalziumscore nach Agatston von 1105 vor. Der Wert liegt über der 90sten Altersperzentile. Hochgradige Wahrscheinlichkeit zumindest einer signifikanten Koronarstenose.

Messung der Intima-Media-Dicke

Im Rahmen der Hauptstudie wurde die Intima-Media-Dicke der arteria carotis communis beidseits gemessen.

Durchschnittswert links: 0,50 mm

Durchschnittswert rechts: 0,62 mm

Beurteilung

Die Intima-Media-Dicke liegt beidseits im physiologischen Bereich. Es lässt sich daher aus dieser Untersuchung nicht auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko schließen.

CT-Angiografie der Arterien der oberen Extremität

Untersuchung vom April 2012

Hochgradige Stenosierung der Vena axillaris rechts, in erster Linie lagerungsbedingt. Im Übrigen unauffällige Darstellung der Arteria subclavia, Arteria brachialis sowie Arteria radialis rechts. Keinerlei Hinweis auf höhergradige Stenosierungen. Unauffällige Darstellung der arteriellen Anastomose. Geringgradig arteriosklerotische Veränderungen der Arteria radialis.

CT-Abdomen

Untersuchung vom April 2012

Regelrechte Darstellung der Aorta abdominalis, normale Darstellung auch des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior. Geringgradig arteriosklerotische Veränderungen der Arteria iliaca communis beidseits, rechts mehr als links, sowie der Arteria iliaca externa beidseits.

CT-Becken

Untersuchung vom Juli 2014

Deutliche Arteriosklerose im Verlauf der Beckenarterien beidseits. Ductus deferens Sklerose beidseits.

Lipidstoffwechsel

Parameter	Einheit	Zielwert(67)	Wert
Gesamtcholesterin	mg/dl	≤ 200	131
Triglyceride	mg/dl	≤ 150	86
LDL-Cholesterin	mg/dl	≤ 100 (Anpassung auf Grund einer bestehenden KHK)	53
HDL-Cholesterin	mg/dl	≥ 40	61
LDL/HDL-Quotient		$\leq 3,5$	0,86

Tabelle 11: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 2

Beurteilung

Die Werte der Blutfette liegen deutlich unter den jeweiligen Obergrenzen. Somit ergibt sich daraus kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Knochenstatus

Densitometrie

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt zwei Messungen durchgeführt.

Die erste Messung im Oktober 2013 und die zweite Messung im Juni 2015.

	1. Messung Oktober 2013			2. Messung Juni 2015		
	g/cm ²	T-Score	Z-Score	g/cm ²	T-Score	Z-Score
Schenkelhals	0,750	-2,5	-1,7	0,778	-2,2	-1,4
Femur gesamt	0,744	-2,7	-2,1	0,788	-2,3	-1,8
Radius UD	0,334	-3,7	-3,5	0,314	-4,1	-3,9
Radius gesamt	0,561	-2,8	-2,7	0,564	-2,8	-2,5

Tabelle 12: Werte der Densitometrie, Fallbericht 2

Beurteilung

In der ersten Messung vom Oktober 2013 zeigen sich T-Scores von -2,5 im Bereich des Schenkelhalses, bis zu -3,7 im Bereich des ultradistalen Radius. Auf Grund von multiplen Frakturen (Knöchelfraktur rechts, Wadenbeinbeinfraktur beidseits, Radiusfraktur links, Mittelhandfraktur links, sowie eine Brustwirbelkörper-Fraktur Genant II), welche anamnestisch erhoben werden können, kann hier die Diagnose einer manifesten Osteoporose gestellt werden.

In der zweiten Messung im Juni 2015 ist sowohl im Bereich des Schenkelhalses, als auch des Femurs gesamt, eine moderate Verbesserung der Knochendichte festzustellen. Hier nahm der T-Score um 0,3 bzw. 0,4 zu.

Der Radius gesamt zeigt eine Stabilisierung der Knochendichte. Jedoch ist eine Abnahme des T-Score des ultradistalen Radius um 0,4 auf nun -4,1 zu beobachten.

Wirbelsäulenröntgen

Untersuchung vom Juli 2014

Brustwirbelsäule:

Incipient multisegmental deformierende Spondylose. Das dorsale Alignment intakt.
Ventral ca. 30% Höhenminderung mit Impression der Grundplatte Th9.

Lendenwirbelsäule:

Incipient multisegmental deformierende Spondylose mit Chondrose L5/S1. Retrolisthesis
L2 über L3 um 2 mm. Schmorl'sche Impression der Grundplatte L5.
Intervertebralgelenksarthrosen. Bei der Untersuchung miterfasst wurden
Beckengefäßsklerosen.

Knochenbiopsie

Histopathologischer Befund

Normozelluläres Knochenmark mit normoquantitativer teils linksverschobener
Hämatopoese; vermehrter Sideringehalt im Knochenmarksretikulum. Gering- und
mittelgradige Osteopenie mit diskret gesteigertem osteoklastischen Knochenumbau.
Fibroosteoklastische Läsionen sind nicht nachweisbar. Das mit Spezialfärbungen
nachgewiesene Osteoid liegt im oberen Normbereich.

Histomorphometrie

Parameter	Wert	Einheit
BV/TV (bone volume density)	18,14	%
BS/BV (surface to bone volume)	18,59	%
OS/BS (osteoid surface)	15,09	%
ES/BS (eroded surface)	6,97	%
QS/BS (quiescent surface)	77,94	%
Tb.N. (trabecular number)	1,69	Anzahl
Tb.Th. (trabecular thickness)	107,53	µm
Tb.Sp.(mean trabecular separation)	485,37	µm
O.Th. (osteoid thickness)	10,46	µm
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)	12,05	%
MAR (mineral apposition rate)	0,5	Anzahl
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)	22,04	Anzahl

Tabelle 13: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 2

Diagnose

Beschleunigter Knochenabbau bei normalen Anbau. Kein Hinweis auf adynamen Knochen.

3.2.2 Gesamtbeurteilung

Status des kardiovaskulären Systems

In der Computertomographie der Koronargefäße lässt sich ein Agatston-Score von 1105 berechnen. Dieser Wert liegt oberhalb der 90sten Altersperzentile und zeigt damit deutlich eine weit fortgeschrittene Kalzifizierung der Gefäße des Herzens an. Diese geht mit einer hochgradigen Wahrscheinlichkeit zumindest einer signifikanten Koronarstenose einher.

Bei der Messung der Intima-Media Dicke der Arteria carotis communis zeigt sich links ein Durchschnittswert von 0,50 mm und rechts von 0,62 mm. Diese Werte liegen im Referenzbereich und stellen dadurch keinen zusätzlichen Prädiktor für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses dar.

Die Werte des Lipidstoffwechsels befinden sich allesamt deutlich unterhalb der jeweiligen Obergrenzen.

In der Computertomographie des Beckens zeigen sich im Verlauf der Beckenarterien eine deutliche beidseitige Arteriosklerose. Auch ist der Ductus deferens beidseits von einer Sklerose betroffen.

Knochenstatus

Es zeigt sich eine deutlich verminderte Knochendichte in der DXA. In der ersten Messung vom Oktober 2013 zeigen sich T-Scores, sowohl des Femurs, als auch des Radius, von $\leq -2,5$, was als Vorhandensein einer Osteoporose definiert ist. In der zweiten Untersuchung vom Juni 2015 verbesserte sich der Knochendichtestatus moderat, ist jedoch nach wie vor deutlich vermindert. Als klinisches Korrelat lassen sich diverse Frakturen in der Anamnese erheben.

In der Auswertung der Knochenbiopsie zeigt sich histologisch ein beschleunigter Abbau der Knochenstruktur, bei gleichzeitig normalem Anbau. Es geht also auch weiterhin Knochensubstanz verloren. Eine zweite Knochenbiopsie wurde auf Grund einer zwischenzeitlich durchgeführten kombinierten Nieren-Pankreastransplantation, welche zum Ausscheiden des Patienten aus der Studie führte, nicht durchgeführt.

Im Röntgen der Wirbelsäule zeigt sich eine Fraktur des neunten Brustwirbels.

3.3 Fallbericht III

Chronische NINS infolge diabetischer Nephropathie bei Diabetes mellitus II seit 25a

Schlüsselwörter: terminale NINS, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ II, KHK, diabetische Nephropathie, Knochenbiopsie

Zusammenfassung

Auftreten eines Diabetes mellitus im Alter von 50 Jahren bei einem heute 75-jährigen männlichen Patienten. Im Alter von 55 Jahren wird dieser insulinpflichtig. Im Laufe der siebten Lebensdekade entwickelt der Patient zunehmend eine chronische Niereninsuffizienz, welche seit Januar 2013 dialysepflichtig ist. Es besteht aktuell zudem ein arterieller Hypertonus, sowie eine koronare Herzkrankheit. In der Histomorphometrie zeigt sich eine high-turnover Knochenstoffwechselstörung. Eingeschlossen wurde der Patient in die Studie auf Grund der niedrigen Werte im Rahmen der Knochendichtemessung.

PatientInneninformation

Demografische Charakteristika

75 a, männlich, Westeuropäer, aktuell Nichtraucher, anamnestisch 40 PY

Größe 175 cm, Gewicht 75,5kg, BMI 24,7

Diagnosen aktuell

Renale Grunderkrankung: diabetische Nephropathie
Chronische Niereninsuffizienz V, dialysepflichtig seit 01/2013
Hypertensive Kardiomyopathie
Intermittierende Vorhofflimmerarrhythmie
Diabetes mellitus II bestehend seit 25a, insulinpflichtig seit 20a
Renale Osteodystrophie mit high-turnover Knochenstoffwechselstörung
KHK
Sekundärer Hyperparathyreoidismus
Arterielle Hypertonie
COPD II - III
Substituierte Hypothyreose
GERD - PPI-pflichtig seit 9/2012
Status post Strumektomie 2010
Status post maligner Stimmbandtumor 2004
Chronische Heiserkeit

Tabelle 14: Diagnosen aktuell, Fallbericht 3

Untersuchungen laut Studienprotokoll	Durchgeführt
Herz-CT (Agatston-Score)	✓
Intima-Media-Dicke	✓
48h-RR	☒
Lipidstoffwechsel	✓
Densitometrie (DXA)	✓
Knochenbiopsie 1	✓
Knochenbiopsie 2	☒
Wirbelsäulenröntgen	✓

Tabelle 15: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 3

Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen
CT-Becken

Tabelle 16: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 3

3.3.1 Diagnostische Maßnahmen

Untersuchungen des kardiovaskulären Systems

Herz-CT

Untersuchung vom Juli 2014

Diffuse höhergradige Koronarsklerose mit ausgedehnten, verkalkten Plaquebildungen von der left main in die proximale und mittlere LAD reichend, im gesamten RCA-Verlauf wie auch der proximalen CX.

Es liegt ein Gesamtkalziumscore nach Agatston von 2209 vor.

Hohe Wahrscheinlichkeit zumindest einer signifikanten Koronarstenose. Der Wert liegt deutlich über der 90sten Altersperzentile.

Zudem zeigt sich eine Aortensklerose.

Messung der Intima-Media-Dicke

Im Rahmen der Hauptstudie wurde die Intima-Media-Dicke der arteria carotis communis beidseits gemessen.

Durchschnittswert links: 0,87 mm

Durchschnittswert rechts: 0,80 mm

Beurteilung

Der Normbereich liegt bei 0,5 – 0,7mm. Ab einer Dicke von $\geq 0,75$ mm steigt das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls und ab einer Dicke von $\geq 0,822$ mm das Risiko für die Entwicklung eines Herzinfarkts signifikant an.(68) Daher lässt sich bei dem Patienten durch diese Untersuchung auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse schließen.

CT-Becken

Untersuchung vom Juli 2014

Arteriosklerose der Aorta abdominalis und der Beckenarterien mit zum Teil semizirkulären und zum Teil zirkulären Verkalkungen.

Die rechte Arteria iliaca communis ist weniger verkalkt als die linke Arterie.

Symmetrische Verkalkung der Arteria iliaca externa.

Lipidstoffwechsel

Parameter	Einheit	Zielwert(67)	Wert
Gesamtcholesterin	mg/dl	≤ 200	153
Triglyceride	mg/dl	≤ 150	112
LDL-Cholesterin	mg/dl	≤ 100 <small>(Anpassung auf Grund einer bestehenden KHK)</small>	85
HDL-Cholesterin	mg/dl	≥ 40	46
LDL/HDL-Quotient		$\leq 3,5$	1,85

Tabelle 17: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 3

Beurteilung

Die Werte des Lipidstoffwechsels liegen allesamt im Referenzbereich.

Knochenstatus

Densitometrie

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt zwei Messungen durchgeführt.

Die Erste im November 2013 und die Zweite im Juli 2014.

	1. Messung November 2013	2. Messung Juli 2014
--	--------------------------	----------------------

	g/cm ²	T-Score	Z-Score	g/cm ²	T-Score	Z-Score
Schenkelhals	0,703	-2,8	-1,4	0,663	-3,1	-1,7
Femur gesamt	0,745	-2,7	-1,6	0,699	-3,0	-2,0
Radius UD	0,478	-0,8	0,1	0,441	-1,6	-0,6
Radius gesamt	0,616	-2,0	-1,0	0,613	-2,0	-1,0

Tabelle 18: Werte der Densitometrie, Fallbericht 3

Zusatz zur Messung vom Juli 2014:

Gesamtfettanteil 29,4 %, BMI 24,8 - normal gewichtig. Muskelfettverteilung im Bereich der unteren Extremität: asymmetrisch mit einer verminderten Muskelmasse im Bereich des linken Beines, ebenso wie im Bereich des linken Armes. Der Rumpf ist symmetrisch.

Beurteilung

Die erste Messung im November 2013 zeigt im Bereich des Schenkelhalses und des Femurs gesamt einen T-Score von -2,8 bzw. -2,7 und damit eine bestehende Osteoporose an. Im Vergleich zur zweiten Messung im Juli 2014 zeigt sich eine Abnahme des T-Scores innerhalb von acht Monaten um jeweils 0,3 auf -3,1 bzw. -3,0.

Der T-Score des ultradistalen Radius verschlechtert sich im Verlaufe der beiden Messungen von -0,8 auf -1,6, wobei der T-Score des Radius gesamt bei einem Wert von -2,0 stagniert.

Wirbelsäulenröntgen

Untersuchung vom Juli 2014

Brustwirbelsäule

Kein Hinweis auf rezente Wirbelkörperfrakturen. Regelrechte Höhe der Wirbelkörper.

Deformierende Spondylose. Verminderter Knochenmineralsalzgehalt.

Nebenbefund: Ausgeprägte Aortensklerose. Incipiente Aortenektasie.

Lendenwirbelsäule

Kein Hinweis auf rezente Wirbelkörperfrakturen. Regelrechte Höhe der Wirbelkörper. Deformierende Spondylose. Incipiente Osteochondrose L5/S1. Multisegmentale Spondylarthrosen. Das dorsale Alignment erhalten. Ausgeprägte Gefäßsklerosen. Hüft-TEP links. Verminderter Knochenmineralsalzgehalt.

Knochenbiopsie

Histopathologischer Befund

Geringgradig hyperzelluläres Knochenmark mit geringgradig hyperplastischer, teils linksverschobener Erythrozytopoese, vermehrtem Sideringehalt im Knochenmarksretikulum, sowie gering- und mittelgradiger Osteopenie mit diskreten fibroosteoklastischen Läsionen und minimaler Osteoidvermehrung. Die beschriebenen ossären Veränderungen entsprechen in erster Linie einer renalen Osteopathie.

Histomorphometrie

Parameter	Wert	Einheit
BV/TV (bone volume density)	15,99	%
BS/BV (surface to bone volume)	14	%
OS/BS (osteoid surface)	12,82	%
ES/BS (eroded surface)	14,58	%
QS/BS (quiescent surface)	72,61	%
Tb.N. (trabecular number)	1,12	Anzahl
Tb.Th. (trabecular thickness)	142,79	µm
Tb.Sp.(mean trabecular separation)	749,82	µm
O.Th. (osteoid thickness)	10,72	µm
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)	8,03	%
MAR (mineral apposition rate)	0,88	Anzahl
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)	25,64	Anzahl

Tabelle 19: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 3

Diagnose

Hochgradige renale Osteodystrophie mit Fibroosteoklasie als Zeichen des beschleunigten Knochenverlustes.

3.3.2 Gesamtbeurteilung Kardiovaskuläres System

Im Rahmen der Evaluation des kardiovaskulären Systems zeigen sich in der Computertomographie der Koronarien Sklerosierungen mit multiplen verkalkten Plaquebildungen der RCA, LCA, sowie der RCX.

Es lässt sich mit einem Agatston-Score von 2209 ein Wert berechnen, welcher deutlich über der 90sten Altersperzentile liegt. Dies deutet auf eine hohe Wahrscheinlichkeit hin, dass zumindest eine signifikante Koronarstenose vorliegt.

Im Rahmen der Intima-Media-Dicke Messung zeigt sich auf Grund von Werten oberhalb des Referenzbereichs ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Werte des Lipidstoffwechsels liegen zur Gänze innerhalb des Referenzbereichs.

Es zeigen sich sowohl eine ausgeprägte Aortensklerose, als auch eine beginnende Aortenektasie.

In der Computertomographie des Beckens zeigen sich multiple Verkalkungen der Aorta abdominalis, so wie auch der Beckengefäße.

Knochenstatus

In der Knochendichtemessung lässt sich im Bereich des Schenkelhalses, als auch des Femurs gesamt auf Grund eines T-Score $\leq -2,5$ eine Osteoporose diagnostizieren. In der Verlaufskontrolle nach acht Monaten nehmen die Knochendichtewerte weiter ab.

Im Röntgen der Brust-, sowie der Lendenwirbelsäule zeigen sich bislang keine Frakturen.

Im Rahmen der Knochenbiopsie zeigt sich eine high-turnover Knochenstoffwechselstörung mit bestehender Fibroosteoklasie als Zeichen eines gesteigerten Abbaus der Knochensubstanz. Eine zweite Knochenbiopsie ist noch ausständig.

3.4 Fallbericht IV

Chronische NINS infolge diabetischer Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ I seit 45a

Schlüsselwörter

Terminale NINS, NTX, TX-Insuffizienz, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ I, KHK, diabetische Nephropathie, Knochenbiopsie

Zusammenfassung

Manifestation eines Diabetes mellitus Typ I bei einem heute 55-jährigen männlichen Patienten im Alter von zehn Jahren. Im Alter von 37 Jahren wird auf Grund einer zunehmenden Niereninsuffizienz eine präemptive Nierentransplantation mit Hilfe einer Lebendspende durch die Mutter realisiert. Im Alter von 44 Jahren wird auf Grund einer zunehmenden Transplantatinsuffizienz die Einleitung einer Hämodialyse notwendig. Aktuell ist eine kombinierte Nieren-Pankreastransplantation geplant. Es besteht zudem eine KHK III, sowie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie. Der Patient wurde auf Grund der niedrigen Werte im Rahmen der Knochendichtemessung in die Studie eingeschlossen.

PatientInneninformation

Demografische Charakteristika

55 a, männlich, Westeuropäer, Nichtraucher, anamnestisch 40 PY

Größe 180 cm, Gewicht 71 kg, BMI 21,9

Diagnosen aktuell

Renale Grunderkrankung: diabetische Nephropathie
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz - CKD V
St.p. NTX 1997 (Lebendspende der Mutter)
Terminale TX-Insuffizienz
NTX/PTX geplant
Diabetes mellitus Typ I (ED 1972) mit Spätsyndrom
Sekundärer Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie
KHK III mit Hauptstammeteiligung 90% -> St. p. drug eluting stent Implantation
St. p. LAD-Stent 5/10-Restenose, LAD Stent in Stent
Ischämische Kardiomyopathie
Renale Anämie
Diab. AVK I im kompl. Stadium
St.p. mehrfacher PTA UE beidseits
Renale Anämie
St.p. Amputatio Chopartgelenk dext.
St.p. Amputatio dig. ped. I sin.

Tabelle 20: Diagnosen aktuell, Fallbericht 4

Untersuchungen laut Studienprotokoll	Durchgeführt
Herz-CT (Agatston-Score)	✓
Intima-Media-Dicke	✓
48h-RR	☒
Lipidstoffwechsel	✓
Densitometrie (DXA)	✓
Knochenbiopsie 1	✓
Knochenbiopsie 2	✓
Wirbelsäulenröntgen	☒

Tabelle 21: Untersuchungen laut Studienprotokoll, Fallbericht 4

Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen
CT-Becken
Myokard-Szintigraphie
Koronarangiographie

Tabelle 22: Zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, Fallbericht 4

3.4.1 Diagnostische Maßnahmen

Untersuchungen des kardiovaskulären Systems

Herz-CT

Untersuchung vom Juli 2014

Zustand nach mehrfacher Stentimplantation. Der Agatston-Score soweit messbar mit 682 über der 90. Alterspercentile gelegen. Das Vorliegen zumindest einer signifikanten Koronarstenose wahrscheinlich.

Messung der Intima-Media-Dicke

Im Rahmen der Hauptstudie wurde die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis beidseits gemessen.

Durchschnittswert links: 0,82 mm

Durchschnittswert rechts: 0,96 mm

Beurteilung: Der Normbereich liegt bei 0,5 – 0,7mm. Ab einer Dicke von $\geq 0,75$ mm steigt das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls und ab einer Dicke von $\geq 0,822$ mm das Risiko für die Entwicklung eines Herzinfarkts signifikant an.(68) Es lässt sich sowohl auf der linken Seite mit einer Dicke von 0,82 mm, als auch auf der rechten Seite mit einer Wanddicke von 0,96mm eine deutliche Zunahme feststellen. Dies zeigt ein erhöhtes kardiovaskuläres Gesamtrisiko an.

CT-Becken

Untersuchung vom Juli 2014

Mäßig- bis höhergradige arteriosklerotische Gefäßveränderungen der Beckengefäße.
Nierentransplantat im rechten Becken. Diskreter Flüssigkeitszwinkel im kleinen Becken.
Phlebolithen im kleinen Becken.

Myokard-Szintigraphie

Untersuchung vom März 2014

Ruhe-EKG: Sinusrhythmus, Frequenz 60/min., Indifferenztyp, keine ERST. Persantin-Belastungs-EKG mit 35 mg: Herzfrequenzabfall von 60-57 % pro Minute, Blutdruckanstieg von 100/80 auf 153/90 mmHg. Keine AP-Symptomatik, keine Kopfschmerzen.

Belastungs-G-Myokard-SPECT: Der linke Ventrikel deutlich dilatiert erscheinend. Verminderter Tracer-Uptake gesamthaft über dem Apex.

Ruhe-G-Myokard-SPECT: Idem.

Polar-Map: Persistierender Defekt gesamthaft über dem Apex.

Gated-SPECT: Nachweis einer hochgradigen diastolischen Relaxationsstörung des Ventrikels. Die Auswurfleistung des linken Ventrikels, sowohl in Ruhe mit 30 %, als auch unter Belastung mit 32 %, deutlich unter der Norm gelegen.

Zusammenfassung: Es besteht der Hinweis auf einen persistierenden Defekt im Apex. Nachweis einer hochgradigen diastolischen Relaxationsstörung des Ventrikels mit verminderter Ejektionsfraktion, sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung. Befund vereinbar mit dilatativer Kardiomyopathie.

Koronarangiographie

Untersuchung vom November 2012

Koronare 3-Gefäß-Erkrankung mit Hauptstammeteiligung 90 %.

LM mit 90%iger Stenose im mittleren Drittel.

LAD mit 90%iger Stenose im proximalen Drittel.

CX mit 50%iger Stenose im proximalen Drittel.

CX mit 75%iger Stenose im mittleren Drittel.

CX mit 99%iger Stenose im distalen Drittel.

RCA mit 30%iger Stenose im proximalen Drittel.

RCA diffus bis 30%ige Stenose im mittleren und distalen Drittel.

Lipidstoffwechsel

Parameter	Einheit	Zielwert(67)	Wert
Gesamtcholesterin	mg/dl	≤ 200	127
Triglyceride	mg/dl	≤ 150	75
LDL-Cholesterin	mg/dl	≤ 100 (Anpassung auf Grund einer bestehenden KHK)	63
HDL-Cholesterin	mg/dl	≥ 40	49
LDL/HDL-Quotient		$\leq 3,5$	1,29

Tabelle 23: Werte des Lipidstoffwechsels, Fallbericht 4

Beurteilung

Die Werte des Lipidstoffwechsels liegen alle innerhalb des Referenzbereichs.

Knochenstatus

Densitometrie

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt zwei Messungen durchgeführt.
Die Erste im November 2013 und die Zweite im Juli 2014.

	1. Messung November 2013	2. Messung Juli 2014
--	--------------------------	----------------------

	g/cm ²	T-Score	Z-Score	g/cm ²	T-Score	Z-Score
Schenkelhals	0,598	-3,6	-2,8	0,614	-3,5	-2,6
Femur gesamt	0,655	-3,3	-2,7	0,655	-3,3	-2,7
Radius UD	0,351	-3,4	-3,2	0,330	-3,8	-3,6
Radius gesamt	0,535	-3,2	-3,1	0,508	-3,6	-3,4

Tabelle 24: Werte der Densitometrie, Fallbericht 4

Beurteilung

In der ersten Messung vom November 2013 zeigen sich durchwegs T-Scores zwischen -3,2 und -3,6. Diese belegen eine schwere Form der Osteoporose.

In der zweiten Untersuchung vom Juli 2014 bleiben die Werte des Schenkelhalses, sowie des Femurs gesamt, im Vergleich zur Voruntersuchung nahezu unverändert.

Am ultradistalen Radius und am Radius gesamt zeigt sich nochmals eine Abnahme des T-Scores um jeweils 0,4 im Vergleich zur Voruntersuchung auf -3,8 bzw. -3,6.

Zusatz zur Messung vom Juli 2014:

Gesamtfettanteil 18,7 %, BMI 21,9 - normal gewichtig. Muskelfettverteilung im Bereich der unteren, sowie auch der oberen Extremität symmetrisch.

Knochenbiopsie

Im Rahmen der Studie wurden zwei Messungen durchgeführt. Auf Grund der Diagnose eines beschleunigten Knochenabbaus in der ersten Untersuchung, wurde eine antiresorptive Therapie mit Denosumab, 60 mg subcutan alle sechs Monate, eingeleitet.

1. Knochenbiopsie

Untersuchung vom Juli 2014

Histopathologischer Befund

Die Spongiosa ist beträchtlich verschmälert, die miterfassten Knochenbälkchen von tieferen Markraumregionen sind gering- und mittelgradig rarefiziert und zum Teil etwas bizarr konfiguriert, teils stummelförmig verkürzt. Bei der Spezialfärbung nach Ladewig ist ein Drittel der Bälkchenoberfläche von sehr schmalen Osteoidsäumen bedeckt. Es finden sich auffallende fibroosteoklastische Läsionen, wobei diese von mehrkernigen Oseoklasten gesäumt sind. Die Knochenbälkchen zeigen vermehrt sehr schmale Säume von oligonukleären Osteoklasten. Die multifokal von pfützenartigen Ödemen durchsetzten Markräume zeigen annähernd normozelluläres Knochenmark. Die Megakaryozytopoese ist zahlenmäßig im oberen Normbereich und polymorph. Die Granulozytopoese ist in geringem Ausmaß linksverschoben und normoquantitativ. Die Erythrozytopoese zahlenmäßig im unteren Normbereich und ebenfalls linksverschoben. Peritrabekulär ist eine diskrete bandartige Retikulinfaservermehrung zu erkennen, im Bereich der fibroosteoklastischen Läsion ist eine ausgeprägte Fibrosierung nachweisbar. Es zeigen sich zwischen den hämatopoetischen Zellen vermehrt Mastzellen, des Weiteren sind wenige Lymphozyten und Plasmazellen erkennbar. Der Sideringehalt ist geringgradig vermehrt.

Histomorphometrie

Parameter	Wert	Einheit
BV/TV (bone volume density)	15,5	%
BS/BV (surface to bone volume)	15,02	%
OS/BS (osteoid surface)	8,33	%
ES/BS (eroded surface)	15,16	%
QS/BS (quiescent surface)	76,51	%
Tb.N. (trabecular number)	1,16	Anzahl
Tb.Th. (trabecular thickness)	133,15	µm
Tb.Sp.(mean trabecular separation)	725,75	µm
O.Th. (osteoid thickness)	10,01	µm
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)	19	%
MAR (mineral apposition rate)	0,82	Anzahl
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)	56,81	Anzahl

Tabelle 25: *Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 4, 1. Messung*

Diagnose

Normozelluläres ödemreiches Knochenmark mit ausgeprägten unspezifisch-reaktiven Veränderungen, sowie gering- und mittelgradiger Osteopenie mit einzelnen fibroosteoklastischen Läsionen. Dies entspricht am ehesten einer renalen Osteopathie. Eine malazische Komponente ist nach Spezialfärbung nicht nachweisbar.

Histomorphometrie

Es zeigt sich ein normales Knochenvolumen mit Zeichen eines beschleunigten Knochenverlustes.

2. Knochenbiosie

Untersuchung vom Februar 2016

Histopathologischer Befund

Der cortikale Knochen ist etwas verschmälert, es sind wenige Knochenbälkchen von tiefer Region miterfasst. Diese sind geringgradig rarefiziert, mit an mehreren Stellen erkennbarem gesteigertem Knochenumbau. Dabei sind diskrete, relativ seichte fibroosteoklastische Läsionen erkennbar. Bei der Spezialfärbung nach Ladewig ist keine malazische Komponente nachweisbar (weniger als ein Drittel der Bälkchenoberfläche weist schmale Osteoidsäume auf). Die wenigen miterfassten Markräume zeigen einen altersentsprechenden Zell- und Fettgehalt, wobei alle Kompartimente der Hämatopoese identifizierbar sind und eine geringgradige Plasmazellvermehrung auffällt. Der Sideringehalt im Knochenmarksretikulum ist beträchtlich vermehrt, Siderin ist in mittelgrobscholliger und grobscholliger Form in Makrophagen gespeichert und ist auch freiliegend im Interstitium nachweisbar.

Histomorphometrie

Parameter	Wert	Einheit
BV/TV (bone volume density)	14,16	%
BS/BV (surface to bone volume)	21,84	%
OS/BS (osteoid surface)	8,35	%
ES/BS (eroded surface)	5,75	%
QS/BS (quiescent surface)	85,9	%
Tb.N. (trabecular number)	1,55	Anzahl
Tb.Th. (trabecular thickness)	91,58	µm
Tb.Sp.(mean trabecular separation)	555	µm
O.Th. (osteoid thickness)	22,76	µm
MS/BS (mineralizing surface per bone surface)	22,76	%
MAR (mineral apposition rate)	1,24	Anzahl
BFR/BS (bone formation rate per bone surface)	103,81	Anzahl

Tabelle 26: Quantitative Analyse der Knochenbiopsie, Fallbericht 4, 2. Messung

Diagnose

Etwas eingeschränkt repräsentatives, da tangential entnommenes, normozelluläres Knochenmark mit geringgradiger Osteopenie und wenigen nachweisbaren fibroosteoklastischen Läsionen. Wie im Vorbefund von 2014 am ehesten einer renalen Osteopathie entsprechend. Eine malazische Komponente lässt sich nicht nachweisen.

3.4.2 Gesamtbeurteilung

Kardiovaskuläres System

Im Rahmen der kardiovaskulären Evaluation zeigt sich in der Computertomographie des Herzens ein Agatston-Score von 682, welcher über der 90sten Alterspercentile liegt. Auf Grund von diversen Stenosen der Koronarien (Koronare 3-Gefäß-Erkrankung mit einer Hauptstammeteiligung) wurden bereits mehrfach Stents implantiert. In der Myokardszintigraphie zeigt sich eine dilatative Kardiomyopathie mit einer deutlich verringerten Auswurfleistung von 30% in Ruhe, sowie von 32% unter körperlicher Belastung.

Aus der Messung der Intima-Media Dicke der arteria carotis interna lässt sich auf Grund der erhöhten Werte, auf einen zusätzlichen Anstieg des kardiovaskulären Risikos schließen.

In den Beckengefäßen zeigen sich in der Computertomographie mäßig- bis höhergradige arteriosklerotische Ablagerungen.

Die Laborwerte in Bezug auf den Lipidstoffwechsel befinden sich allesamt innerhalb des Referenzbereichs.

Insgesamt ist das kardiovaskuläre System des Patienten ist in vielerlei Hinsicht von pathologischen Veränderungen betroffen und es ist von einem deutlich erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis auszugehen.

Knochenstatus

In der ersten Knochendichtemessung vom November 2013 zeigen sich T-Scores von -3,2 bis -3,6, durch welche eine Osteoporose diagnostiziert werden kann.

In der darauffolgenden Messung vom Juli 2014 bleiben die Werte am Schenkelhals, sowie am Femur gesamt, unverändert. Die Werte des ultradistalen Radius, sowie des Radius gesamt, nehmen jeweils um 0,4 ab. Es zeigen sich Werte bis -3,8, welche eine schwere Form der Osteoporose belegen.

Auch wurden zwei Knochenbiopsien durchgeführt und ausgewertet. Die erste Biopsie erfolgte im Juli 2014, die zweite im Februar 2016. Auf Grund des Befundes einer gering- und mittelgradigen Osteopenie mit einzelnen fibroosteoklastischen Läsionen (Zeichen eines beschleunigten Knochenverlusts) im Rahmen der ersten Untersuchung wurde eine antiresorptive Therapie mit Prolia© (Denosumab), 60mg subcutan alle 6 Monate, eingeleitet.

Die zweite Biopsie zeigt einen weitgehend identen Befund im Vergleich zur Voruntersuchung. Die fibroosteoklastischen Läsionen haben sich nicht weiter ausgeweitet und auch in der zweiten Untersuchung zeigt sich keine malazische Komponente.

4 Diskussion

Ergebnisse der Studie bzw. der Diplomarbeit

Leider liefert die Hauptstudie, welche als Grundlage für die hier angefertigte Diplomarbeit dient, nur sehr eingeschränkt verwertbare bzw. aussagekräftige Ergebnisse. Der erste Grund hierfür ist die geringe TeilnehmerInnenzahl, die im Rahmen der Hauptstudie untersucht wurde. Mit nur vier untersuchten PatientInnen lässt sich keine aussagekräftige Statistik erstellen. Hieraus entwickelte sich der Entschluss, den aktuellen Gesundheitszustand der untersuchten PatientInnen im Rahmen von Fallberichten auszuarbeiten, wie es hier auch geschehen ist. Ein weiterer Grund für die eingeschränkte Verwertbarkeit ist, dass die im Studienprotokoll aufgeführten Untersuchungen leider nur unvollständig durchgeführt wurden. Dies hat zum einen die Folge, dass das eigentliche Ziel, nämlich die ausführliche und ganzheitliche Erfassung des individuellen Zustands des kardiovaskulären Systems, sowie der Knochengesundheit, nur zu einem gewissen Teil möglich ist. Zum anderen erschwert es die Vergleichbarkeit innerhalb der untersuchten PatientInnen, da teilweise nicht die identischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Alle vier eingeschlossenen PatientInnen erhielten eine Knochenbiopsie inklusive quantitativer, sowie qualitativer Auswertung der Proben. Die diagnostizierte zugrundeliegende Knochenstoffwechselstörung ist ausschlaggebend für den Behandlungsansatz. Nach erfolgter medikamentöser Behandlung wurde jedoch nur bei einem der PatientInnen eine zweite Biopsie durchgeführt, um den potentiellen Behandlungserfolg zu dokumentieren. Dies hat den Grund, dass zwei der drei übrigen PatientInnen auf Grund einer zwischenzeitlichen Organtransplantation aus der Studie ausgeschieden sind. Bei einem Patienten ist die zweite Biopsie noch ausständig.

Was die Diplomarbeit jedoch zeigt, ist die ausgeprägte Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems und der Knochengesundheit bei den hier ausgewählten hämodialysepflichtigen PatientInnen mit CKD-MBD, wie sie auch in der Literatur beschrieben ist.

Aktueller Stand in der Literatur

Der direkte Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz und der vaskulären Kalzifikation konnte bis heute nicht endgültig geklärt werden. Vor einigen Jahren noch galt die Kalzifizierung als ein ausschließlich passiver Prozess, der zum Großteil durch überhöhte Werte der Serumkonzentration von Phosphat und Kalzium verursacht wird. Zwar korrelieren erhöhte Werte mit einer zu beobachtenden Kalzifizierung, sind jedoch wahrscheinlich nicht als ursächlich dafür anzusehen. Viel mehr werden aktuell zwei Mechanismen dafür verantwortlich gemacht. Zum einen die Transdifferenzierung von glatten Muskelzellen der Gefäßwand zu osteoblastären Vorläuferzellen. Diese sezernieren hydroxyapatithaltige Matrixvesikel. Zum anderen beschleunigt die Apoptose dieser Zellen das Entstehen von Ablagerungen in der Gefäßwand, von welchen die Kalzifikation ausgeht.(5)

Nach wie vor ist die Diagnose der vaskulären Kalzifikation, insbesondere die Kalzifikation der Koronararterien, mit großem finanziellen und zeitlichen Aufwand verbunden. Auch resultiert aus der Anwendung der Computertomographie zur Berechnung des Agatston-Scores eine erhöhte Strahlenbelastung. Wünschenswert wäre hier eine einfachere Nachweismethode bzw. das Einführen eines zuverlässigen Surrogatmarkers.

Eine deutliche Beeinträchtigung für das Therapiemanagement von PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz ergibt sich daraus, dass die existierenden Scores zur Berechnung des individuellen kardiovaskulären Risikos (Framingham, ASSIGN, New Zealand, JBS etc.) nicht herangezogen werden können.(70) Für sie ist eine Berechnung entweder zur Gänze unzulässig, oder sie werden automatisch der Hochrisikogruppe zugeteilt. Daraus lässt sich zwar ein hohes Risiko für dieses PatientInnenkollektiv abschätzen, jedoch ist eine weitere Differenzierung innerhalb dieser Gruppe nicht möglich. Notwendig wäre hier die Entwicklung eines geeigneten Risikoscores für dieses Kollektiv, da nur so valide Prognosen in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität getroffen werden können.

Einen interessanten Ansatz hierzu liefert der „simple vascular calcification score“, welcher von Adragao et al.(2) publiziert wurde. Dieser dient zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen unter Hämodialyse. Hierbei wird ein Röntgen beider Hände, sowie des Beckens angefertigt. Anschließend werden die Röntgenbilder in Bezug auf das Vorhandensein von sichtbaren Kalzifizierungen der dortigen Gefäße (Arteria radialis,

Arteriae digitales, Arteria iliaca, sowie Arteria femoralis) ausgewertet und anschließend nach einem einfachen Schema eine Gesamtpunktzahl von 0-8 Punkten berechnet.(69) Laut AutorInnen besteht eine Korrelation zwischen dem Erreichen einer bestimmten Punktzahl (Grad der Kalzifikation) und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Ab einem Score von ≥ 3 zeigt sich im Vergleich zu einem Score von 0-2 ein 3,9fach erhöhtes Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis, sowie ein 2,8fach erhöhtes Risiko für einen Krankenhausaufenthalt, welcher auf eine Erkrankung des kardiovaskulären System zurückzuführen ist.(2) Ein individuelles Risiko, vergleichbar z.B. dem Framingham Risk Score(70), lässt sich daraus jedoch nicht berechnen.

Eine große Herausforderung, zugleich jedoch eine große Chance im Hinblick auf die Prognose, stellt der Zeitpunkt des Beginns der Intervention zur Prävention bzw. zur Behandlung der vaskulären Kalzifikation dar. Eine sehr interessante Studie zu diesem Thema wurde kürzlich von Sharaf El Din et al.(6) im World Journal of Nephrology publiziert. Danach hat sich gezeigt, dass eine bestehende ausgeprägte Kalzifizierung der Gefäße wohl kaum mehr rückgängig zu machen ist, jedoch bei rechtzeitiger Intervention eine Progression zumindest deutlich abgeschwächt werden kann. Es sollte dafür so früh wie möglich im Verlauf der Entstehung der terminalen Niereninsuffizienz eine medikamentöse Intervention zur Prävention der Entwicklung bzw. Progression einer vaskulären Kalzifikation angestrebt werden.

Laut einer Studie von Sigrist et al.(71) besteht ein Unterschied sowohl in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens, vor allem aber in Bezug auf das Ausmaß einer bestehenden vaskulären Kalzifikation zwischen PatientInnen mit Hämö- bzw- Peritonealdialyse. Demnach tritt die vaskuläre Kalzifikation bei HämodialysepatientInnen nicht nur etwas häufiger auf (73% vs. 71%), sondern ist bei Vorhandensein auch deutlich stärker ausgeprägt (calcification score von 121 vs. 21) als bei PatientInnen unter Peritonealdialyse. Hier sind weitere Studien notwendig, um den potentiellen Unterschied weiter herauszuarbeiten und die Ergebnisse gegebenenfalls in den individuellen Entscheidungsprozess, welche Form der Dialyse gewählt wird, miteinzubeziehen.

Auch zeigen sich deutliche Unterschiede des Ausmaßes der Kalzifikation in Bezug auf den Zeitpunkt der Transplantation bei EmpfängerInnen von Transplantatnieren. Rosas et al.(72) konnten in Ihrer Studie zeigen, dass bei PatientInnen, die präemptiv ein Transplantat

erhielten, eine deutlich geringere Ausprägung festzustellen war, als bei PatientInnen, bei denen zum Zeitpunkt der Transplantation bereits eine Dialysepflichtigkeit bestand.

Eine weitere sehr interessante Beobachtung machten Londen et al.(73) bezüglich dem Ausmaß der Kalzifizierung und der Art der begleitenden Knochenstoffwechselstörung bei PatientInnen unter Hämodialyse. Sie konnten zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer low-turnover bzw. adynamen Knochenstoffwechselstörung und dem Grad der vaskulären Kalzifikation besteht. Demnach können Eingriffe, welche die Aktivität von PTH deutlich reduzieren, wie etwa eine Parathyreoidektomie, zu einer Zunahme der vaskulären Kalzifikation führen.

Den Goldstandard zur Feststellung des Knochenstatus bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, bildet aktuell die Durchführung und Auswertung einer Knochenbiopsie. Biochemische Marker können ebenso wenig wie verschiedene Arten der Bildgebung, wie zum Beispiel die Densitometrie, die komplexen Veränderungen des Knochens wiedergeben. Auch die Serumkonzentration des Parathormons (PTH), welche im klinischen Alltag häufig als Marker für den Knochenumsatz dient, ist nicht sensitiv und spezifisch genug, um die Situation adäquat darzustellen.(63)

Ein Hindernis für die Durchführung und Auswertung einer Knochenbiopsie stellt die Tatsache dar, dass dies mit hohen Kosten verbunden ist. Eine weitere Hürde birgt die Notwendigkeit der Expertise, welche sowohl zur Gewinnung, als auch zur Auswertung der Gewebeprobe gebraucht wird. Diese findet sich in der Regel nur an großen Gesundheitszentren wie Universitätskliniken, ist also nicht in allen Regionen in gleichem Maße verfügbar. Auch ist die Entnahme der Biopsie ein invasiver Eingriff, der für die PatientInnen mit Unannehmlichkeiten und einem gesundheitlichen Risiko verbunden ist.

Abschließend lässt sich sagen, dass trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren, Behandlungsmöglichkeiten für DialysepatientInnen in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen, sowie in Bezug auf die Knochengesundheit, noch immer nicht in befriedigendem Maße zur Verfügung stehen. Nach wie vor ist die Morbidität und Mortalität in diesem PatientInnenkollektiv deutlich erhöht.(6)

5 Literaturverzeichnis

- (1) Hermans MM, Kooman JP, Stehouwer CD. Chronic renal disease as cardiovascular risk factor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008 Jul 19;152(29):1614-1618.
- (2) Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1480-1488.
- (3) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.
- (4) Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 2015 May;33(3):245-252.
- (5) Krüger T. SG. Kardiovaskuläre Kalzifikationen bei Niereninsuffizienz - Ein Update. *Wiener klinisches Magazin* 2013(6).
- (6) Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Vascular calcification: When should we interfere in chronic kidney disease patients and how? *World J Nephrol* 2016 Sep 6;5(5):398-417.
- (7) Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland 2006/2007. 2008.
- (8) Grabensee B editor. Checkliste Nephrologie. 2.th ed. Stuttgart: Thieme; 2002.
- (9) Renz-Polster H, Krautzig S editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 5.th ed. München: Urban&Fischer; 2012.
- (10) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*.Supplement 2013;3(1).
- (11) Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. *Deutsches Arzteblatt* 2015;17(112).
- (12) Kuhlmann U editor. Nephrologie. 6.th ed. Stuttgart: Thieme; 2015.
- (13) Alcazar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28 Suppl 3:87-93.
- (14) Silbernagl S, Lang F editors. Taschenatlas Pathophysiologie. 3.th ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (15) Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013 Aug 20;159(4):233-242.
- (16) Bob A editor. Duale Reihe Anatomie. 3.th ed. Stuttgart: Thieme; 2014.

- (17) Aufbau eines Röhrenknochens. Available at:
http://static.cosmiq.de/data/question/de/705/eb/705eb51df5a85bf8a4176771ec549e7b_1_orig.jpg. Accessed 10/12, 2016.
- (18) Vaananen HK. Mechanism of bone turnover. *Ann Med* 1993 Aug;25(4):353-359.
- (19) Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009 Apr;24(4):561-574.
- (20) Lüllmann-Rauch R editor. Taschenlehrbuch Histologie. 4.th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- (21) Zellarten des Knochens unter dem Lichtmikroskop. Available at:
<http://www.siumed.edu/~dking2/ssb/images/remodel.jpg>. Accessed 10/13, 2016.
- (22) Preisinger E. RANK/RANK-Ligand/OPG: Ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen* 2007;14(4):144-145.
- (23) Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep* 2007 Sep;5(3):98-104.
- (24) Laborlexikon.de. 2016; Available at: www.Laborlexikon.de. Accessed 08/21, 2016.
- (25) Bob A editor. Duale Reihe Innere Medizin. 3.th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- (26) Wechselseitige Beziehungen des Kalzium- und Phosphathaushalts. Available at:
http://www.genzyme.de/thera/renal/de_p_tp_thera-renameta-1.gif. Accessed 08/06, 2016.
- (27) Svara F. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): a new term for a complex approach. *J Ren Care* 2009 Mar;35 Suppl 1:3-6.
- (28) Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Apr;6(4):913-921.
- (29) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):1945-1953.
- (30) Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014 Jan;85(1):142-150.
- (31) Rouached M, El Kadiri Boutchich S, Al Rifai AM, Garabedian M, Fournier A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2008 Aug;74(3):389-390.

- (32) Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997 Dec;30(6):809-813.
- (33) Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;18(3):875-885.
- (34) Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995 May;25(5):663-679.
- (35) Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul;16(7):2205-2215.
- (36) Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 Feb;288(2):F253-64.
- (37) Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007 Jun;18(6):1637-1647.
- (38) Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 Oct;299(4):F882-9.
- (39) Saito H, Kusano K, Kinosaki M, Ito H, Hirata M, Segawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003 Jan 24;278(4):2206-2211.
- (40) Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1991 Dec;40(6):1063-1068.
- (41) Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995 Oct;96(4):1786-1793.
- (42) Indridason OS, Heath H,3rd, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996 Nov;50(5):1663-1671.
- (43) Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int* 2009 Aug;76(1):S3-8.
- (44) Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, et al. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Oct;5(10):1860-1866.

- (45) Uribarri J, National Kidney Foundation. K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease patients: some therapeutic implications. *Semin Dial* 2004 Sep-Oct;17(5):349-350.
- (46) Siegenthaler W editor. *Klinische Pathophysiologie*. 9th ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
- (47) Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2002 Jun;17(6):965-969.
- (48) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Oct;17(10):1713-1724.
- (49) London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Sep;18(9):1731-1740.
- (50) Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, Nolan CR, Arya R, Hunt KJ. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):271-277.
- (51) Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Feb;16(2):507-513.
- (52) Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 Mar;27(3):394-401.
- (53) Leu HJ, Brunner U. Calcified and ossified phlebosclerosis. *Vasa* 1992;21(1):11-14.
- (54) Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*. 3.th ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (55) Schematischer Aufbau einer Arterienwand. Available at: <http://www.heilpraktikerlernplattform.com/pluginfile.php/164/course/section/123/Aufbau%20einer%20Arterienwand.jpg>. Accessed 05/16, 2016.
- (56) McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004 Mar-Apr;17(2):205-215.
- (57) O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, Faugere MC, Riser BL. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2011 Mar;79(5):512-517.
- (58) Massy ZA, Drueke TB. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013 Jul;22(4):405-412.
- (59) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment

of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 Aug;(113):S1-130. doi(113):S1-130.

(60) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999 May 11;99(18):2434-2439.

(61) Erbel R, Mohlenkamp S, Jockel KH, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, et al. Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* 2008 Jan;105(1-2):1-8.

(62) Fahrleitner-Pammer A, Krisper P, et al. CKD-MBD_ProtokollVersion3.0. 2013.

(63) Carvalho C, Alves CM, Frazao JM. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol* 2016 Oct;29(5):617-626.

(64) Yamauchi M. The Importance of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Clin Calcium* 2016 Jun;26(6):905-913.

(65) Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009 Jun;7(6):599-605.

(66) Mewis R, Spyridopoulos. *Kardiologie compact - Alles für Station und Facharztprüfung*. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2006.

(67) Herold G editor. *Innere Medizin*. Köln; 2012.

(68) Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999 Aug;22(4):149-157.

(69) Adragao T. SIMPLE VASCULAR CALCIFICATION SCORE, CARDIOVASCULAR RISK AND BONE DISORDERS IN HEMODIALYSIS PATIENTS. Available at: <http://cin2007.uninet.edu/en/trabajos/fulltext/42.pdf>. Accessed 10/24, 2016.

(70) Bitton A, Gaziano TA. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010 Jul-Aug;53(1):68-78.

(71) Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Mar;21(3):707-714.

(72) Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, Bellamy SL, Rader DJ. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005 Aug;5(8):1942-1947.

(73) London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jul;15(7):1943-1951.

