

Aus dem Institut Pharmakologie und Toxikologie
der Universität Würzburg
Lehrstuhl für Toxikologie
Vorstand: Prof. Dr. sc. techn. W.K. Lutz

Einfluss der Dialysetherapie auf den Genomschaden von Nierenpatienten in einer
prospektiven Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilian-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Melanie Adelhardt
aus Förrenbach
Würzburg, April 2006

Referentin: Prof. Dr. H. Stopper

Co-Referent: Prof. Dr. U. Bahner

Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2007

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

| | | |
|--------------|---------------------------------------|-------------|
| 1.1.0 | Hintergrund | S. 1 |
| 1.2.0 | Fragestellung | S. 1 |
| 1.3.0 | Grundlagen der Dialysetherapie | S. 3 |
| 1.3.1 | Physikalische Prinzipien | S. 3 |
| 1.3.2 | Dialysemembranen | S. 4 |
| 1.3.3 | Dialyseverfahren | S. 4 |
| 1.4.0 | Verwendete Testsysteme | S. 7 |
| 1.4.1 | Comet-Assay | S. 7 |
| 1.4.2 | Mikrokerntest | S. 9 |

2. Material und Methoden

| | | |
|--------------|--|--------------|
| 2.1.0 | Chemikalien und Arbeitsgeräte | S. 11 |
| 2.1.1 | Laborchemikalien und Verbrauchsmaterial | S. 11 |
| 2.1.2 | Verwendete Arbeitsgeräte | S. 11 |
| 2.2.0 | Verwendete Zelltypen | S. 12 |
| 2.3.0 | Zellkulturmedium | S. 12 |
| 2.4.0 | Puffer und Lösungen | S. 13 |
| 2.5.0 | Färbungen | S. 15 |
| 2.5.1 | Acridin Orange | S. 15 |
| 2.5.2 | Ethidiumbromid | S. 16 |
| 2.6.0 | Maus-Lymphom-Zellen | S. 16 |
| 2.6.1 | Auftauen der Maus-Lymphom-Zellen | S. 16 |
| 2.6.2 | Kultur der Maus-Lymphom-Zellen | S. 17 |
| 2.6.3 | Einfrieren der Maus-Lymphom-Zellen | S. 17 |
| 2.6.4 | Verwendung der Maus-Lymphom-Zellen | S. 17 |
| 2.7.0 | Humane Lymphozyten | S. 18 |
| 2.7.1 | Isolierung humaner Lymphozyten | S. 18 |
| 2.7.2 | Kultur humaner Lymphozyten | S. 19 |
| 2.8.0 | Comet-Assay | S. 19 |
| 2.8.1 | Durchführung | S. 19 |
| 2.8.2 | Auswertung | S. 20 |

| | | |
|---------------|--|--------------|
| 2.9.0 | Mikrokerntest | S. 21 |
| 2.9.1 | Durchführung | S. 21 |
| 2.9.2 | Auswertung | S. 21 |
| 2.10.0 | Zusammensetzung der Studienteilnehmer | S. 22 |
| 2.11.0 | Blutentnahmen | S. 23 |

3. Ergebnisse

| | | |
|---------------|--|--------------|
| 3.1.0 | Auswahl der Studienteilnehmer | S. 24 |
| 3.1.1 | Dialysepatienten | S. 24 |
| 3.1.2 | Prädialysepatienten | S. 25 |
| 3.1.3 | Kontrollpersonen | S. 25 |
| 3.2.0 | Einfluß der Therapieumstellung von Hämodialyse auf Hämofiltration – Einzelergebnisse der Dialysepatienten | S. 26 |
| 3.2.1 | Patient 1 | S. 26 |
| 3.2.2 | Patient 2 | S. 28 |
| 3.2.3 | Patient 3 | S. 30 |
| 3.2.4 | Patient 4 | S. 32 |
| 3.2.5 | Patient 5 | S. 34 |
| 3.2.6 | Patient 6 | S. 36 |
| 3.2.7 | Patient 7 | S. 38 |
| 3.3.0 | Einfluß der Dialysetherapie Einzelergebnisse der Prädialysepatienten | S. 40 |
| 3.3.1 | Patient 8 | S. 40 |
| 3.3.2 | Patient 9 | S. 42 |
| 3.3.3 | Patient 10 | S. 44 |
| 3.3.4 | Patient 11 | S. 46 |
| 3.3.5 | Patient 12 | S. 48 |
| 3.3.6 | Patient 13 | S. 50 |
| 3.3.7 | Patient 14 | S. 52 |
| 3.3.8 | Patient 15 | S. 54 |
| 3.3.9 | Patient 16 | S. 56 |
| 3.3.10 | Patient 17 | S. 58 |
| 3.4.0 | Zeitverlauf der DNA-Schäden der Kontrollpersonen Einzelergebnisse der Kontrollpersonen | S. 60 |

| | | |
|--------------|---|--------------|
| 3.4.1 | Kontrollperson 1 | S. 60 |
| 3.4.2 | Kontrollperson 2 | S. 62 |
| 3.4.3 | Kontrollperson 3 | S. 64 |
| 3.4.4 | Kontrollperson 4 | S. 66 |
| 3.4.5 | Kontrollperson 5 | S. 68 |
| 3.4.6 | Kontrollperson 6 | S. 70 |
| 3.4.7 | Kontrollperson 7 | S. 72 |
| 3.5.0 | Zusammenfassende Auswertung | S. 74 |
| 3.5.1 | Dialysepatienten | S. 74 |
| 3.5.2 | Prädialysepatienten | S. 76 |
| 3.5.3 | Kontrollpersonen | S. 77 |
| 3.6.0 | Mittelwerte der drei Probandengruppen vor und nach Therapieumstellung bei Comet-Assay und Mikrokerntest | S. 79 |
| 3.6.1 | Dialysepatienten | S. 79 |
| 3.6.2 | Prädialysepatienten | S. 80 |
| 3.6.3 | Kontrollpersonen | S. 81 |
| 3.7.0 | Vergleich einzelner Laborparameter (siehe Anhang) mit der Höhe des genetischen Schadens in der Gruppe der Dialysepatienten und Prädialysepatienten | S. 81 |
| 3.8.0 | Vergleich ausgewählter Medikamente (siehe Anhang) mit der Höhe des genetischen Schadens in der Gruppe der Dialysepatienten und Prädialysepatienten | S. 82 |
| | <i>4. Diskussion</i> | S. 84 |
| | <i>5. Zusammenfassung</i> | S. 91 |
| | <i>6. Literatur</i> | S. 93 |
| | <i>7. Anhang</i> | S. 98 |

1. Einleitung

1.1.0 Hintergrund

Im Jahr 2000 starben in Deutschland 210.738 Menschen an Krebs. Bösartige Neubildungen belegen mittlerweile den zweiten Platz der Todesursachenstatistik und 25 % aller Todesfälle lassen sich darauf zurückzuführen (Statistisches Bundesamt). Jedes Jahr erkranken 400.000 Menschen in Deutschland erstmals an Krebs. Mehrere Studien in den letzten 30 Jahren weisen eine deutlich erhöhte Inzidenz bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepatienten nach (Matas et al, 1975; Maisonneuve et al, 1999; Heidland et al 2000). Das Risiko an Krebs zu erkranken, ist vor allem bei jungen Patienten bis zum Alter von 30 bis 40 stark erhöht und sinkt dann langsam ab. Weiterhin scheint hauptsächlich die Prädialysephase für die Krebsentstehung relevant zu sein, da die Erkrankung häufig im ersten Jahr der Dialyse diagnostiziert wird (Heidland et al, 2000). Neben der Niere und dem harnableitenden System sind beispielsweise Leber sowie endokrine und lymphatische Organe in besonderer Weise betroffen (Maisonneuve et al, 1999; Teschner et al 2002), so dass systemische Veränderungen eine ursächliche Rolle spielen müssen.

1.2.0 Fragestellung

Chromosomale Veränderungen als Folge der mutagenen Einwirkung gelten als integraler Bestandteil des Malignisierungsprozesses und werden als prädiktiver Faktor hinsichtlich einer späteren Neoplasieentstehung gewertet (Hagmar et al, 1998). Um das Risiko einer malignen Entartung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschätzen zu können, ist es somit nötig, die Höhe des genetischen Schadens der einzelnen Zellen festzustellen, da ein schwerer Schaden sehr wahrscheinlich kausal mit der Krebsentstehung verknüpft ist. Das ist beispielsweise mit dem Comet-Assay oder dem Mikrokerntest möglich (das Prinzip dieser Testverfahren wird im weiteren Verlauf der Arbeit erklärt).

So wurde in einer Studie eine erhöhte Mikronukleusfrequenz bei terminaler Niereninsuffizienz gefunden, wobei Dialysepatienten höhere Werte als Prädialysepatienten aufwiesen (Stopper et al 1999). In einer weiteren Arbeit wurde der genetische Schaden

chronisch Nierenkranker mittels Comet-Assay detektiert (Stopper et al, 2001) und die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Höhe des genetischen Schadens sowohl mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz als auch mit der Dauer der Dialysebehandlung zusammenhängt. Dabei zeigte sich, dass der genetische Schaden bei Prädialysepatienten mit dem Ausmaß der Kreatininerhöhung (d.h. der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung) korreliert. Ferner besteht bei Dialysepatienten eine Beziehung zur Dauer der Nierenersatztherapie. Eine mögliche Konsequenz daraus wäre eine frühere Intervention beziehungsweise ein früherer Therapiebeginn, um das Risiko einer Malignomentstehung zu reduzieren. Andererseits würde sich dadurch die Gesamtdauer der Dialysetherapie verlängern, was wiederum ein erhöhtes Krebsrisiko zur Folge haben könnte. Dies gilt möglicherweise nur für die Hämodialyse, da die Dauer einer Hämodiafiltrationsbehandlung keinen Einfluß auf das Ausmaß chromosomaler Schäden zu haben scheint (Stopper et al, 2001).

In der vorliegenden Arbeit soll ebenfalls der Einfluß von Hämodialyse und Hämodiafiltration auf die DNA-Schädigung in peripheren Blutlymphozyten mittels Comet-Assay und Mikrokerntest untersucht werden. Im Gegensatz zu vorhergehenden Arbeiten, die Gruppenbetrachtungen darstellten, soll hier individuell und im zeitlichen Verlauf die Änderung der entsprechenden Werte analysiert werden.

Hierzu werden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in den Monaten vor und nach Einleitung der Dialysetherapie untersucht, um eine mögliche Veränderung des genetischen Schadens nach Aufnahme in das Dialyseprogramm festzustellen. Tritt diese Änderung nicht auf, ist es möglich, dass die Aufnahme in das Dialyseprogramm zu spät stattfindet und die hohen gentoxischen Belastungen in der Prädialysephase zu irreversiblen Schäden geführt haben.

Weiterhin werden Dialysepatienten mehrere Monate vor und nach einer Therapieumstellung von Hämodialyse auf Hämodiafiltration (HDF) untersucht, um herauszufinden, ob HDF aufgrund der effektiveren Entfernung von klein- bis höhermolekularen Urämietoxinen einen positiven Einfluß auf die Höhe des genetischen Schadens hat. Eine Erklärung hierfür wäre beispielsweise ein niedrigerer Spiegel an Advanced Glycation Endproducts (AGE`s) unter HDF-Therapie (Gerdemann et al, 2002; Lin et al, 2003), da diese Substanzen für indirekte DNA-Schädigungen verantwortlich gemacht werden.

1.3.0 Dialyseverfahren

1.3.1 Physikalische Prinzipien

Die erste künstliche Niere wurde von W. Kolff in Holland entwickelt und C. Moeller führte 1950 die erste effektive Dialyse in Deutschland (Hamburg) durch. Seitdem wurde die Methode ständig weiterentwickelt, so dass Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz heute mehrere Jahrzehnte überleben können. Trotz dieser Fortschritte hinsichtlich der Lebenserwartung bleibt die Lebensqualität der Patienten durch die fehlende Nierenfunktion und die unerwünschten Wirkungen der Therapie eingeschränkt. Deshalb versucht die moderne Nierenersatztherapie die Ausscheidungsfunktion der Niere, insbesondere die glomeruläre Filtration zu imitieren, um eine Optimierung der Therapie zu erzielen (Lebedo 1998). Prinzipiell ist Dialyse ein physikalisches Verfahren zur Trennung gelöster Teilchen mittels einer semipermeablen Membran. Dabei sind vor allem 3 Mechanismen wichtig:

- Diffusion: es findet ein Konzentrationsausgleich vom Ort höherer Konzentration zum Ort niedrigerer Konzentration statt. Treten dabei Teilchen durch die Membran wird der Vorgang Permeation genannt. Die Diffusion ist besonders zur Entfernung kleiner Teilchen bis zur Größe von 1000 Dalton sehr effektiv, und stellt einen Hauptmechanismus bei Hämodialyse dar.
- Ultrafiltration: es kommt zum Übertritt des Lösungsmittels von einer Membranseite zur anderen entlang des hydrostatischen Druckgefälles. Werden währenddessen Teilchen transportiert, handelt es sich um Konvektion. Um eine ausreichende Konvektion zu erreichen, wird eine höhere Ultrafiltration benötigt. Die Ultrafiltration ist das Grundprinzip der Hämofiltration.
- Osmose: Wasser strömt als Konzentrationsausgleich von der Seite der geringeren zur Seite der höheren Teilchenkonzentration, wenn die Porengröße einen Durchtritt der Teilchen selbst nicht erlaubt.

1.3.2 Dialysemembranen

Um eine Dialyse zu ermöglichen, ist eine Dialysemembran als Trennschicht nötig. Während früher die Membranen hauptsächlich aus Zellulose bestanden, werden heute synthetische Materialien wie zum Beispiel Polysulfon, Polyacrylnitril und Polyamid bevorzugt. Diese haben sich als besser biokompatibel und stärker diffusiv erwiesen (Vienken et al, 2002). Auch die Form der Dialysemembranen entwickelte sich von Flach- zu Hohlfasern, und so befinden sich heute in den modernen Kapillarfaserdialysatoren circa 10-15.000 Einzelkapillaren parallel in einem Gehäuse angeordnet. Das Blut fließt bei diesem System durch die Kapillaren, und wird von der Dialyseflüssigkeit zwischen den Kapillaren umspült. Die effektive Oberfläche von Dialysatoren liegt zwischen 1,2 und 1,8 m². Die Dialysemembran als solche fungiert als Filter, wobei ihre Durchlässigkeit von der Größe, Form und Zahl der Poren abhängt. Ihre Permeabilität verhält sich umgekehrt proportional zur Membrandicke, so dass moderne Membranen nur noch eine Wandstärke von 5-40 µm aufweisen. Ferner lassen sich symmetrische und asymmetrische Membranen unterscheiden. Die ersten werden in der konventionellen Hämodialyse verwendet, während asymmetrische Membranen, bestehend aus einer sehr dünnen Haut und einer groben Unterstruktur als tragendes Gerüst, in der Hämofiltration Anwendung finden (Dialysefibel).

1.3.3 Dialyseverfahren

Prinzipiell lassen sich extrakorporale und intrakorporale Dialyseverfahren unterscheiden. Die Bauchfelldialyse als intrakorporales Verfahren verwendet das körpereigene Peritoneum als Dialysator, an welchem die Entgiftung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt. Die extrakorporalen Dialysemethoden lassen sich in Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration als Kombination aus den beiden vorhergenannten untergliedern.

Prinzip Hämodialyse:

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird einige Wochen vor Beginn der Dialyse operativ ein Shunt zwischen A. radialis und zugehöriger Vene geschaffen. Dieser Shunt muss zur Durchführung der Dialyse zweifach punktiert werden. Die arterielle Kanüle liegt distal in der Shuntvene und der Blutfluss erfolgt von hieraus mittels einer Blutpumpe in Richtung Dialysator. Während des Transports erfolgt eine Druck- und Flussmessung wobei der

Blutfluss für ein optimales Ergebnis 300-450 ml/min betragen sollte. Um eine Koagulation des Blutes zu verhindern wird Heparin zugesetzt. Danach findet die eigentliche Blutreinigung statt. Das Blut und die Dialysatflüssigkeit fließen dabei getrennt durch die semipermeable Membran in entgegengesetzter Richtung aneinander vorbei. Der Dialysatfluss sollte ein 2 bis 3 faches des Blutflusses betragen und liegt normalerweise bei circa 500 ml/min. Durch die gegenläufigen Flussrichtungen von Blut und Dialysat ergeben sich hohe Konzentrationsdifferenzen entlang der gesamten Dialysemembran, wodurch die Diffusion verstärkt wird. Die Dialyseflüssigkeit als solche besteht aus hochgereinigtem Wasser, das mit Elektrolyten versetzt ist, deren Konzentration in etwa den Blutnormwerten entspricht. Obwohl das Hauptprinzip der Hämodialyse die Diffusion darstellt, findet auch Ultrafiltration in einem gewissen Maß statt. Da Dialysepatienten häufig überwässert sind, muss während der Behandlung auch ein Entzug von Wasser erfolgen. Durch einen Überdruck auf der Blutseite und einen Unterdruck auf der Dialysatseite (Transmembrandruck) entsteht während der Dialyse meist zwangsläufig eine Spontanfiltration. Die Menge des entstehenden Ultrafiltrats wird gemessen, um sicherzustellen, dass die gewünschte Gewichtsabnahme erreicht wird. Nachdem das Blut durch die beschriebenen Mechanismen gereinigt wurde, fließt es über die weiter proximal im Shunt liegende venöse Kanüle zurück in den Körperkreislauf. Vorher wird nochmals der Druck im venösen Teil bestimmt und ein vorgeschalteter Blasenfänger verhindert das Entstehen von Luftembolien im Körperkreislauf.

Der Stoffaustausch während der Hämodialyse ist einerseits von der Konzentrationsdifferenz der einzelnen Substanzen und andererseits von Hämoglobin, Hämatokrit, von der Dicke der strömenden Blutschicht sowie der Lauflänge und Strömungsrichtung im Dialysator abhängig.

Prinzip Hämofiltration:

Im Gegensatz zur Hämodialyse erfolgt bei der Hämofiltration die Entgiftung des Körpers durch Ultrafiltration und Konvektion. Das Blut des Patienten fließt in den großporigen Hämofilter, einer asymmetrischen Kapillarmembran, die hohen transmembranen Drücken standhalten muss und eine hohe Wasserdurchlässigkeit aufweist. Durch den hydrostatischen Druckunterschied zwischen Blut und Dialysat entsteht ein nahezu eiweißloses Ultrafiltrat (Trenngrenze 50.000 Dalton). Die entzogene Flüssigkeitsmenge, Filtrationsrate genannt, liegt dabei zwischen 10 und 80 ml/min und wird durch ein Substitutat ersetzt. Die im Blut gelösten schädlichen Substanzen werden durch Konvektion entfernt, wobei das Ausmaß der Konvektion von Filtrationsrate und Siebkoeffizient abhängt. Der Siebkoeffizient errechnet sich aus dem Verhältnis der jeweiligen Substanz im Filtrat und im Blut. Im Verlauf der

Hämofiltration kommt es zur Abscheidung eines Eiweißfilms auf der Blutseite der Membran, wodurch diese eine Polarisierung erfährt und zu einer geringeren Permeabilität führt. Diese Sekundärmembran, die neben Eiweiß auch Blutzellen (vor allem Thrombozyten) enthält, reduziert die Effektivität der Hämofiltration und die Clearance sinkt. Die Clearance ist ein Maß für die Entgiftungsleistung eines Dialysators und entspricht der Plasmamenge pro Minute, die von einer Substanz befreit wird. Um dieses Problem zu vermindern, wird ein hoher Blutfluß von ca. 300 ml/min angestrebt. Eine weitere Möglichkeit, die Entgiftungsleistung der Hämofiltration zu erhöhen, entsteht durch den Zeitpunkt der Substitutzugabe. Bei der Postdilution wird das entstandene Filtrat gewogen und anschließend dieselbe Menge an Substitut nach der Hämofiltration zugegeben. Es ist mittlerweile aber auch möglich, das Substitut vor der Filtration zuzugeben (Prädilution). Bei dieser Methode wird mehr Substitut benötigt, es entsteht so eine größere filtrierbare Fraktion, wodurch sich auch die Ultrafiltrationsrate und die konvektive Clearance erhöhen. Optimale Ultrafiltrationsraten liegen bei circa 30 % der Blutflussrate, was bedeutet, dass annähernd ein Drittel des Körpergewichts pro Hämofiltrationsbehandlung ausgetauscht wird.

Vergleich Hämodialyse- und Hämofiltration

Der Grossteil der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird mittels konventioneller Hämodialysetherapie behandelt, da die Hämofiltration lange Zeit als weniger effektiv und zu teuer galt. Doch durch technische Neuerungen, die vor allem die Bereitstellung der großen Mengen an Substitut erleichterten, wurde dieses Verfahren entscheidend verbessert. Ein wesentlicher Vorteil der Hämofiltration ist die hohe Clearanceleistung für höhermolekulare Stoffe, des weiteren konnte durch die Einführung der Prädilution auch die Entfernung niedermolekularer Stoffe verbessert werden. Dennoch liegen die Clearancewerte für kleinmolekulare Substanzen wie Kalium und Harnstoff niedriger als bei Hämodialyse. Die Hämofiltration soll ferner eine bessere Kontrolle der Hypertension und Hypotension während der Behandlung und im Dialyseintervall ermöglichen. Bei der Hämodialyse ist, im Unterschied zur Hämofiltration die Entfernung höhermolekularer Substanzen, insbesondere der sogenannten Mittelmoleküle, limitiert. Auch bei Verwendung der High-Flux Membranen ist die Elimination z.B. von β_2 -Mikroglobulinen ungenügend.

Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration stellt eine Kombination aus Hämodialyse und Hämofiltration dar und nutzt die Vorteile beider Verfahren. Niedermolekulare Substanzen wie Harnstoff werden bei dieser Methode vor allem durch Diffusion, höhermolekulare Stoffe insbesondere die Mittelmoleküle wie β_2 -Mikroglobulin, AGE-Peptide und Leptin vor allem durch Konvektion entfernt. Dadurch ist die Gesamteliminationrate bei der Hämodiafiltration höher als bei den Einzelverfahren, die Effekte lassen sich aber nicht einfach addieren, da sie durch Wechselwirkungen abgeschwächt werden. So ermöglicht beispielsweise die Anwendung der Prädilution eine höhere Konvektion, die Diffusion sinkt aber aufgrund des geringeren Konzentrationsgefälles ab.

Zur Durchführung der Hämodiafiltration wird eine High-Flux-Membran benötigt. Diese Membran ist aufgrund des Herstellungsmaterials, der Porengröße und der Filtrationsoberfläche in der Lage, große Flüssigkeitsmengen pro Zeit zu filtrieren (mehr als 90 ml/min). Weiterhin ist eine modifizierte Dialyseapparatur nötig, die aus einem Dialysegerät besteht, das ein Präzisionswiegesystems enthält und zusätzlich volumenkontrollierte Ultrafiltration durchführen kann.

Bisher war dieses technisch aufwendige und teurere Verfahren Patienten mit hohen Gewichtszunahmen, häufigen Blutdruckabfällen, therapieresistentem Hypertonus oder schwerer Polyneuropathie vorbehalten.

1.4.0 Vorstellung der verwendeten Testsysteme

1.4.1 Comet-Assay

Die Einzelzell-Gelelektrophorese, auch Comet-Assay genannt, wurde vor 25 Jahren entwickelt. Damals führten Rydberg und Johanson zum ersten Mal eine Quantifikation von DNA-Schäden an einzelnen Zellen in Agarose durch (Cotelle et al, 1999). Seitdem wurde dieses Testsystem modifiziert und modernisiert, so dass es heute als zuverlässige Methode zum Nachweis einer Vielzahl von genetischen Schäden gilt. So ist es möglich, Einzel- und Doppelstrangbrüche, die Zerstörung der Sekundär- und Tertiärstruktur, alkali-labile Stellen sowie DNA- und DNA-Proteinvernetzung nachzuweisen. Der Comet-Assay detektiert dabei den schädigenden Effekt interkalierender und alkylierender Substanzen und ermöglicht außerdem den Nachweis von oxidativem Streß.

Neben seiner Vielseitigkeit ist der Comet Assay schnell und mit geringem Aufwand kostengünstig und verlässlich durchführbar. Weiterhin können alle eukaryontischen Zellen, auch im G₀-Stadium des Zellzyklus verwendet werden, wobei sehr kleine Probenmengen ausreichen (Collins et al, 1997; Kassie et al, 2000; Stopper et al, 2001). Dadurch eignet er sich auch für Screening-Untersuchungen oder Biomonitoring-Studien.

Nachfolgend wird der Ablauf des Comet-Assays schematisch dargestellt, um die Methode in groben Zügen zu erklären. Genauere Erläuterungen zu den einzelnen Arbeitsschritten finden sich in Abschnitt 2.8.1.

| | |
|------------------------------|---|
| Lymphozytenisolierung | heparinisertes Blut wird auf Histopaque Gradient geschichtet und zur Abtrennung der Lymphozyten zentrifugiert |
| Präparatherstellung | die Objektträger werden mit HMP (high melting point)-Agarose beschichtet anschließend werden die in LMP (low melting point)-Agarose gebetten Lymphozyten aufgetragen und eine Schicht LMP-Agarose bildet den Abschluß |
| Alkalische Lyse | die entstandenen Präparate werden für wenigstens eine Stunde bei 4 °C in die Lyselösung gegeben |
| DNA-Entwindung | die in Agarose gebetteten Zellen werden mit kaltem Elektrophoresepuffer überschichtet und 20 Minuten so belassen |
| Elektrophorese | die Elektrophorese dauert 20 Minuten und wird mit 25 V und 300 mA durchgeführt |
| Färbung | die Zellen werden zuerst 5 Minuten mit Neutralisations-Puffer beschichtet und danach mit Ethidiumbromid gefärbt |
| Auswertung | der genetische Schaden wird mittels Fluoreszenzmikroskop und dem Computerprogramm NIH-Image festgestellt |

1.4.2 Mikrokerntest

Auch diese Methode ermöglicht es, chromosomale Schäden schnell und verlässlich nachzuweisen. Sie zählt zu den am häufigsten verwendeten Testsystemen und ist in vivo und in vitro mit Zellen verschiedener Spezies durchführbar (Stopper et al, 1999). Die Anwendungsbereiche sind daher weit gefächert und reichen von humanem Biomonitoring oder Mutagenitätsprüfung verschiedener Chemikalien bis hin zur Analyse der Radiosensitivität von Tumoren. Der Mikrokerntest ermöglicht den Nachweis von Chromosomenbrüchen oder Chromosomenverlusten (Fenech, 2000). Bei Mikrokerneln handelt es sich um chromatinhaltige Strukturen im Cytoplasma der Zelle, die von einer Membran umgeben sind und in der Interphase sichtbar sind (Stopper et al, 1999). Die Vorteile des Mikrokerntests liegen in der einfachen und schnellen Durchführung, dem Potential einer Standardisierung mit Image Analysis, sowie der Fähigkeit, Aneugene und Klastogene nachzuweisen (Kirsch-Volders et al, 2000). Außerdem ist es möglich, verschiedene Zelltypen für dieses Testsystem zu benutzen, sofern bei diesen Zellen die Fähigkeit zur Proliferation noch gegeben ist (Fenech 1997).

Wie auch für den Comet-Assay folgt nun eine kurze schematische Zusammenfassung der einzelnen Arbeitsschritte, eine detaillierte Beschreibung findet sich in 2.9.1

| | |
|------------------------------|--|
| Lymphozytenisolierung | Überschichtung von Histopaque mit heparinisiertem Blut, danach wird die Probe zur Abtrennung der Lymphozyten zentrifugiert |
| Wachstumsstimulierung | nachdem Phytohämagglutinin zugegeben worden ist, werden die Lymphozyten circa zwei Tage im Brutschrank kultiviert |
| Zytokineseinhibition | um die Zellteilung zu verhindern, wird den Proben Cytochalasin B zugegeben; anschließend erneute Kultivierung für 24 Stunden |
| Cytospinpräparation | die zu untersuchenden Zellen werden auf die Objektträger zentrifugiert |
| Fixierung | die Lymphozytenpräparate werden für mindestens eine Stunde in Methanol gelegt |
| Färbung | zur Darstellung der Zellen und Mikrokerne werden sie mit Acridin Orange eingefärbt |
| Auswertung | erfolgt unter dem Fluoreszenzmikroskop wobei die Mikrokerne innerhalb der doppelkernigen Zellen gezählt werden |

2. Material und Methoden

2.1.0 Chemikalien und Arbeitsgeräte

2.1.1 Laborchemikalien und Verbrauchsmaterial

Penicillin-Streptomycin: Fa. GIBCO, Maryland

Allgemeines Verbrauchsmaterial (Ampullen, Reagenzglas, Zentrifugenröhrchen, Zellkulturflasche): Fa. Greiner, Nürtingen

Pasteurpipette: Fa. Hartenstein, Würzburg

aufgerauhte Objektträger: Fa. Labcraft, Dakin Fully Frosted, Curtin Matheson Scientific, Inc. Houston, Texas

Natriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat: Fa. Merck, Darmstadt

Agarose 0,75% (HMP): Fa. Roth, Karlsruhe

Heparinmonovetten, Monovettenkanülen: Fa. Sarstedt, Nümbrecht

Acridin Orange: Fa. Serva, Heidelberg

Histopaque 1077, RPMI 1640, Pferdeserum, Natrium-Pyruvat, L-Glutamin, Tyclosin, MEM, Agarose 0,5% (LMP), Ethidiumbromid, Cytochalasin B, Kälberserum, Phytohämagglutinin (PHA), Histopaque Gradient, DMSO: Fa. Sigma Chemical Co., Taufkirchen

2.1.2 Verwendete Arbeitsgeräte

| | |
|------------------------|---------------------------------------|
| Autoklav | Melag Typ 28, Melag BRD |
| Brutschrank | Typ B 5060 EK-CO2, Heraus |
| Cytospin-Gerät | Shandon GmbH, Frankfurt am Main |
| Elektrophoresekammer | Institut-Eigenbau |
| Fluoreszenzmikroskop | Labphot 2A/2, Nikon |
| Lichtmikroskop | Daivert, Leitz, Wetzlar |
| Lochfilter | Shandon Filter Cards, Pittsburgh, USA |
| Neubauer Kammer | Hartenstein, Würzburg |
| Objektträgerereinsätze | Shandon Cytoclip, Pittsburgh, USA |
| Sterile Werkbank | Gelaire BH 26, Flow Laboratories, BRD |
| Zentrifuge | Universal K2S, Hettich, Tuttlingen |

2.2.0 Verwendete Zelltypen

Humane Lymphozyten

In dieser Arbeit werden Lymphozyten von gesunden Kontrollpersonen, Prädialysepatienten und Dialysepatienten auf ihren genetischen Schaden untersucht.

Maus-Lymphom-Zellen

Von Dr. W. J. Caspary, National Institute of Environmental Health Sciences, Reserch Triangle Park, North Carolina, USA, wurden uns Maus-Lymphom-Zellen (L5178Y tk+/-) zur Verfügung gestellt.

2.3.0 Zellkulturmedium

Das Kulturmedium für Mauslymphomzellen setzt sich aus folgenden Substanzen zusammen:

- 500 ml RPMI 1640
- 75 ml hitzeinaktiviertes Pferdeserum (30 min, 56° C)
- 5 ml Natrium-Pyruvat (100mM)
- 5 ml L-Glutamin
- 2 ml Penicillin-Streptomycin (10.000 I.U./ml Penicillin, 10.000 µg/ml Streptomycin)
- 0,5 ml Tyclosin (8µg/ml)

Bei humanen Lymphozyten wird anstatt Pferdeserum 150 ml hitzeinaktiviertes Kälberserum verwendet und zusätzlich 5 ml MEM (minimum essential medium eagle mit nicht essentiellen Aminosäuren, Earles Salzen und L-Glutamin) zugegeben.

2.4.0 Puffer und Lösungen

Der Puffer PBS wird zur Reinigung und Verdünnung anderer Lösungen verwendet.

- 8000 mg NaCl p.a.
- 200 mg KCl p.a.
- 1150 mg Na₂HPO₄ x 2 H₂O
- 200 mg KH₂PO₄
- 130 mg CaCl₂ x 2 H₂O
- 100 mg MgCl₂ x 6 H₂O
- hochgereinigtes Wasser ad 1000 ml

Nach der Kontrolle des pH-Wertes (7,0) wird der Puffer sterilfiltriert, um ein hitzebedingtes Ausfällen der Calcium- und Magnesiumionen zu vermeiden.

PBS/CMF

Dieser Puffer dient ebenfalls zur Verdünnung anderer Lösungen und zur Reinigung von festwachsenden Zellen.

- 8000 mg NaCl p.a.
- 200 mg KCl p.a.
- 572 mg Na₂HPO₄ x 2 H₂O
- hochgereinigtes Wasser ad 1000 ml

Der pH-Wert (7,0) wird kontrolliert, anschließend wird der Puffer autoklaviert.

Lysestammlösung

- 2,25 M NaCl
- 100 mM EDTA
- 10 mM Tris
- Na – Sacronisat 0,9%
- hochgereinigtes Wasser

Bei der Stammlösung wird ebenfalls der pH-Wert gemessen, der im alkalischen Bereich bei circa 10,0 liegen soll. Bei jedem Versuch wird die Lösung durch Zugabe von 1% Triton X – 100 und 10 % DMSO frisch angesetzt.

Elektrophoresepuffer

- 300 mM NaOH
- 1 mM EDTA
- hochgereinigtes Wasser

Nach der Kontrolle des pH-Wertes (10,0) wird autoklaviert.

Neutralisationspuffer

- 400 mM Tris
- hochgereinigtes Wasser

Im Anschluß an die Kontrolle des pH-Wertes (7,5) wird autoklaviert.

Agarose 0,75% (high melting point HMP)

- 750 mg Agarose HMP
- 100 mg PBS/CMF
- mit der Mikrowelle aufkochen

Agarose 0,5% (low melting point LMP)

- 50 mg Agarose LMP
- 10 mg PBS/CMF
- mit der Mikrowelle aufkochen

Heparin

Heparin wird den Monovetten als Antikoagulanzen zugesetzt. In vivo verstärkt Heparin die Wirkung von AT III um ein Vielfaches, wobei AT III die Bildung von Thrombin hemmt und dadurch die Blutgerinnung verhindert.

Phytohämagglutinin

Phytohämagglutinin stimuliert Zellen zu Wachstum und Zellteilung und wird als Lösung 1 mg / ml in PBS angesetzt.

Histopaque 1077

Histopaque ist eine Lösung aus Polysaccharose und Natriumdiatrizoat mit einer Dichte von 1,077 +/- 0,001 und wird als Trennmedium zur Gewinnung lebender mononukleärer Zellen aus kleinen Blutmengen verwendet.

Cytochalasin B

Cytochalasin B inhibiert die Microfilamentbildung und somit die Cytokinese, ohne die Karyokinese nach der Mitose zu beeinflussen. So entstehen aus lebenden, teilungsfähigen Zellen Doppelkernige, die dann zur Mikrokernauswertung herangezogen werden können. Die Verwendung von Cytochalasin B empfiehlt sich besonders bei humanen Lymphozyten, um die teilungsaktive Fraktion zu finden und somit die Präzision zu erhöhen, da veränderte Zellteilungskinetik oder suboptimale Zellkulturbedingungen wegfallen (Fenech et al, 1985; Fenech et al, 2000).

2.5.0 Färbungen

2.5.1 Acridin Orange

Acridin Orange wird zur Färbung der Präparate des Mikrokerntests benutzt, dazu wird eine 0,1% Stammlösung angesetzt. 4,5 ml dieser Stammlösung werden mit 67,5 ml Sörensen Puffer vermischt, der sich wie folgt zusammensetzt:

- 5,48 g Na_2HPO_4 pro 492 ml Wasser
- 4,61 g KH_2PO_4 pro 508 ml Wasser

Der pH-Wert des Puffers beträgt 6,8. Vor dem Färbvorgang werden die Objektträger in PBS/CMF gewaschen und anschließend sorgfältig getrocknet. Die so behandelten Präparate werden für 4 Minuten in eine Küvette mit Acridin Orange gegeben und im Anschluß zweimal 5 Minuten in Sörensen Puffer gewaschen. Nachdem die Objektträger mit einem Deckglas versehen sind, erfolgt die sofortige Auswertung.

2.5.2 Ethidiumbromid

Ethidiumbromid dient als Fluoreszenzfarbstoff für die Präparate des Comet-Assay. Die Färbelösung besteht hier aus 20 µl Ethidiumbromid 1 mg/ml und 980 µl Wasser. Um die Zellen anzufärben werden 20 µl der Lösung auf den Objektträger aufgetragen und dieser sofort mit einem Deckglas bedeckt. Die Auswertung muß nicht sofort erfolgen, da die so gefärbten Präparate bei lichtgeschützter und feuchter Lagerung bis zu einer Woche verwendbar sind.

2.6.0 Maus-Lymphom-Zellen

2.6.1 Auftauen der Maus-Lymphom-Zellen

Zuerst wird ein Zentrifugenröhrchen mit 8 ml Kulturmedium bereitgestellt. Dann werden die in flüssigem Stickstoff (-196°C) eingefrorenen Zellen im Wasserbad schonend auf 37°C erwärmt. Die aufgetauten Zellen werden in das vorbereitete Zentrifugenröhrchen gegeben und bei Raumtemperatur für 5 Minuten mit 1000 rpm zentrifugiert. Dieser Arbeitsschritt dient zur Entfernung des Mediums, in dem die Zellen eingefroren waren, welches das zellschädigende Dimethylsulfoxid enthält. Jetzt ist es möglich, den Überstand zu dekantieren und das Zellpellet am Boden des Zentrifugenröhrchens in 5 ml Kompletmedium aufzunehmen. Nach mehrmaligem Resuspendieren werden die Zellen in eine Zellkulturflasche überführt und bei 37°C und 5 % CO_2 Gehalt im Brutschrank kultiviert. Um den pH-Wert des Mediums zwischen 7,0 und 7,4 konstant zu halten, wird der Deckel der Zellkulturflasche nur locker verschlossen. Am nächsten Tag wird ein Medienwechsel zur Entfernung von Zellfragmenten durchgeführt.

2.6.2 Kultur der Maus-Lymphom-Zellen

Maus-Lymphom-Zellen gehören zur Gruppe der nicht-adhärenz wachsenden Zellen, die sich in einer Suspensionskultur vermehren. Als Kulturmedium dient RPMI 1640, das auf 37°C erwärmt wird. Nachdem die Zelldichte mittels der Neubauer-Kammer ermittelt worden ist, wird die Zellsuspension in entsprechender Verdünnung mit frischem Medium in die Zellkulturflasche gegeben und in den Brutschrank gestellt. Unter den in 2.6.1 bereits erwähnten Bedingungen (37°C, 5 % CO₂, locker geschlossener Deckel zur Konstanthaltung des pH zwischen 7,0 und 7,4 über CO₂ Zufuhr) werden die Zellen nun kultiviert.

2.6.3 Einfrieren der Maus-Lymphom-Zellen

Zur Herstellung eines geeigneten Einfriermediums wird zunächst Kulturmedium mit 10 % Dimethylsulfoxid versetzt. Anschließend wird die Zellsuspension mehrfach resuspendiert, die so behandelten Zellen in ein Zentrifugenröhrchen überführt, und bei Raumtemperatur 5 Minuten lang bei 1000 rpm zentrifugiert. Währenddessen werden die Einfrierampullen und das Einfriermedium auf Eis gestellt. Nach der Zentrifugation wird der Überstand verworfen, das Zellpellet in 1,8 ml Einfriermedium gelöst und in die vorbereiteten Ampullen gegeben. Um den Einfriervorgang für die Zellen schonender zu gestalten, werden die Ampullen zuerst 2 Stunden im Gefrierschrank bei -20°C gelagert, dann für circa 15 Stunden in flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur von -70°C aufbewahrt, bevor sie bei -196°C in flüssigem Stickstoff längere Zeit eingefroren werden können.

2.6.4 Verwendung der Maus-Lymphom-Zellen

Diese Zelllinie wird zur Herstellung von Positiv- und Negativkontrollen für den Comet Assay benutzt. Diese Kontrollen sollen bei jedem Versuch mitgeführt werden, um die Qualität des Testsystems zu erhöhen (Tice et al, 2000). Während die unbehandelten Zellen als Negativkontrolle fungieren, werden die mit Ethylmethansulfonat (EMS) behandelten Zellen als Positivkontrolle gewertet. Bei Ethylmethansulfonat handelt es sich um eine monofunktionelle alkylierende Verbindung, die klastogen wirkt und somit

Chromosomenbrüche induziert. Die schädigende Wirkung dieser Substanz zeigt sich in der S-Phase des Zellzyklus und führt zur Bildung von deutlich ausgeprägten Cometen.

2.7.0 Humane Lymphozyten

2.7.1 Isolierung humaner Lymphozyten

Die Lymphozytenisolierung erfolgt nach der Methode von Böyum (Böyum,1968) aus Vollblut, das in NH₄- Heparin Monovetten abgenommen wurde. In ein 15 ml fassendes Zentrifugenröhrchen mit konischem Boden werden 6 ml Histopaque 1077 gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird das Trennmedium vorsichtig mit 6 ml Blut überschichtet und bei Raumtemperatur für 30 Minuten mit 1600 rpm zentrifugiert. Dadurch kommt es zu einer Auftrennung in drei Schichten, wobei sich das Plasma ganz oben befindet, in der Mitte liegt die undurchsichtige Interphase, die mononukleäre Zellen enthält, und die unterste Schicht bildet Histopaque 1077. Erythrozyten und Granulozyten, die durch Ficoll aggregiert werden und sedimentieren, bilden ein Pellet am Boden des Röhrchens. Nachdem das Plasma und 0,5 cm der Interphase abpipettiert und verworfen worden sind, werden 2-2,5 ml der restlichen Interphase und die in ihr enthaltenen Lymphozyten abpipettiert und in ein neues Zentrifugenröhrchen überführt.

Dort werden sie durch vorsichtiges Aspirieren mit 7 ml Lymphozytenmedium vermischt und 10 Minuten bei 1300 rpm zentrifugiert. Im Anschluß wird der entstandene Überstand verworfen und der Bodensatz wieder durch behutsames Aspirieren in 3 ml Lymphozytenmedium resuspendiert. Nun wird noch einmal mit 1300 rpm 10 Minuten lang zentrifugiert, der Überstand wiederum verworfen und die Zellen mit 5 ml Kulturmedium resuspendiert. Zuletzt können die Zellen in der Neubauer-Kammer gezählt und die Zellsuspension auf eine gewünschte Zellzahl von 1×10^6 Z/ml verdünnt werden.

2.7.2 Kultur humaner Lymphozyten

Nachdem die Lymphozyten aus der Vollblutprobe isoliert worden sind und ihre Zellzahl in der Neubauer-Kammer auf 1×10^6 Z/ml verdünnt worden ist, werden 3-5 ml der erhaltenen Zellsuspension in eine Zellkulturflasche gegeben. Da es sich bei den Lymphozyten um Primärzellen handelt, lassen sie sich nur einige Tage kultivieren. Ihr Wachstumsverhalten ist in vitro ähnlich wie in vivo und so wachsen sie als Suspensionskultur, benötigen aber in vitro die Zugabe von Phytohämagglutinin (10 µg/ml) zur Stimulierung des Zellzyklus, da es andernfalls nicht zu einer Zellteilung kommen würde.

Die Zellsuspension wird für circa die Dauer eines Zellzyklus (44 Stunden) in den Brutschrank gegeben. Die Kultur erfolgt bei 37°C, 5 % CO₂ Gehalt und locker verschlossener Zellkulturflasche zur Kontrolle des pH-Wertes. Anschließend wird der Suspension 3 µg/ml Cytochalasin B zugesetzt und die Lymphozyten werden für weitere 24-28 Stunden bebrütet.

2.8.0 Comet-Assay (single-cell gel electrophoresis)

2.8.1 Durchführung

Für den Comet-Assay werden aufgerauhte Objektträger verwendet, die zunächst mit 300 - 400 µl 0,75 % HMP-Agarose überschichtet werden. Nachdem die Lymphozyten resuspendiert worden sind, werden 10 µl Zellsuspension mit 90 µl 0,5 % LMP-Agarose vermischt und als zweite Schicht auf den Objektträger aufgebracht. Um die verbliebenen Löcher in der zweiten Schicht zu füllen und den Abstand Zellen – Geloberfläche zu vergrößern, wird als Deckschicht nochmals 100 µl der 0,5 % LMP-Agarose aufgetragen (Tice et al, 2000). Jede dieser Agaroseschichten sollte fünf bis zehn Minuten bei 4°C erhärten, da andernfalls bei der Deckglasentfernung Risse in der Agarose entstehen können. Die nun folgenden Arbeitsschritte sollten alle unter Lichtausschluß stattfinden. Zunächst werden die Präparate für mindestens eine Stunde ohne Deckglas in die 4°C kalte Lyselösung verbracht. Diese Lösung setzt sich aus 66,75 ml Lysepuffer, 7,5 ml DMSO und 0,75 ml Triton zusammen und muß morgens frisch angesetzt werden. Bei der Lyse werden alle Cytoplasmaproteine und die meisten Kernproteine entfernt, so dass hauptsächlich die DNA verbleibt. Zur Entwindung dieser DNA-Doppelstränge und zur Detektion alkali-labiler Stellen werden die Präparate nach sorgfältigem Abtropfen der Lyselösung 20 Minuten in

Elektrophoresepuffer gegeben. Dafür werden die Objektträger in die eisgekühlte Elektrophoresekammer gelegt und mit 4°C kaltem Elektrophoresepuffer bedeckt. Danach erfolgt die Elektrophorese bei 25 V und 300mA für die Dauer von 20 Minuten (Angelis et al, 1999; Tice et al, 2000). Um nach diesem Arbeitsgang den Elektrophoresepuffer zu entfernen, werden die Objektträger sorgfältig abgetropft und 5 Minuten mit Neutralisationspuffer überschichtet. Nachdem auch dieser Puffer durch Abtropfen entfernt worden ist, können die Präparate eingefärbt werden. Es ist von großer Wichtigkeit, die Durchführung des Assays genau zu dokumentieren, da nachgewiesen wurde, dass technische Variationen wie beispielsweise die Konzentration der LMP-Agarose, die Zusammensetzung der Lyselösung, der pH-Wert und die Dauer der alkalischen Behandlung, die Elektrophoresebedingungen oder die Temperatur das Ergebnis des Comet-Assays verändern können (Speit et al, 1999).

2.8.2 Auswertung

Die Auswertung erfolgt bei 500 facher Vergrößerung am Fluoreszenzmikroskop 12 bis 24 Stunden nach der Färbung. Der Fluoreszenzfarbstoff Ethidiumbromid färbt die DNA im Kopf und im Schweif der Cometen an. Pro Patient werden 2 Objektträger mit jeweils 25 Zellen analysiert, wobei darauf geachtet werden soll, die Randbereiche des Objektträgers auszusparen und nur die mittig liegenden Cometen zu vermessen, um ein optimales Ergebnis zu erhalten. Außerdem sollen nicht mehr als ein paar Cometen pro Gesichtsfeld erkennbar sein, da es andernfalls zu einer zu starken Überlappung der Schweife kommt, was die Auswertung erschwert (Tice et al, 2000). Um die Höhe des DNA-Schadens festzulegen, wird die computergestützte Bildverarbeitung NIH-Image 1.54 (NIH,USA) verwendet. Zunächst wird die Fläche von Kopf und Schweif des Cometen vermessen, anschließend nur die Fläche des Schweifs. Das Programm bildet daraus die integrierte Dichte der jeweiligen Flächen, wobei die Summe der Graustufen jedes Pixels dem Fluoreszenzsignal dieser Flächen entspricht. Die Höhe des DNA-Schadens errechnet sich dabei aus dem Anteil der DNA im Schweif bezogen auf die Gesamt-DNA (Kopf und Schweif) und wird als prozentualer Anteil angegeben. Außerdem wird der Mittelwert und die Standardabweichung aus den erhaltenen 50 Messungen berechnet.

Da für die Festlegung der Flächengrenzen kein Computerprogramm verwendet wird, sondern diese vom Untersucher selbst vorgenommen wird, ist es sehr wichtig, dass die Auswertung immer durch dieselbe Person erfolgt, da es sonst zu subjektiven Unterschieden kommen kann.

2.9.0 Mikrokerntest

2.9.1 Durchführung

Am Anfang dieses Tests steht die Vorbereitung der Objektträger, um ein besseres Haften der Zellen sowie ein artefaktärmere Auszählung zu gewährleisten. Hierzu werden die Objektträger zuerst 1 Stunde in einer 1:1 Lösung aus Diethylether und Methanol gewaschen und danach für jeweils 30 Minuten in fließendes Leitungswasser, deionisiertes Wasser und hochgereinigtes Wasser gegeben. Nachfolgend werden sie für 30 Minuten in reines Ethanol gelegt und anschließend luftgetrocknet. Die so präparierten Objektträger werden mit einem Lochfilter, der überschüssiges Medium aufnehmen soll, und einem Tropfentrichter in die Einsätze der Zytocentrifuge gespannt. Mit Hilfe dieses Cytospin werden die zu untersuchenden Zellen auf die Objektträger zentrifugiert. Vorher wird die Zelldichte und Qualität der Zellsuspension im Inversionsmikroskop beurteilt und diese mehrfach resuspendiert, um die Zellen zu vereinzeln. Anschließend werden mit der Pasteurpipette einige Tropfen in den Tropfentrichter überführt und die Zellen 5 Minuten bei 1000 rpm zentrifugiert. Danach werden die Präparate dem Gerät entnommen und mittels Diamantschneider die Lage der Zellen auf dem Objektträger markiert. Es ist hier wichtig darauf zu achten, dass die Präparate nicht austrocknen oder so feucht sind, dass sich die Zellen vom Objektträger lösen.

Abschließend erfolgt eine einstündige Fixation der Präparate in Methanol (- 20°C), wonach die Zellen nun mit Acridin-Orange eingefärbt werden können (Fenech 1993; Kirsch-Folders et al, 2000; Fenech 2000).

2.9.2 Auswertung

Die Auswertung der Präparate des Mikrokerntests erfolgt mit dem Fluoreszenzmikroskop bei 1250 facher Vergrößerung. Mikrokerne sind rundlich bis ovale Strukturen, die von einer Membran umgeben sind und weniger als ein Drittel der Größe des Zellkerns einnehmen. Sie bestehen aus genetischem Material und haben aus diesem Grund auch dieselben Farbeigenschaften wie der Zellkern, liegen aber deutlich von ihm getrennt (Stopper et al, 1997).

Mikrokerne werden frühestens einen Zellzyklus nach dem schädigenden Ereignis sichtbar und der beste Auswertungszeitpunkt liegt in der binukleären Telophase (Fenech 1997). Es werden nur doppelkernige Zellen zur Analyse herangezogen, da dadurch sichergestellt ist, dass die Zellen den Zellzyklus durchlaufen haben und vital sind. Bei den Doppelkernigen werden folgende Zellen ausgewertet (Fenech 2000):

- zwei Kerne liegen voneinander getrennt und haben circa die gleiche Größe
- zwei Kerne berühren sich, aber die Grenzen sind deutlich sichtbar
- zwei Kerne sind über cytoplasmatische Brücken verbunden

Weiterhin wird das Verhältnis Einkernige zu Doppelkernigen bestimmt, um zu kontrollieren, wieviel Prozent der Zellen proliferieren. Es wird dreimal ausgewertet und daraus der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

2.10.0 Zusammensetzung der Studienteilnehmer

An dieser prospektiven Studie haben insgesamt 24 Probanden teilgenommen. Diese gliedern sich in 10 Prädialysepatienten, 7 Dialysepatienten und 7 Kontrollen. Die Prädialysepatienten befanden sich zu Beginn der Studie in der Phase der präterminalen Niereninsuffizienz, so dass ein Dialysebeginn innerhalb der nächsten Monate sehr wahrscheinlich war. Es wurde sowohl vor als auch nach Beginn der Nierenersatztherapie einmal monatlich eine Blutentnahme durchgeführt. Weiterhin wurden 7 Dialysepatienten ausgewählt, die mittels konventioneller Hämodialyse behandelt wurden und im Verlauf der Studie auf Hämodiafiltration umgestellt werden sollten. Auch bei diesem Kollektiv erfolgte sowohl vor als auch nach Therapieumstellung einmal im Monat eine Blutentnahme. Um den Einfluß äußerer Störvariablen, wie beispielsweise erhöhte Infektneigung im Winter oder verstärkte Allergieneigung im Sommer zu kontrollieren, wurde bei 7 gesunden Kontrollpersonen im Alter von 23 bis 71 Jahren in monatlichem Abstand Blut abgenommen.

2.11.0 Blutentnahmen

Für die Studie wurden 9 ml NH₄-Heparin Monovetten verwendet. Die Blutentnahme erfolgte immer morgens und im Falle der Dialysepatienten vor Beginn der Behandlung, um konstante Testbedingungen zu schaffen. Anschließend wurde die ungekühlte Blutprobe schnellstmöglich ins Labor verbracht und sofort analysiert. Da sich die Studienteilnehmer aus den Dialysezentren Würzburg, Kitzingen und Nürnberg zusammensetzten, mussten einige Blutproben eine weitere Strecke transportiert werden, wodurch sich die Zeitspanne zwischen Entnahme und Verarbeitung verlängerte. Durch Vorarbeiten konnte aber gezeigt werden, dass die Werte sich dadurch nicht signifikant verändern.

3. Ergebnisse

3.1.0 Auswahl der Studienteilnehmer

3.1.1 Dialysepatienten

Für diese Studie wurden 7 Patienten ausgewählt, die aufgrund verschiedener nephrologischer Erkrankungen an einer terminalen Niereninsuffizienz leiden. Sie wurden im Dialysezentrum Würzburg mittels konventioneller Hämodialyse behandelt und während der Studie auf Hämodiafiltration umgestellt.

| | | | |
|-----------|---|----------|----------|
| Patient 1 | Glomerulosklerose, Nephrektomie bei Harnstauung durch Nephrolithiasis | 75 Jahre | männlich |
| Patient 2 | diabetische Nephropathie | 59 Jahre | weiblich |
| Patient 3 | diabetische Nephropathie | 78 Jahre | männlich |
| Patient 4 | diabetische Nephropathie | 83 Jahre | weiblich |
| Patient 5 | chron. Glomerulonephritis | 75 Jahre | männlich |
| Patient 6 | Nierenarterienstenose | 69 Jahre | weiblich |
| Patient 7 | diabetische Nephropathie | 71 Jahre | weiblich |

Tabelle 1: Dialysepatienten mit Grundkrankheit, Alter und Geschlecht

3.1.2 Prädialysepatienten

Dieses Kollektiv setzt sich aus Patienten der Dialysezentren Würzburg, Kitzingen und Nürnberg zusammen, die sich im Zustand der präterminalen Niereninsuffizienz befanden. Die Blutentnahmen fanden hier zu Beginn bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen statt, und wurden später jeweils vor der Dialysetherapie durchgeführt.

| | | | |
|------------|-------------------------------------|----------|----------|
| Patient 8 | Fokal-segmentale Glomerulosklerose | 32 Jahre | männlich |
| Patient 9 | diabetische Nephropathie | 49 Jahre | männlich |
| Patient 10 | Mesang.-prolif. Glomerulonephritis | 65 Jahre | männlich |
| Patient 11 | Glomerulonephritis | 70 Jahre | männlich |
| Patient 12 | Beckenniere re., Niereninsuffizienz | 64 Jahre | männlich |
| Patient 13 | Chron. Pyelonephritis | 71 Jahre | weiblich |
| Patient 14 | diabetische Nephropathie | 73 Jahre | weiblich |
| Patient 15 | Uninephrektomie, Glomerulosklerose | 76 Jahre | männlich |
| Patient 16 | chron. Glomerulonephritis | 49 Jahre | männlich |
| Patient 17 | diabetische Nephropathie | 63 Jahre | männlich |

Tabelle 2: Prädialysepatienten mit Grundkrankheit, Alter und Geschlecht

3.1.3 Kontrollpersonen

Diese Gruppe besteht aus männlichen und weiblichen Teilnehmern im Alter von 23 bis 71, die in der Umgebung von Würzburg oder Nürnberg leben.

| | | |
|------------------|----------|----------|
| Kontrollperson 1 | 71 Jahre | männlich |
| Kontrollperson 2 | 54 Jahre | weiblich |
| Kontrollperson 3 | 23 Jahre | männlich |
| Kontrollperson 4 | 24 Jahre | männlich |
| Kontrollperson 5 | 23 Jahre | weiblich |
| Kontrollperson 6 | 52 Jahre | weiblich |
| Kontrollperson 7 | 64 Jahre | weiblich |

Tabelle 3 : Kontrollpersonen mit Alter und Geschlecht

3.2.0 Einfluß einer Therapieumstellung von Hämodialyse auf Hämodiafiltration Einzelergebnisse der Dialysepatienten

3.2.1 Patient 1

Die folgenden 3 Diagramme (Abb. 1-3) zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen. Da bei diesem Patienten eine medizinische Indikation bestand, vorzeitig mit der Hämodiafiltrationsbehandlung zu beginnen, konnte nur ein Wert (Comet-Assay) vor Therapieumstellung ermittelt werden.

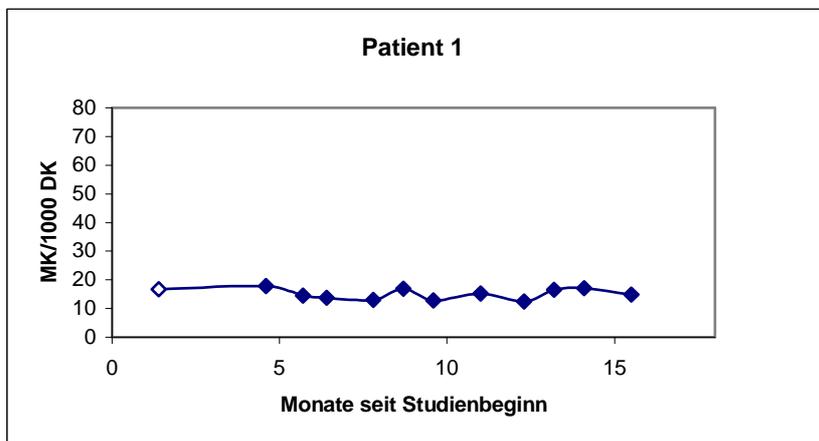


Abbildung 1: Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Im zeitlichen Verlauf ließen sich annähernd konstante Werte der Mikrokernelrate erkennen.

(Abb.1)

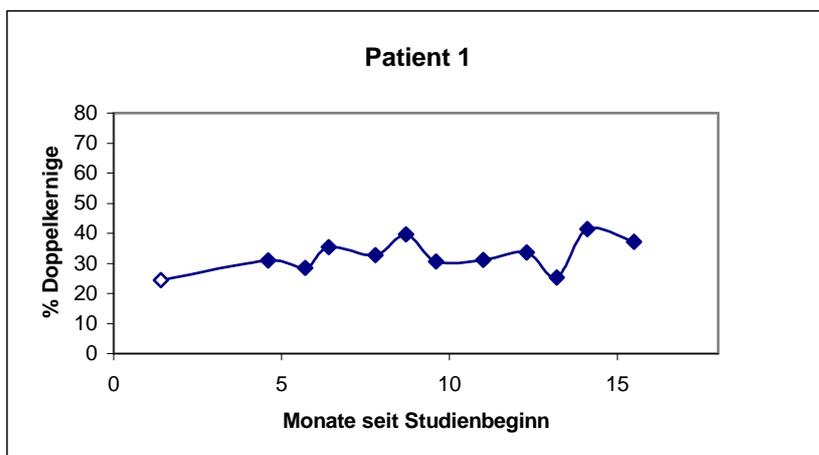


Abbildung 2 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Rate der Doppelkernigen nahm im Beobachtungszeitraum leicht zu. (Abb. 2)

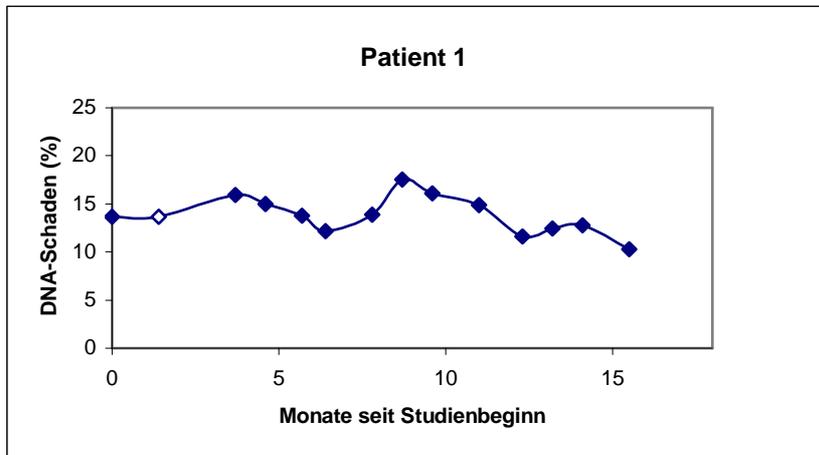


Abbildung 3 : Höhe des im Comet-Assay gemessenen DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der gemessene DNA-Schaden lag in den ersten Monaten nach Therapieumstellung höher, um nach einem fluktuierenden Verlauf gegen Ende der Studie auf niedrigere Werte als zu Beginn abzufallen. (Abb. 3)

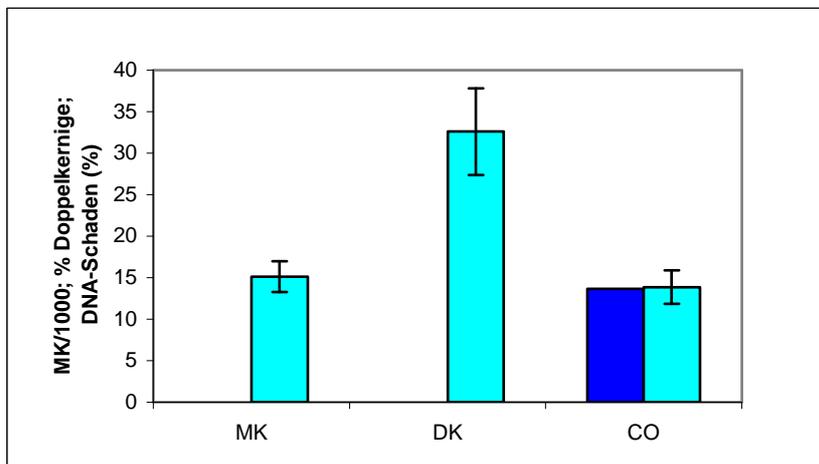


Abbildung 4 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Beim Mikrokerntest und dem Anteil der Doppelkernigen fehlten Ergebnisse vor der Therapieumstellung. Die Höhe des DNA-Schadens änderte sich kaum. (Abb. 4)

3.2.2 Patient 2

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

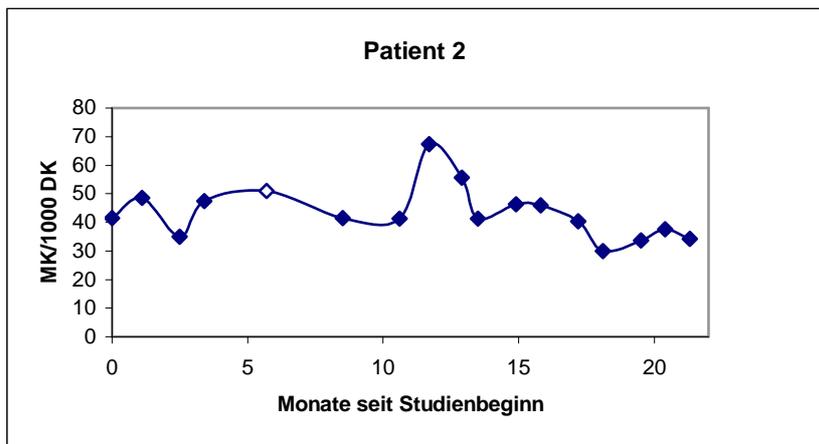


Abbildung 5 : Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Dieser Patient zeigte schon vor Therapieumstellung stark schwankende Mikrokernelraten. Nach Beginn der HDF-Behandlung sanken die Werte leicht ab, stiegen aber im 12. und 13. Monat der Studie deutlich an. Danach ließ sich wieder ein sinkender Verlauf feststellen, der ab dem 18. Monat niedrigere Werte als zu Beginn der Studie aufwies. (Abb. 5)

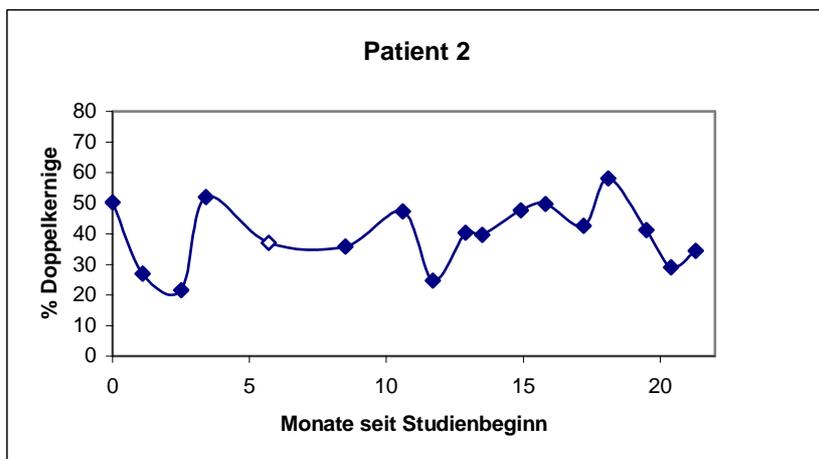


Abbildung 6 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Wie auch die Mikrokernrate schwankte der Anteil der Doppelkernigen schon zu Beginn stark. Auch nach HDF-Beginn setzte sich dieses Verhalten fort, sodass kein klarer Trend erkennbar war. (Abb. 6)

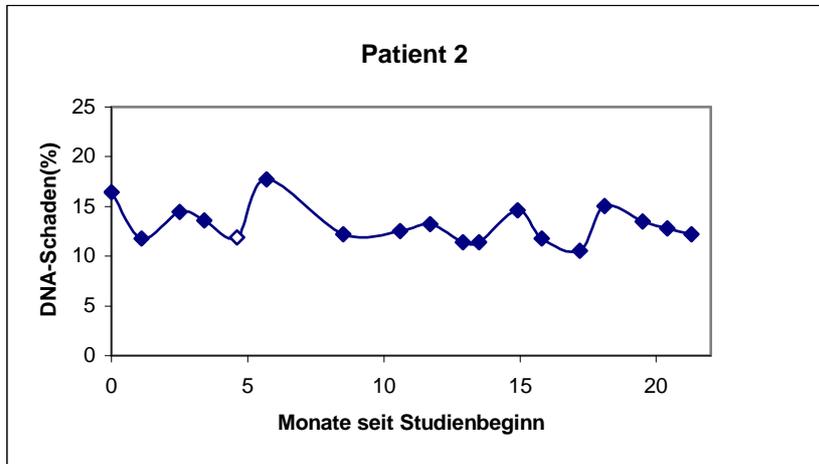


Abbildung 7 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Während der gesamten Studiendauer zeigte sich eine wechselnde Höhe des DNA-Schadens. (Abb. 7)

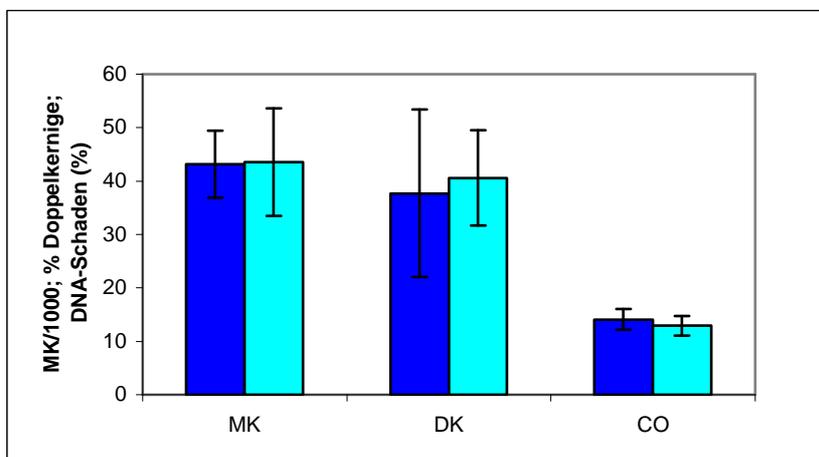


Abbildung 8 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernrate stieg minimal an, der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich ebenfalls und die prozentuale DNA Schädigung nahm leicht ab. (Abb. 8)

3.2.3 Patient 3

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

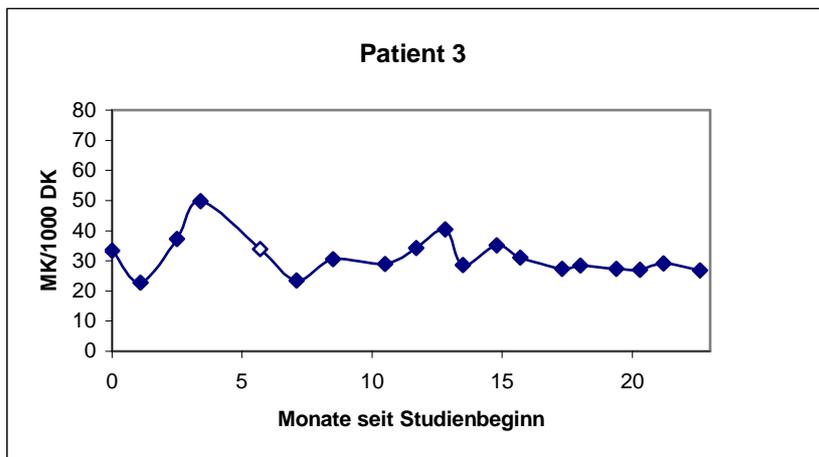


Abbildung 9 : Mikrokernrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Vor Therapieumstellung zeigte sich ein Anstieg der Mikrokernrate ab dem 2. Messpunkt. Danach pendelten sich die Werte langsam ein, und stabilisierten sich ab dem 16. Studienmonat. (Abb. 9)

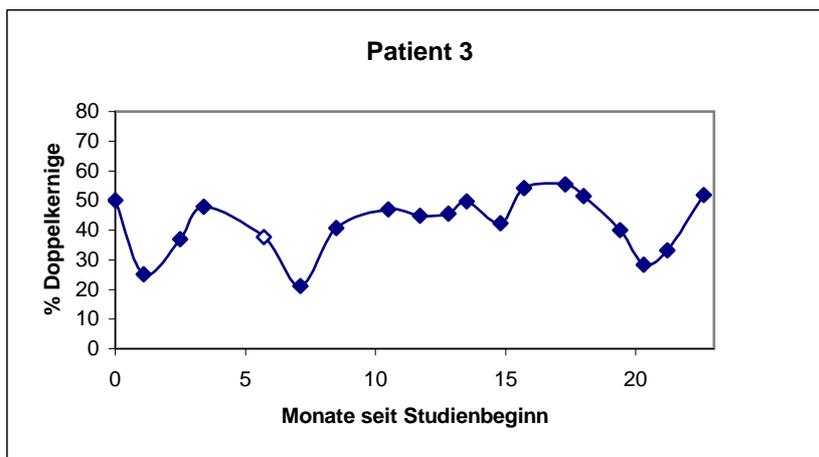


Abbildung 10 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der prozentuale Anteil der Doppelkernigen zeigte sowohl vor als auch direkt nach Therapieumstellung einen inkonstanten Verlauf. Anschließend egalisierten sich die Werte, wobei gegen Ende der Studie wieder Schwankungen sichtbar wurden. (Abb. 10)

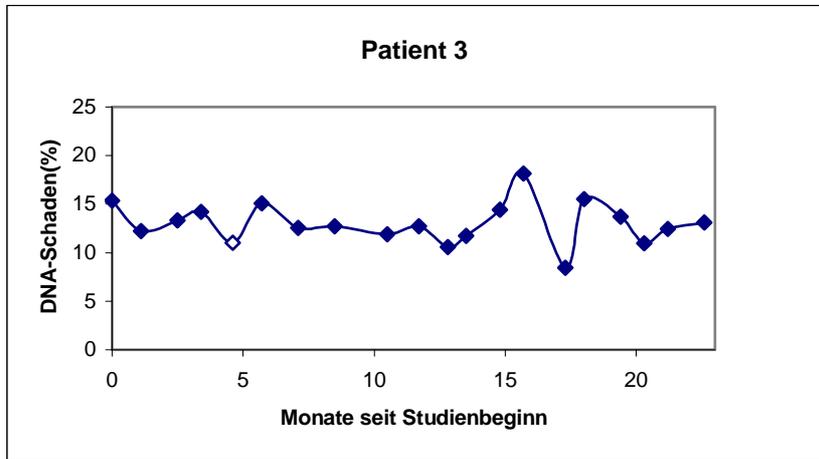


Abbildung 11 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der gemessene DNA-Schaden zeigte, abgesehen von deutlichen Höhen und Tiefen in den Studienmonaten 15 bis 18, einen homogenen Verlauf. (Abb. 11)

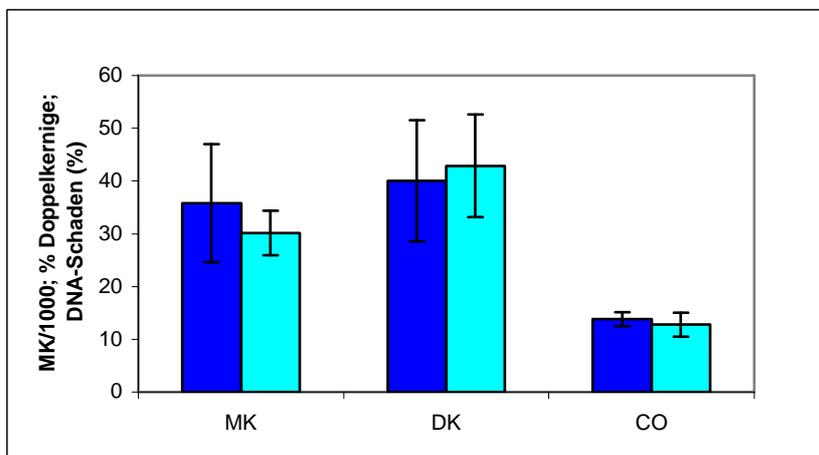


Abbildung 12 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernelrate nahm ab, der Anteil der Doppelkernigen stieg und der prozentuale DNA-Schaden war etwas geringer. (Abb. 12)

3.2.4 Patient 4

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Meßpunkte vorlagen. Die Patientin ist im 9. Studienmonat verstorben.

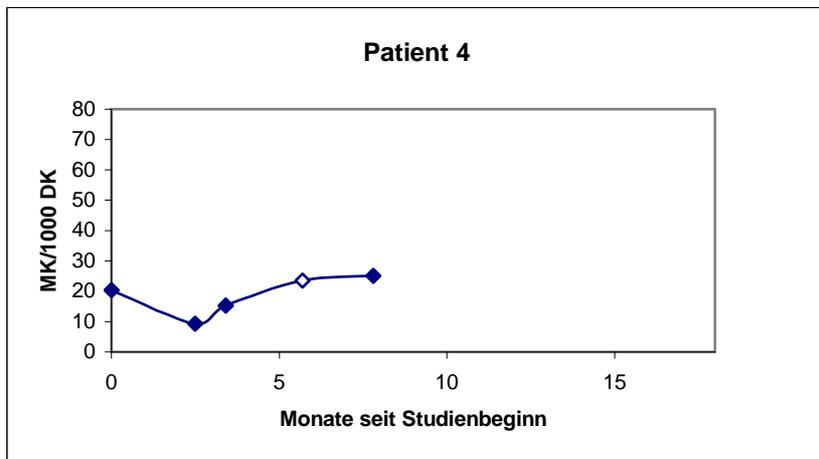


Abbildung 13 : Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernelrate stieg ab dem 2. Messpunkt an. (Abb. 13)

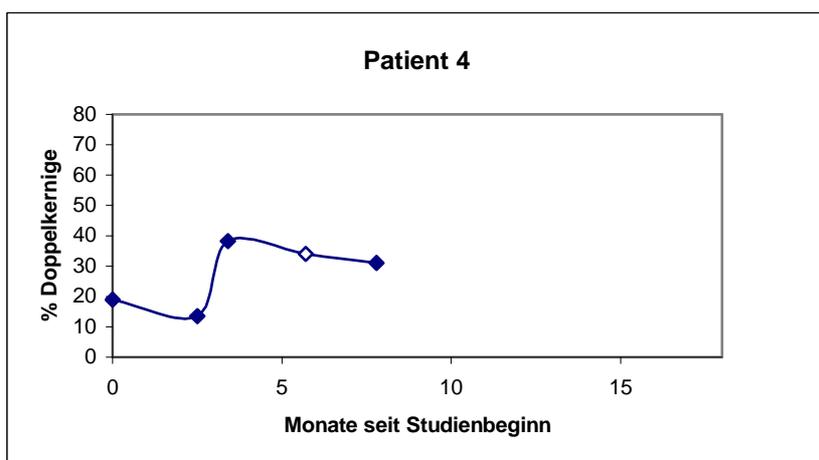


Abbildung 14 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der prozentuale Anteil der Doppelkernigen stieg vor Therapieumstellung stark an, fiel jedoch anschließend wieder geringgradig ab. (Abb. 14)

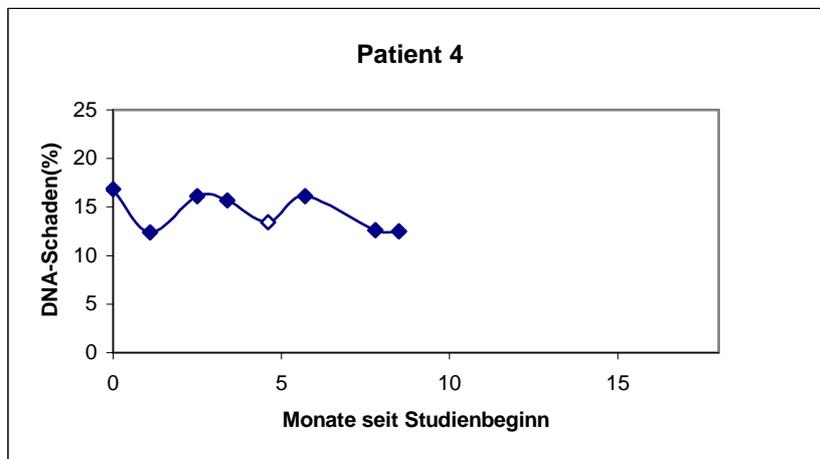


Abbildung 15 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die gemessene DNA Schädigung lag schon zu Beginn des Beobachtungszeitraums relativ hoch und fluktuierte vor und nach Therapieumstellung. Die letzten beiden Messpunkte zeigten sich homogener und lagen auf niedrigerem Niveau. (Abb. 15)

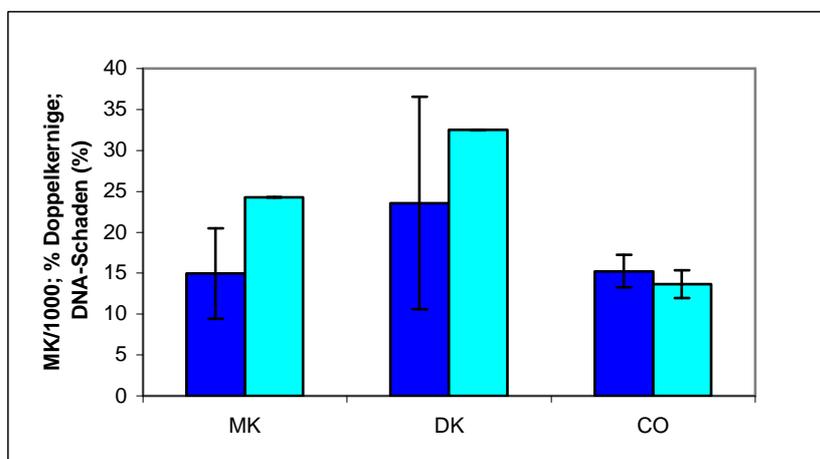


Abbildung 16 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernrate und der Anteil der Doppelkernigen stieg deutlich an, der gemessene DNA-Schaden verminderte sich etwas. (Abb. 16)

3.2.5 Patient 5

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

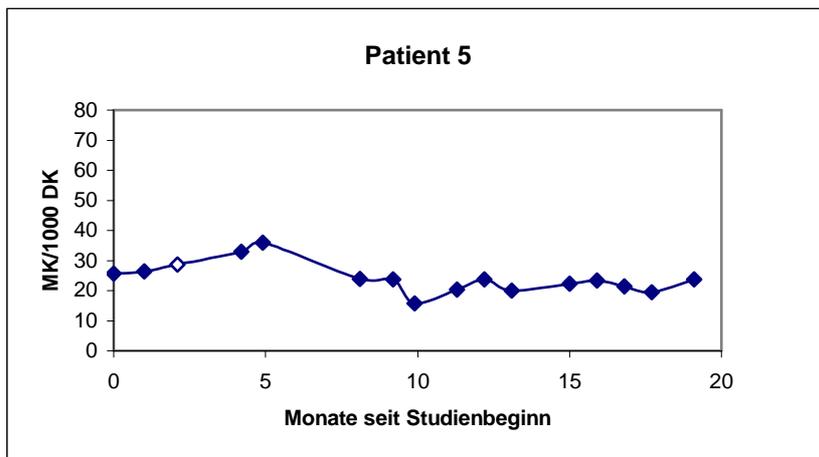


Abbildung 17 : Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Bei Patient 5 zeigte sich nach Therapieumstellung eine Stabilisierung der Mikrokernelraten auf niedrigerem Niveau. (Abb. 17)

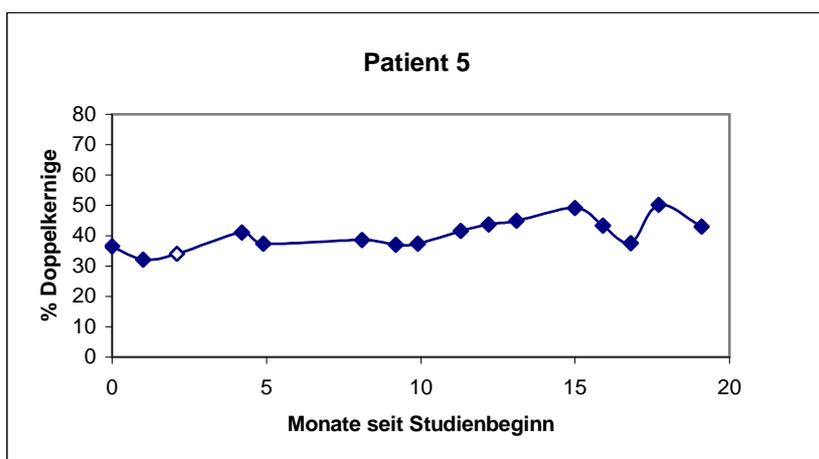


Abbildung 18 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der prozentuale Anteil der Doppelkernigen stieg nach Therapieumstellung leicht an.
(Abb. 18)

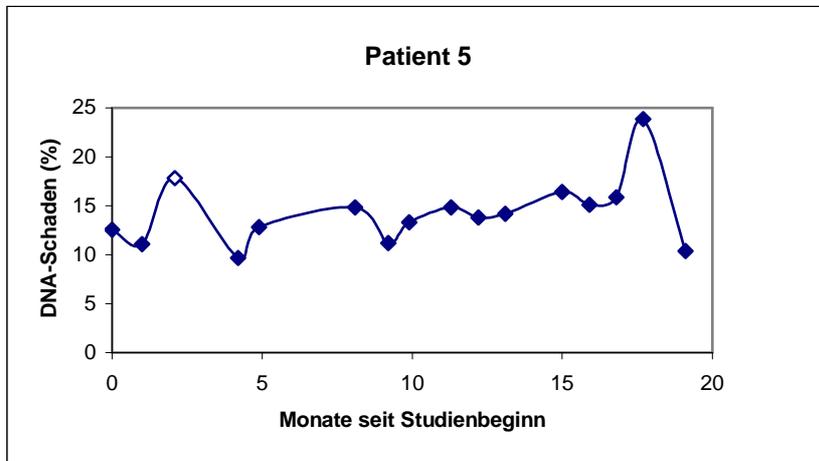


Abbildung 19 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Höhe des DNA-Schaden wechselte während der gesamten Studiendauer. Besonders zu Beginn und am Ende differierten die einzelnen Werte erheblich. (Abb. 19)

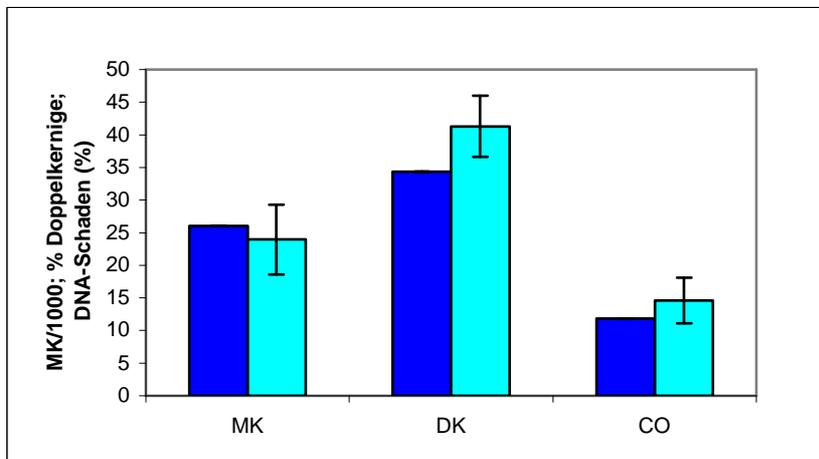


Abbildung 20 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernrate sank ab, der Anteil der Doppelkernigen und die DNA Schädigung vergrößerten sich. (Abb. 20)

3.2.6 Patient 6

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

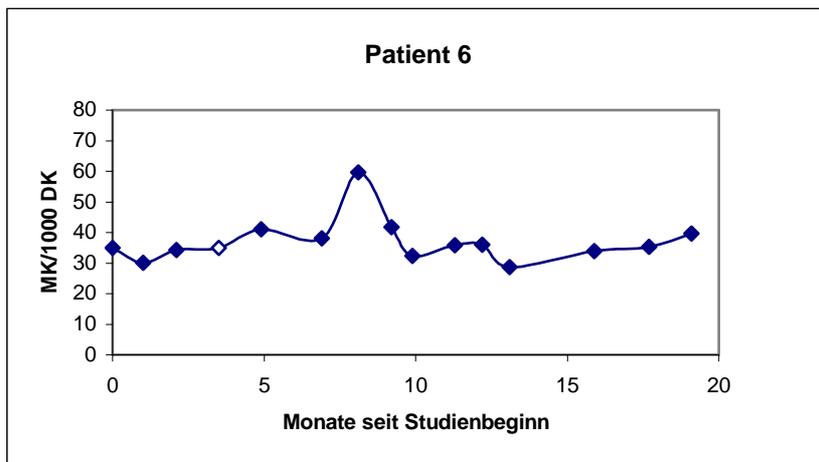


Abbildung 21 : Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernelrate stieg nach Therapieumstellung zunächst leicht dann sprunghaft an und erreichte gegen Ende der Studie Werte, die mit den ersten Messungen vergleichbar waren.

(Abb. 21)

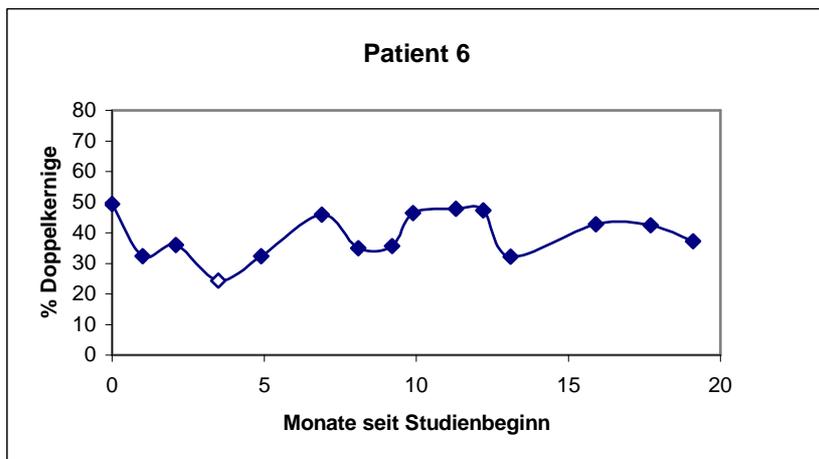


Abbildung 22 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der Anteil der Doppelkernigen zeigte während des Beobachtungszeitraums eine deutliche Fluktuation. (Abb. 22)

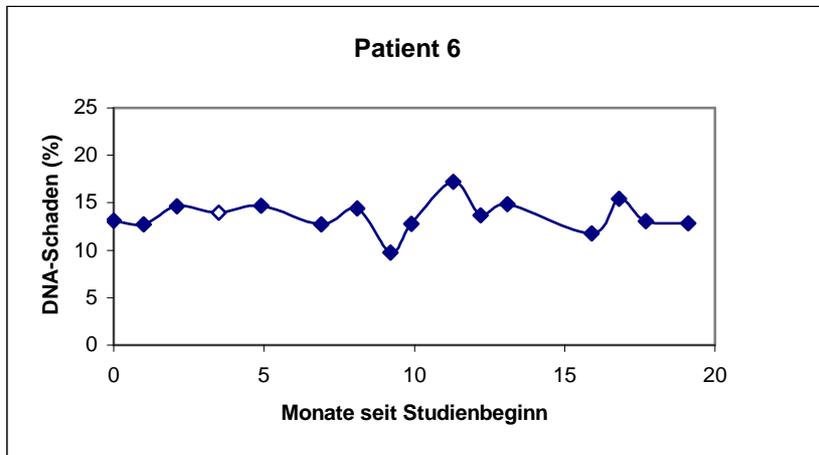


Abbildung 23 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Höhe des DNA-Schadens zeigte nach Therapieumstellung einen wechselhaften Verlauf ohne klare Tendenz zu höheren oder niedrigeren Werten. (Abb. 23)

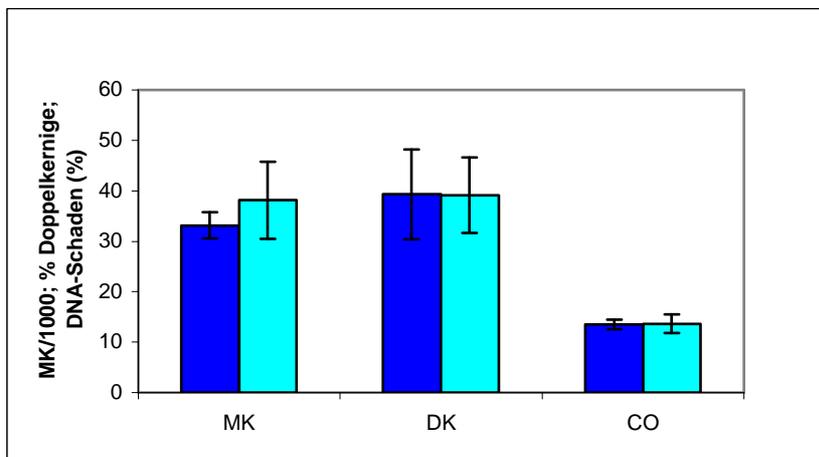


Abbildung 24 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernrate wuchs an, der Anteil der Doppelkernigen und die DNA Schädigung zeigten keine Veränderung. (Abb. 24)

3.2.7 Patient 7

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Therapieumstellung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Therapieumstellung dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

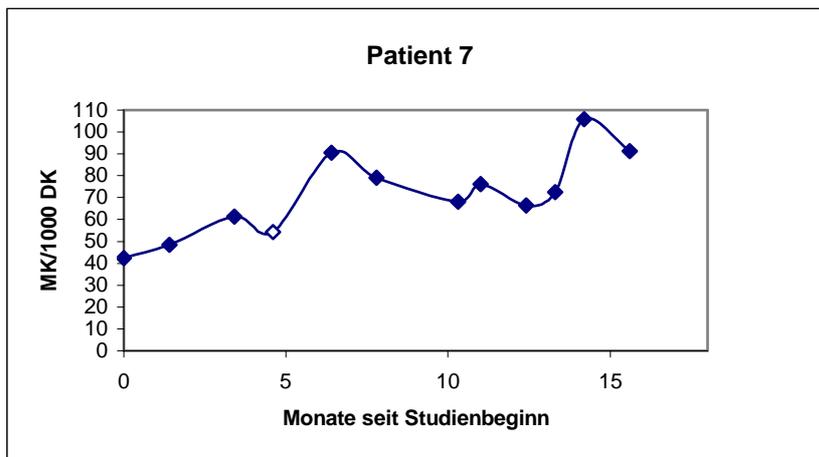


Abbildung 25 : Mikrokernelrate vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Zahl der Mikrokerne erfuh einen wechselhaften Anstieg nach Therapieumstellung. (Abb. 25)

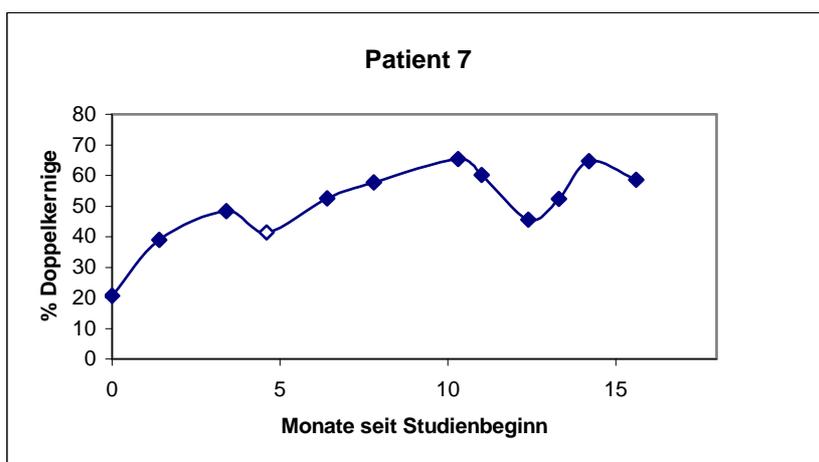


Abbildung 26 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der Anteil der Doppelkernigen stieg nach Therapieumstellung zunächst konstant an dann folgte zwischen dem 12. und 14. Studienmonat ein kurzes Absinken der Werte. Am Ende der Studie lagen die Ergebnisse wieder im höheren Bereich. (Abb. 26)

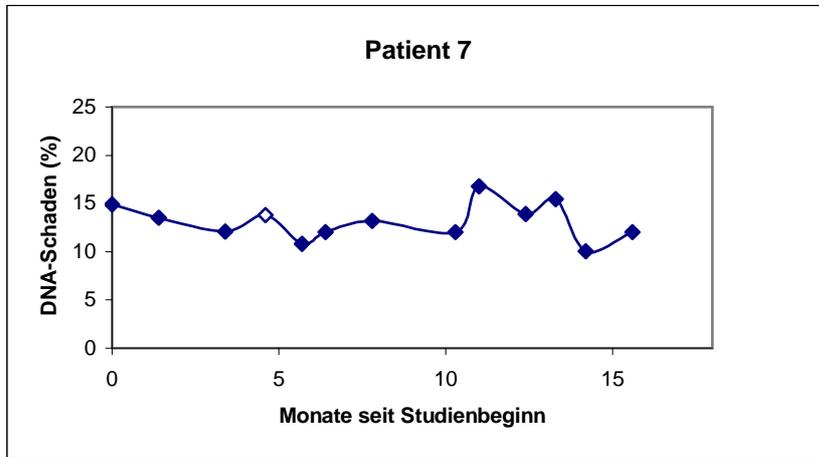


Abbildung 27 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Höhe des DNA-Schadens zeigte eine inhomogenen Verlauf, vor allem ab dem 10. Studienmonat waren vermehrt Schwankungen feststellbar. (Abb. 27)

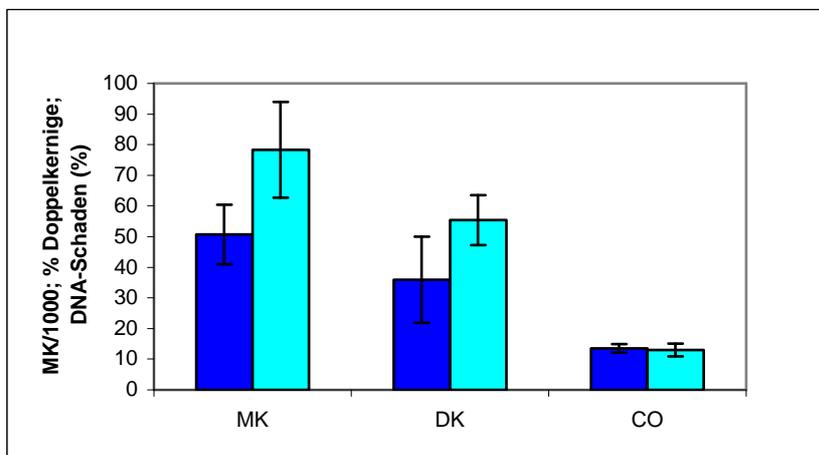


Abbildung 28 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Die Mikrokernrate und der Anteil der Doppelkernigen zeigten höhere Werte, die DNA Schädigung blieb unverändert. (Abb. 28)

3.3.0 Einfluß der Dialysetherapie

Einzelergebnisse der Prädialysepatienten

3.3.1 Patient 8

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Beginn der Dialysebehandlung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen. Der Patient musste vorzeitig dialysiert werden, sodass nur eine Messung vor Therapieumstellung erfolgte.

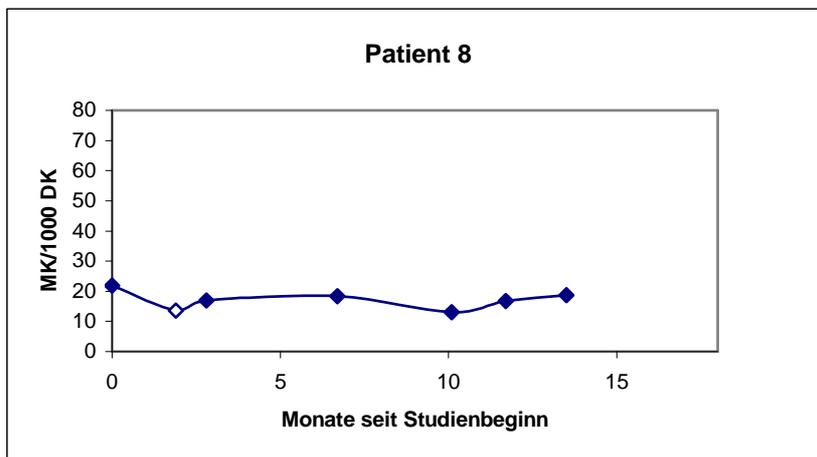


Abbildung 29 : Mikrokernrate vor und nach Dialysebeginn

Während der Studiendauer zeigten sich annähernd konstante Mikrokernraten auf vergleichsweise niedrigem Niveau. (Abb. 29)

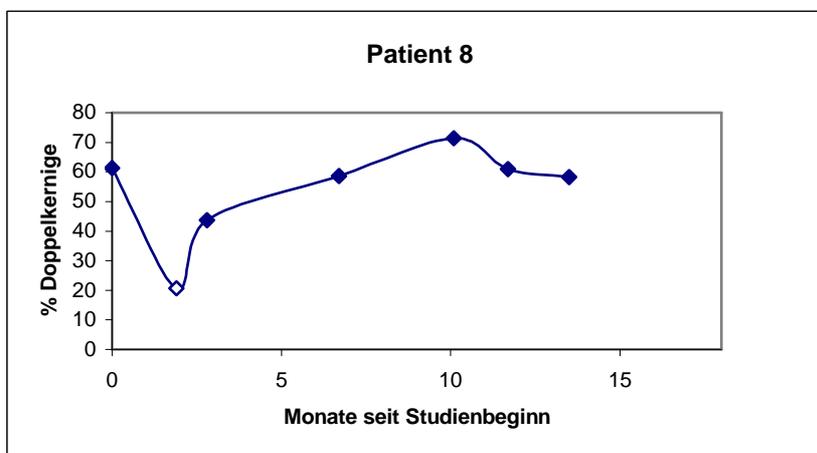


Abbildung 30 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Nach einem erkennbaren Abfall direkt nach Dialysebeginn stieg der Anteil der Doppelkernigen bis zum 10. Studienmonat konstant an. Zum Ende der Studie war wieder ein leichter Abwärtstrend erkennbar. (Abb. 30)

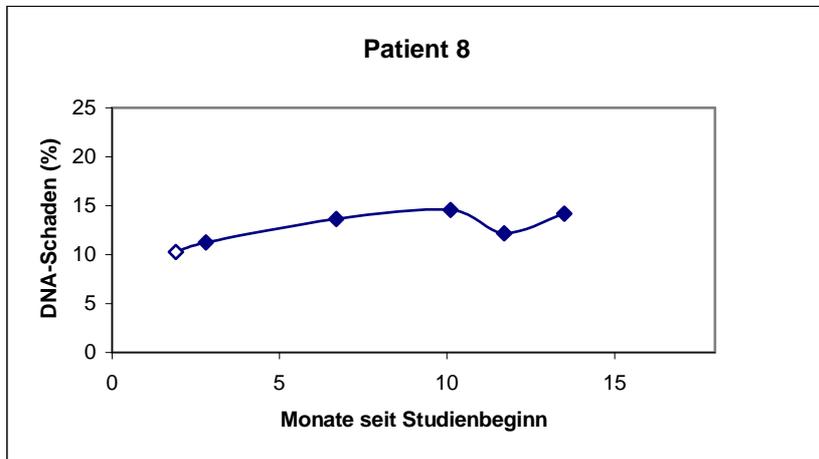


Abbildung 31 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Nach Dialysebeginn war eine leichte Erhöhung des DNA-Schadens feststellbar. (Abb. 31)

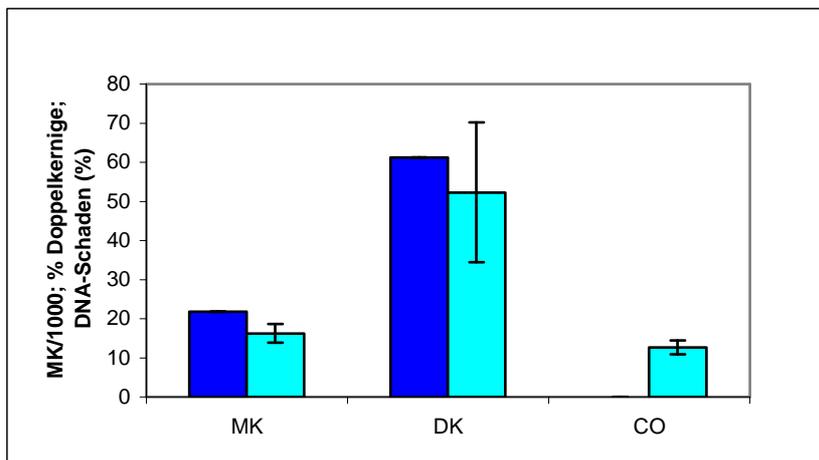


Abbildung 32 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernelrate und der Anteil der Doppelkernigen sanken ab, die DNA Schädigung konnte erst nach Dialysebeginn gemessen werden. (Abb. 32)

3.3.2 Patient 9

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Beginn der Dialysebehandlung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

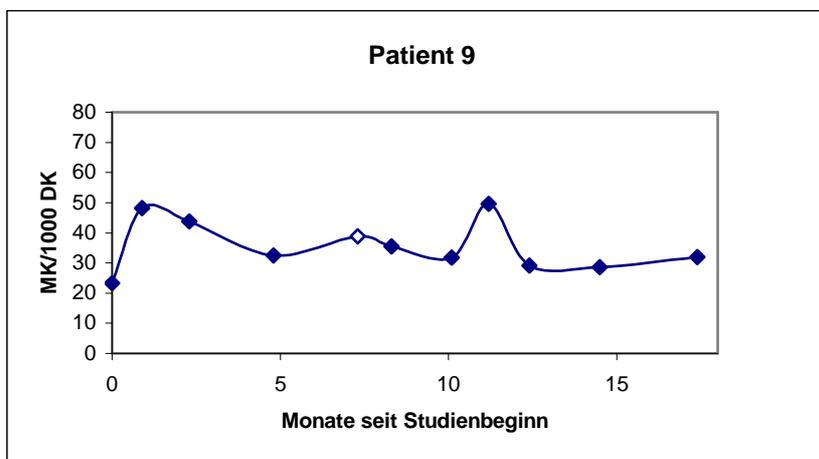


Abbildung 33 : Mikrokernrate vor und nach Dialysebeginn

Nach Dialysebeginn deutete sich ein Abwärtstrend der Mikrokernrate an, der nur durch einen hohen Wert im 11. Studienmonat unterbrochen wurde. (Abb. 33)

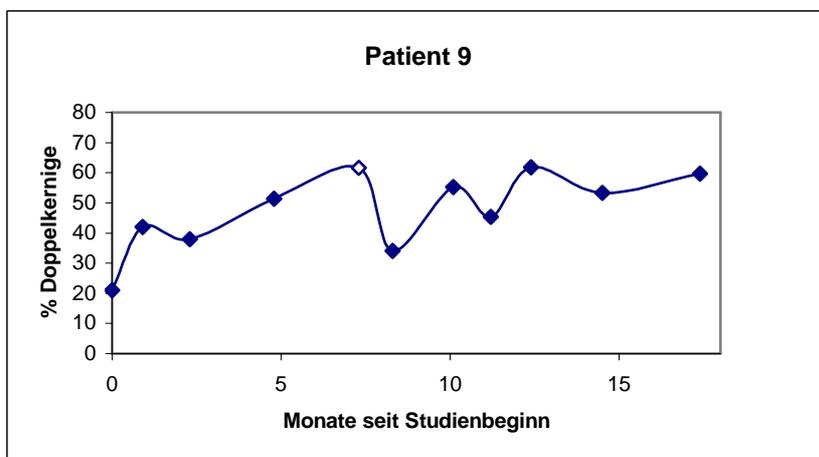


Abbildung 34 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Der Anteil der Doppelkernigen differierte nach Dialysebeginn erheblich, jedoch auf höherem Niveau als zu Beginn der Studie. (Abb. 34)

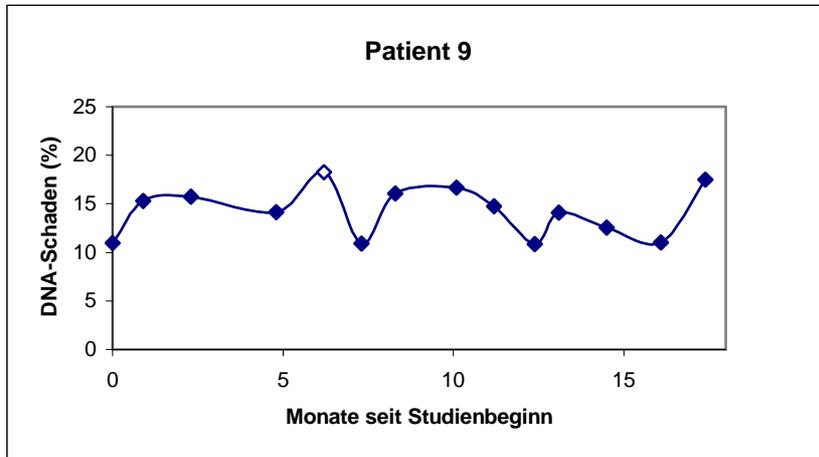


Abbildung 35 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Auch die Höhe des DNA-Schadens war nach Dialysebeginn starken Schwankungen unterworfen. (Abb. 35)

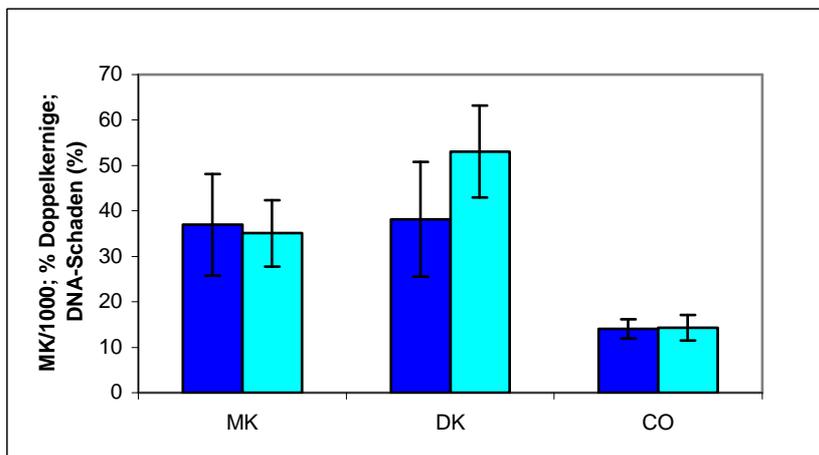


Abbildung 36 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate zeigte leicht erniedrigte Werte, der Anteil der Doppelkernigen vergrößerte sich und die DNA Schädigung stieg minimal an. (Abb. 36)

3.3.3 Patient 10

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Beginn der Dialysebehandlung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

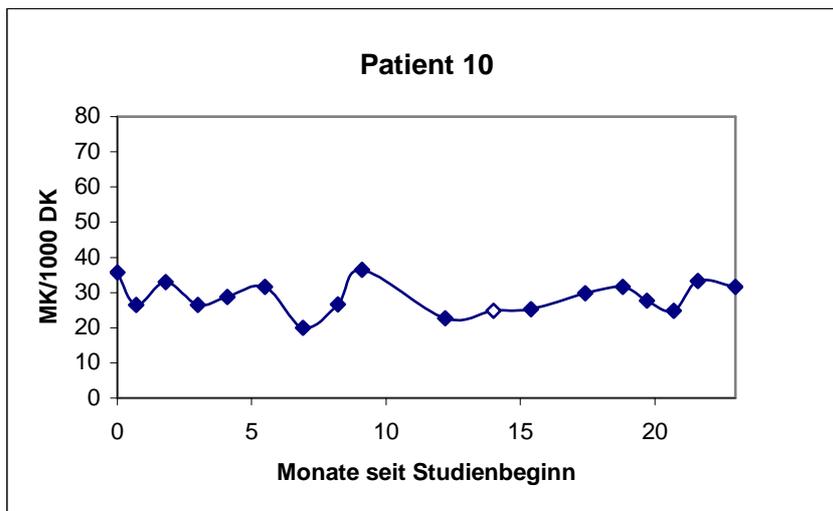


Abbildung 37 : Mikrokernelrate vor und nach Dialysebeginn

Vor Dialysebeginn ergaben sich Schwankungen der Mikrokernelrate, nach Therapiebeginn wurden stabilere Werte auf leicht niedrigerem Niveau erreicht. (Abb. 37)

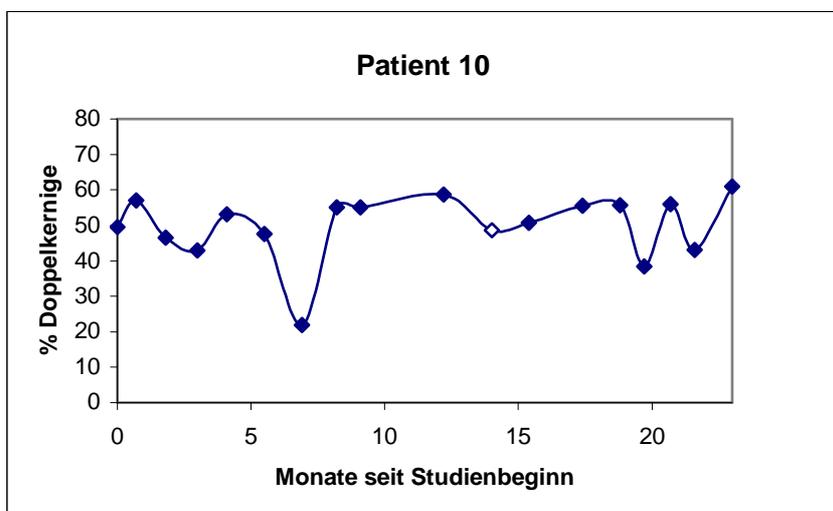


Abbildung 38 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Der Anteil der Doppelkernigen fluktuierte während der Studiendauer erheblich, besonders der im siebten Studienmonat gemessene Wert lag deutlich unter dem Durchschnitt. (Abb. 38)

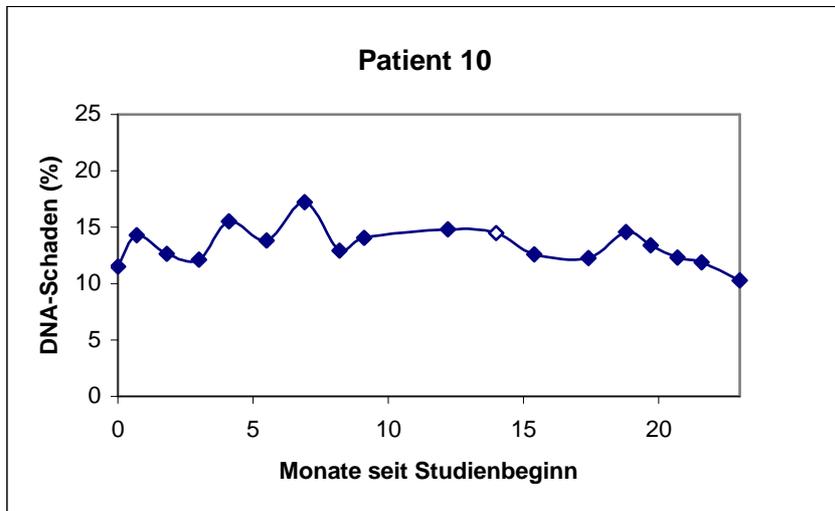


Abbildung 39 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

In der Prädialysephase ergaben sich sehr unterschiedliche Werte der DNA Schädigung. Ab dem 9. Studienmonat stellten sich die Daten homogener dar und lagen etwas niedriger als zu Beginn der Studie. (Abb. 39)

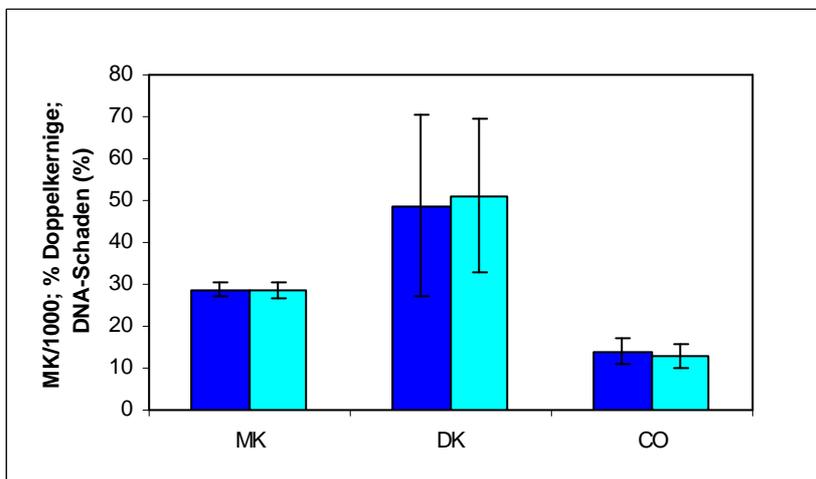


Abbildung 40 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate veränderte sich nicht, der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich geringfügig, die DNA Schädigung lag etwas niedriger. (Abb. 40)

3.3.4 Patient 11

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Beginn der Dialysebehandlung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

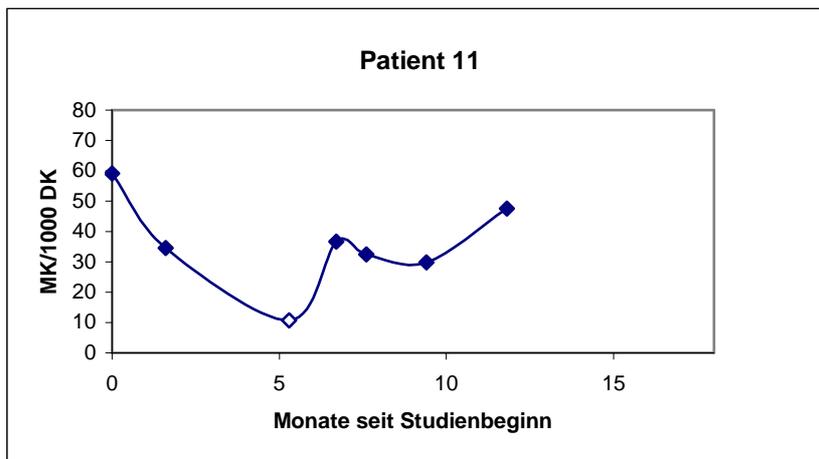


Abbildung 41 : Mikrokernrate vor und nach Dialysebeginn

Bei Patient 11 fiel besonders die niedrige Mikrokernrate direkt nach Dialysebeginn auf, anschließend erhöhte sich die Rate jedoch inkonstant bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. (Abb. 41)

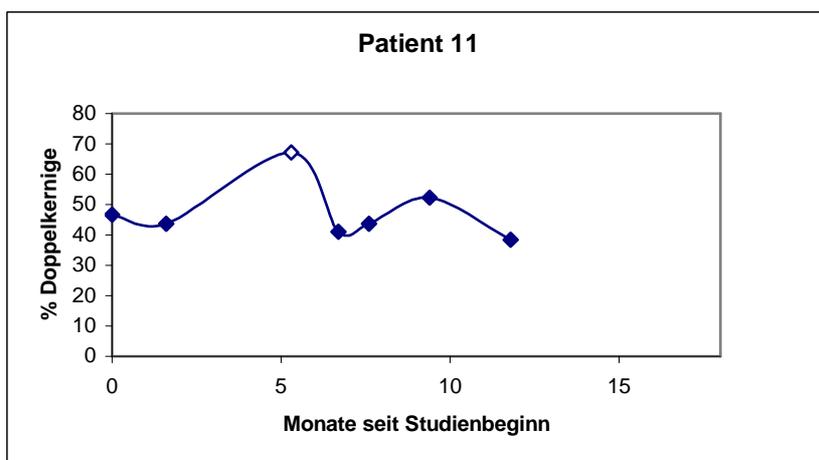


Abbildung 42 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Auch der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich nach Dialysebeginn sprunghaft um bei der nächsten Messung wieder niedrig zu liegen. Im Anschluss daran zeigte sich ein erneuter Anstieg und Abfall bis zum Studienende. (Abb. 42)

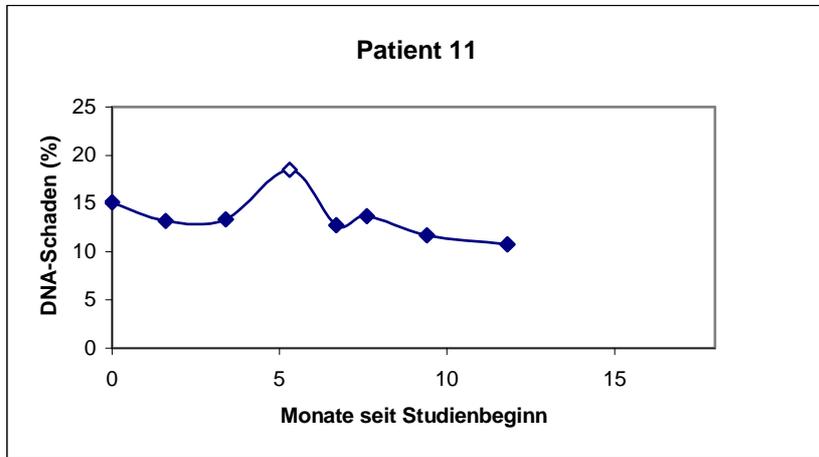


Abbildung 43 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Höhe des DNA-Schadens zeigte ein gegensätzliches Verhalten und stieg bei Dialysebeginn an. Im weiteren Verlauf entwickelten sich dann aber sinkende Werte. (Abb. 43)

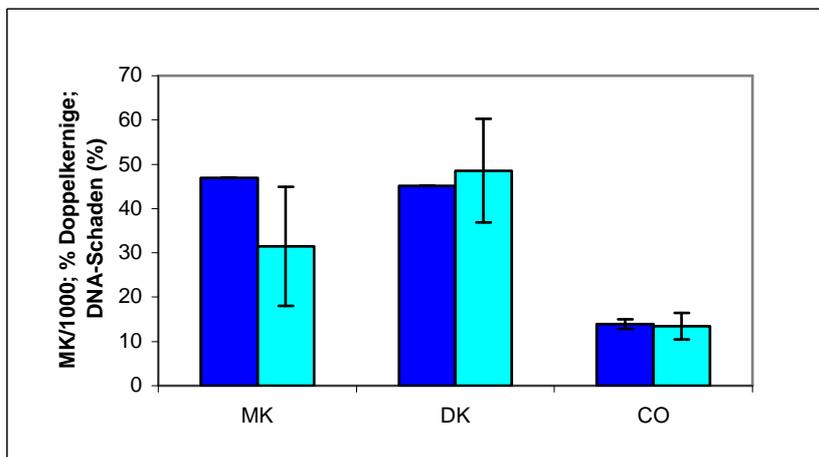


Abbildung 44 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate verkleinerte sich, der Anteil der Doppelkernigen stieg geringgradig an und die DNA Schädigung nahm minimal ab. (Abb. 44)

3.3.5 Patient 12

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Die weiße Raute markiert jeweils den ersten Wert nach Beginn der Dialysebehandlung. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

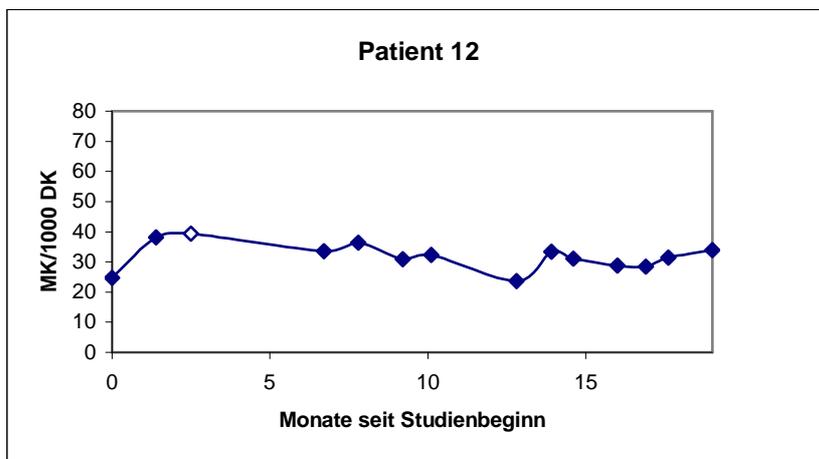


Abbildung 45 : Mikrokernelrate vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernelrate zeigte während der Studiendauer kleinere Veränderungen, die Werte vor und nach Dialysebeginn hatten jedoch ein vergleichbares Niveau. (Abb. 45)

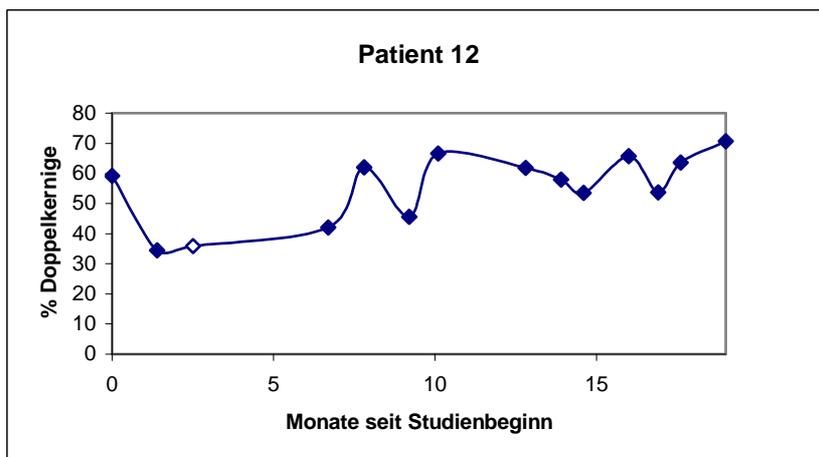


Abbildung 46 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Die Zahl der Doppelkernigen erhöhte sich bis zum Studienende unter deutlichen Schwankungen. (Abb. 46)

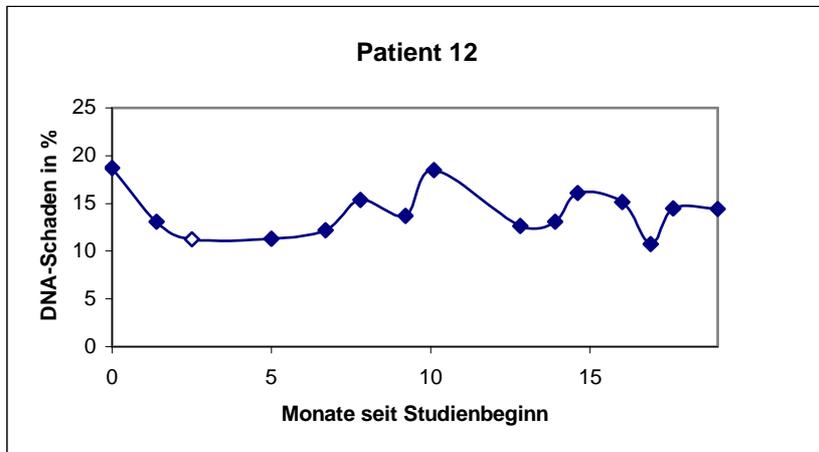


Abbildung 47 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Höhe der DNA Schädigung wechselte nach Dialysebeginn zwischen hohen und niedrigen Werten. (Abb. 47)

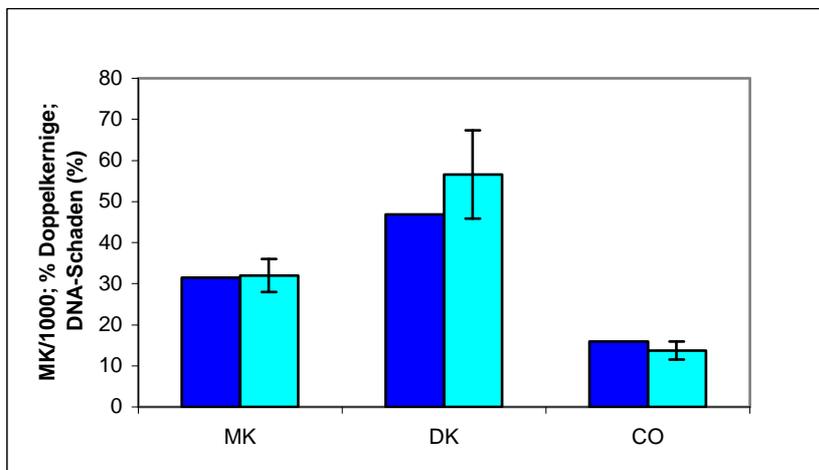


Abbildung 48 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate blieb annähernd konstant, der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich und die DNA Schädigung war etwas geringer. (Abb. 48)

3.3.6 Patient 13

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse in der Prädialysephase dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen. Die Patientin hat auf eigenen Wunsch vor Beginn der Dialyse die Studie verlassen. Die folgenden Diagramme zeigen somit nur den Verlauf der gemessenen Parameter in der Prädialysephase.

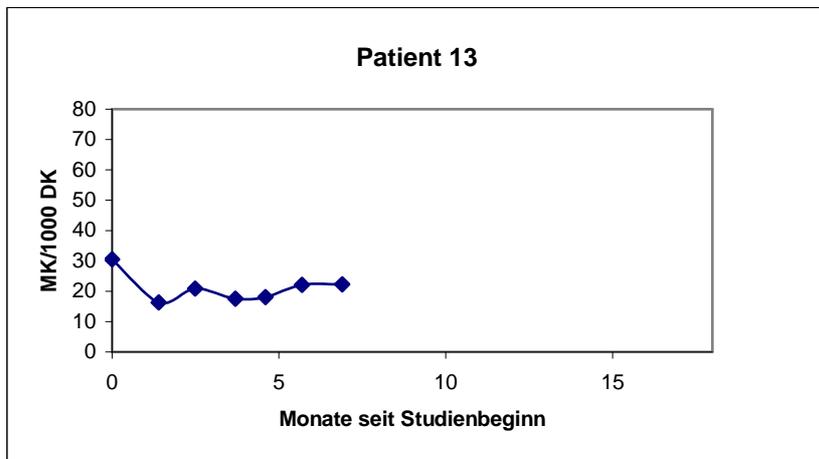


Abbildung 49 : Mikrokernelrate in der Prädialysephase

Abgesehen von einem hohen ersten Messpunkt zeigten die gemessenen Werte einen vergleichsweise homogenen Verlauf. (Abb. 49)

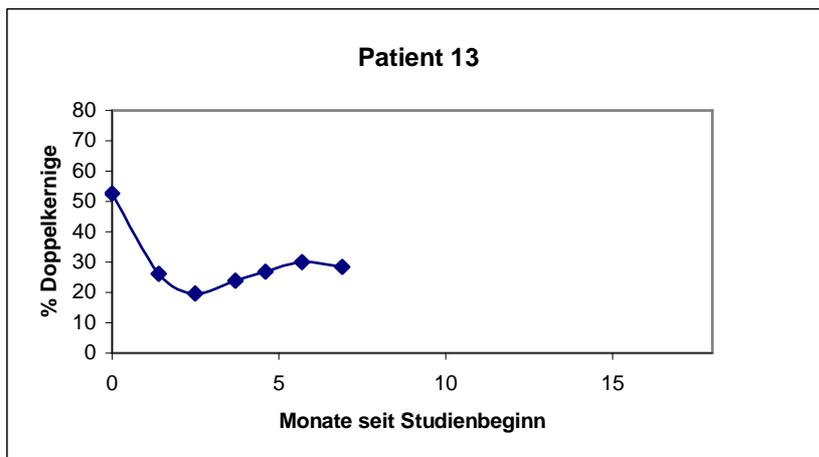


Abbildung 50 : Anteil der Doppelkernigen in der Prädialysephase

Der Anteil der Doppelkernigen lag zu Beginn der Studie hoch, sank dann rapide ab, und zeigte einen relativ stabilen Verlauf auf diesem Niveau. (Abb. 50)

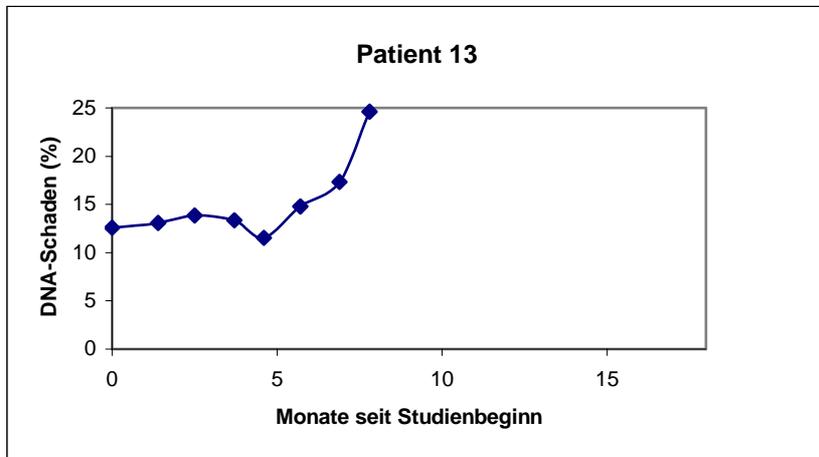


Abbildung 51 : Höhe des DNA-Schadens in der Präodialysephase

Der prozentuale DNA-Schaden stieg ab dem 5. Studienmonat steil an. (Abb. 51)

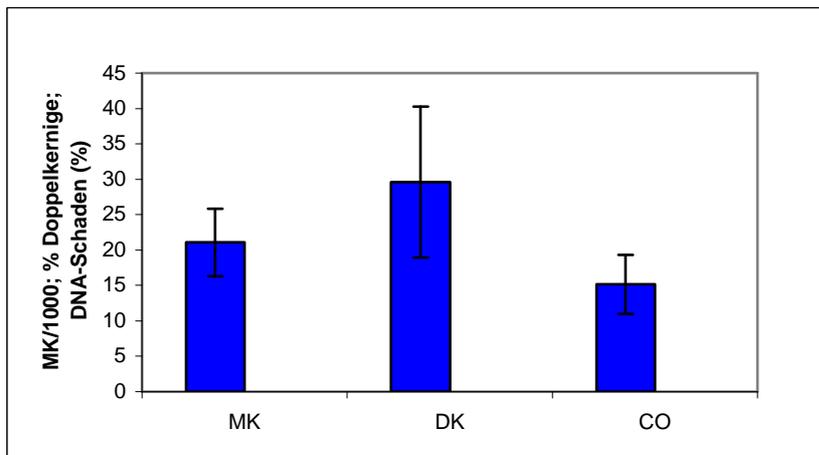


Abbildung 52 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens in der Präodialysephase

3.3.7 Patient 14

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet Assays. Da sich die Niereninsuffizienz der Patientin während der Dauer dieser Studie konstant zeigte, war ein Dialysebeginn medizinisch nicht indiziert. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse in der Prädialysephase dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen. Die folgenden Diagramme enthalten daher nur den Verlauf der gemessenen Parameter in der Prädialysephase.

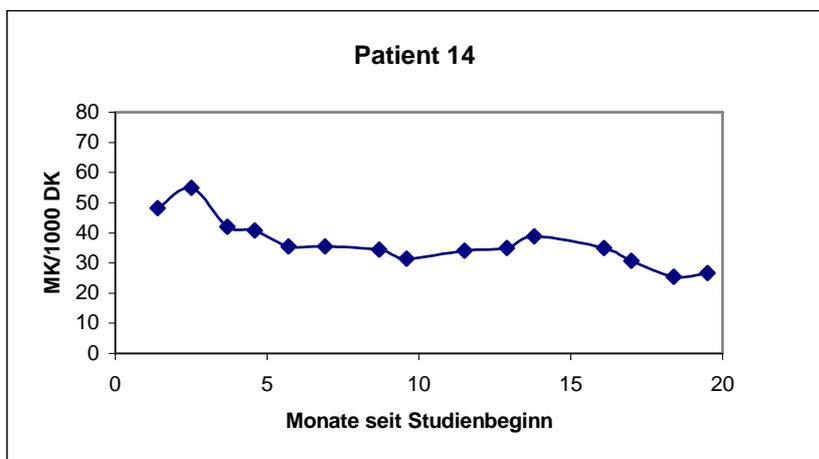


Abbildung 53 : Mikrokernrate in der Prädialysephase

Die Rate der Mikrokerne zeigte einen deszendierenden Verlauf während der Studie.
(Abb. 53)

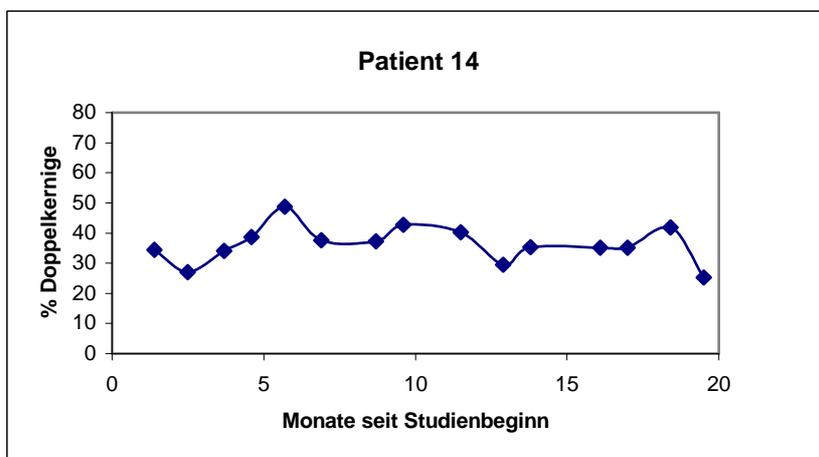


Abbildung 54 : Anteil der Doppelkernigen in der Prädialysephase

Der Anteil der Doppelkernigen war zum Teil deutlichen Schwankungen unterworfen.
(Abb. 54)

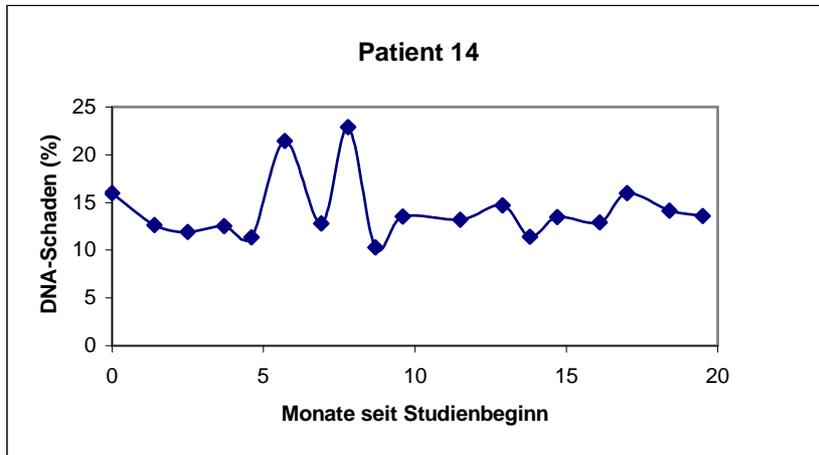


Abbildung 55 : Höhe des DNA-Schadens in der Prädialysephase

Bei der Messung der DNA Schädigung ergaben sich zwei massiv erhöhte Werte im 6. und 8. Studienmonat. Die übrigen Messpunkte pendelten auf vergleichbarem Niveau. (Abb. 55)

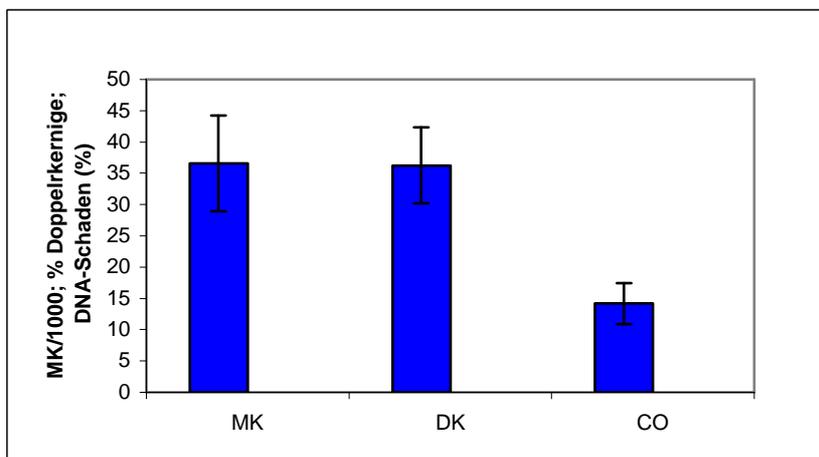


Abbildung 56 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens in der Prädialysephase

3.3.8 Patient 15

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen. Der Patient ist im 12. Studienmonat verstorben.

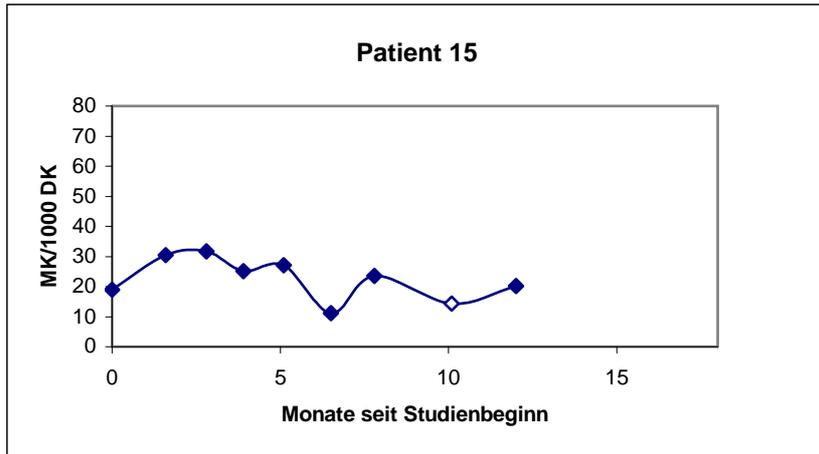


Abbildung 57 : Mikrokernrate vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate zeigte vor Dialyse einen wechselnden Verlauf und sank nach Dialysebeginn ab. (Abb. 57)

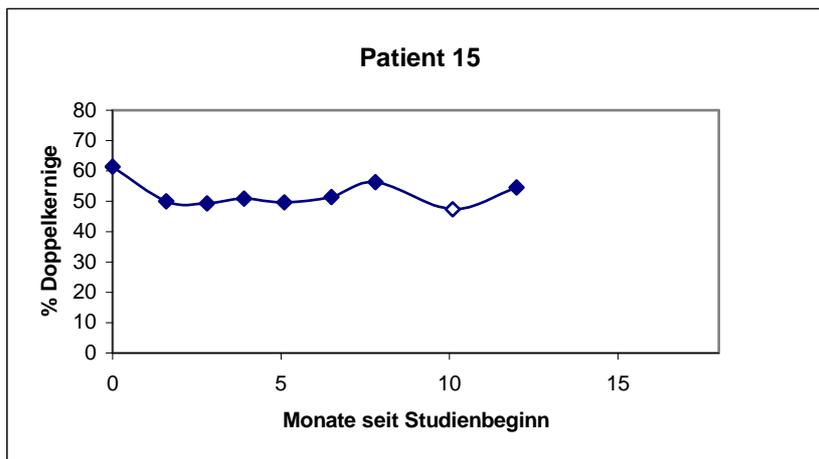


Abbildung 58 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Der Anteil der Doppelkernigen lag bei geringfügig differierenden Werten auf hohem Niveau. (Abb. 58)

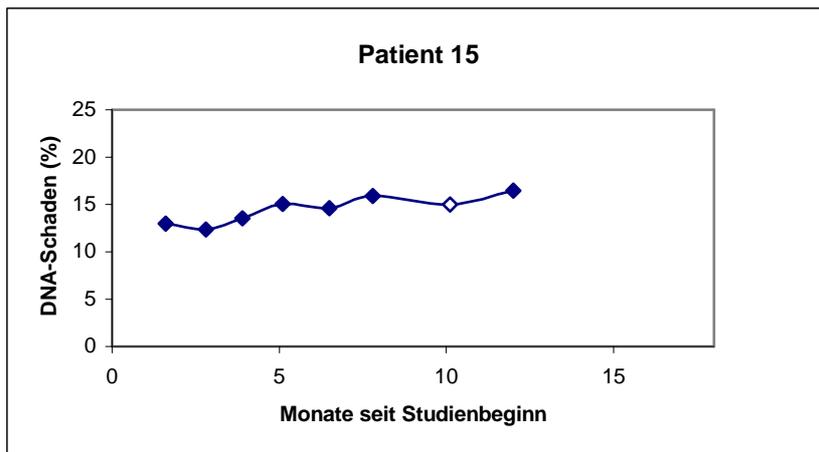


Abbildung 59 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die DNA Schädigung stieg während der Studie langsam an. (Abb. 59)

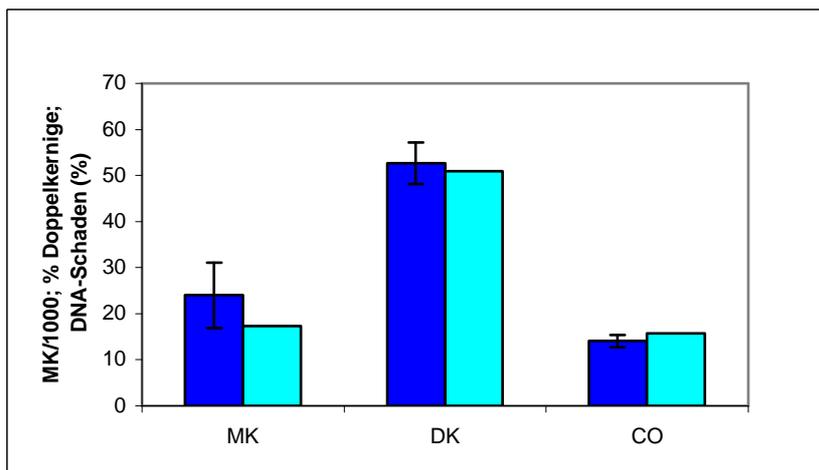


Abbildung 60 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate und der Anteil der Doppelkernigen sanken ab, die DNA Schädigung stieg leicht an. (Abb. 60)

3.3.9 Patient 16

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

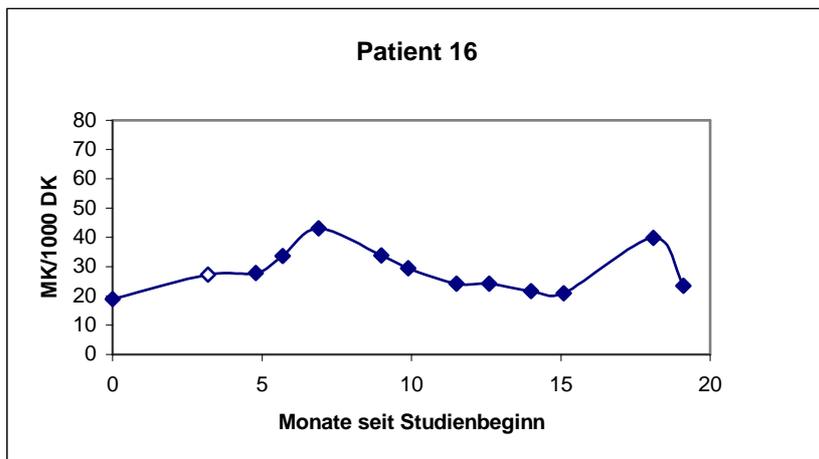


Abbildung 61 : Mikrokernelrate vor und nach Dialysebeginn

Nach Dialysebeginn wurden bis zur 5. Messung ansteigende Mikrokernelraten ermittelt, anschließend sanken die Werte bis zum 15. Studienmonat. Der vorletzte Wert spiegelt einen erneuten Anstieg wider. (Abb. 61)

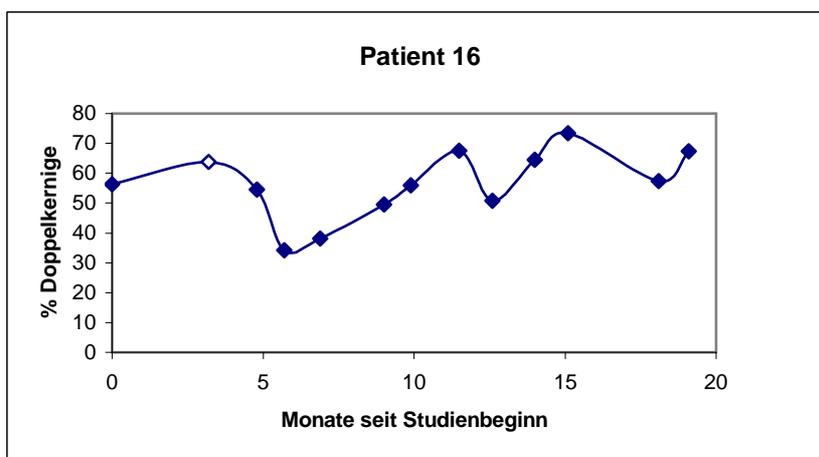


Abbildung 62 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Der Anteil der Doppelkernigen pendelte nach Dialysebeginn zwischen hohen und niedrigen Werten. (Abb. 62)

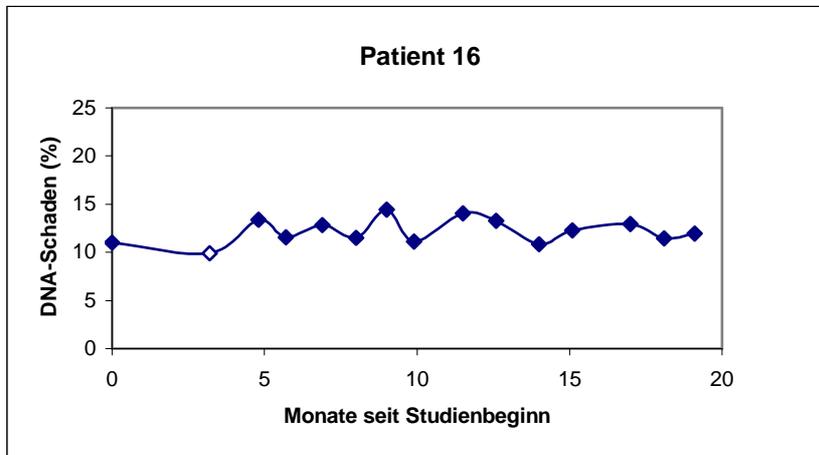


Abbildung 63 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Höhe des DNA-Schadens änderte sich nach Dialysebeginn von Wert zu Wert und zeigte ab dem 14.Studienmonat einen annähernd gleichbleibenden Verlauf. (Abb. 63)

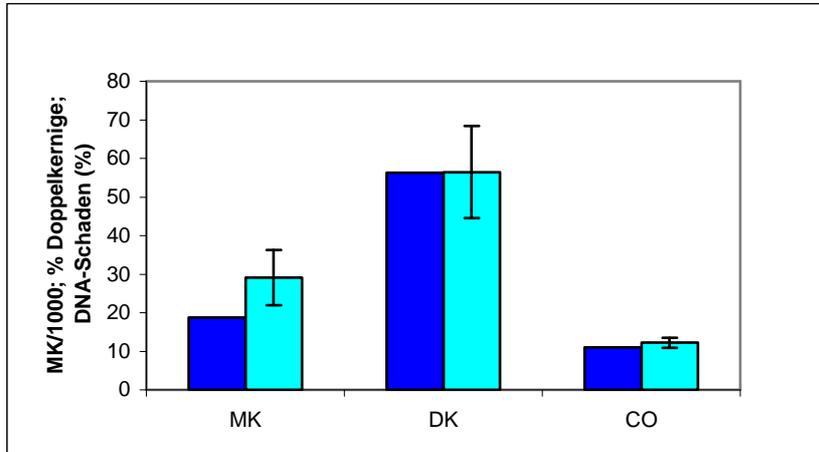


Abbildung 64 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernrate stieg deutlich die DNA Schädigung geringfügig an, der Anteil der Doppelkernigen veränderte sich nicht. (Abb. 64)

3.3.10 Patient 17

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Das Säulendiagramm stellt die Mittelwerte der Ergebnisse vor und nach Dialysebeginn dar. Die Standardabweichung wurde berechnet, wenn mindestens 3 Messpunkte vorlagen.

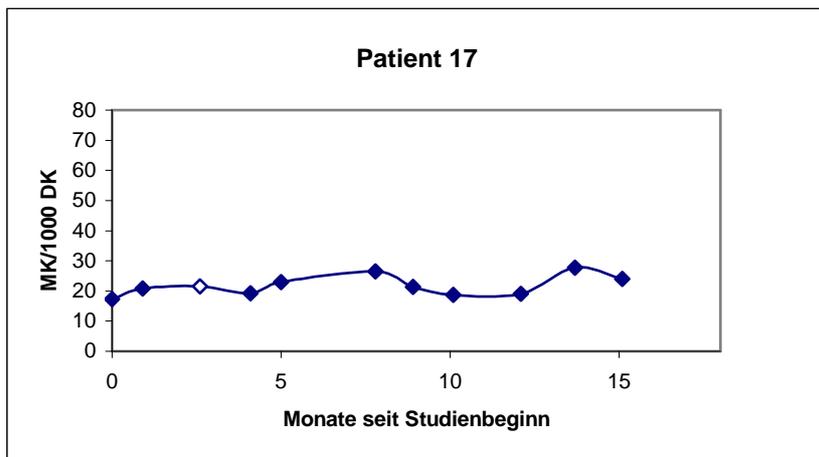


Abbildung 65 : Mikrokernrate vor und nach Dialysebeginn

Der Patient 17 hatte während der Studiendauer nur leicht differierende Mikrokernraten, die jedoch nach Dialysebeginn leicht anstiegen. (Abb. 65)

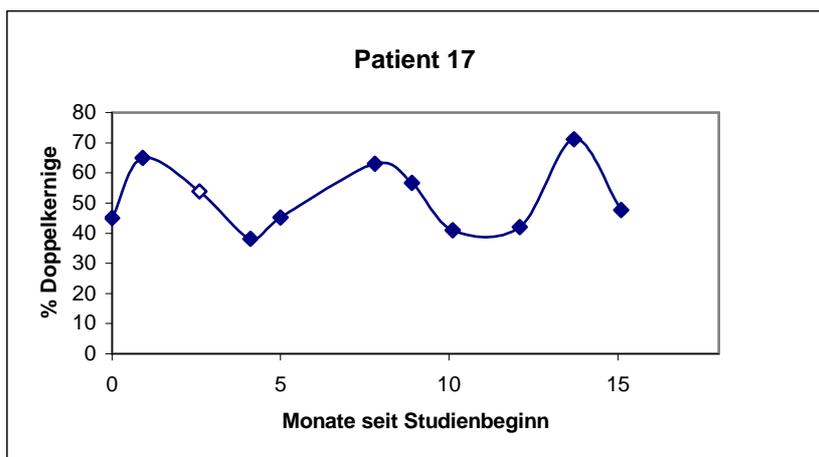


Abbildung 66 : Anteil der Doppelkernigen vor und nach Dialysebeginn

Die Zahl der Doppelkernigen schwankte sowohl vor als auch nach Dialysebeginn. (Abb. 66)

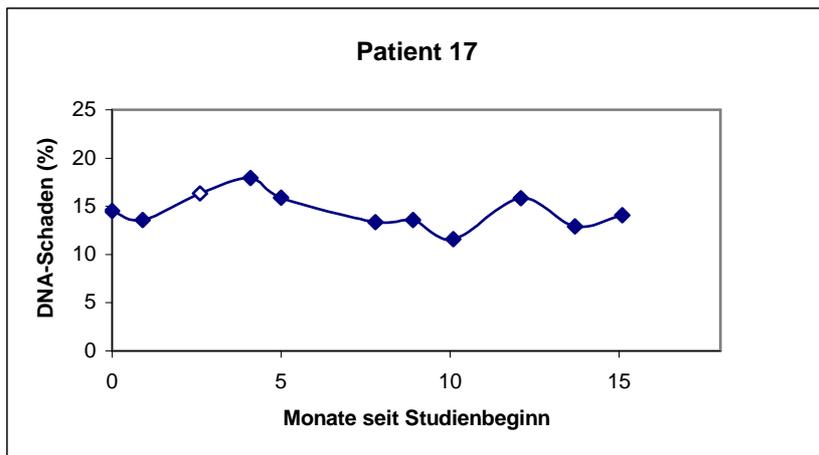


Abbildung 67 : Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Der gemessene DNA-Schaden stieg nach Dialysebeginn, fiel anschließend auf Werte unter das Ausgangsniveau um gegen Ende der Studie wiederum anzusteigen. (Abb. 67)

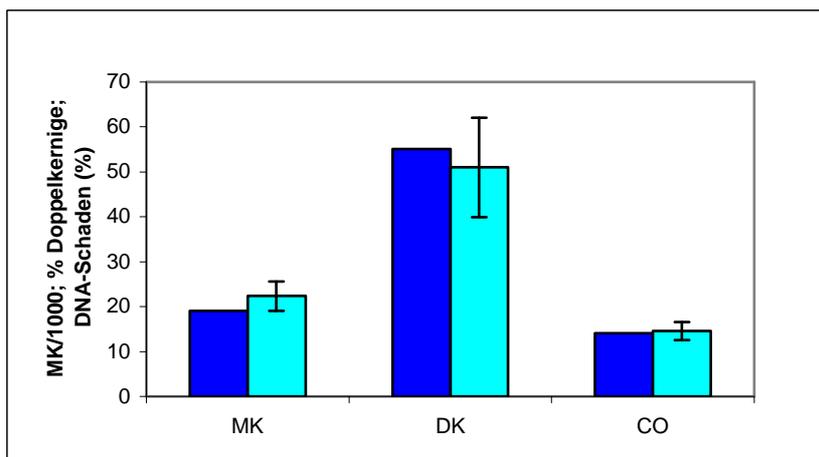


Abbildung 68 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn

Die Mikrokernelrate und die DNA Schädigung lagen etwas höher, der Anteil der Doppelkernigen verminderte sich. (Abb. 68)

3.4.0 Zeitverlauf der DNA-Schäden der Kontrollpersonen

Einzelergebnisse der Kontrollpersonen

3.4.1 Kontrollperson 1

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

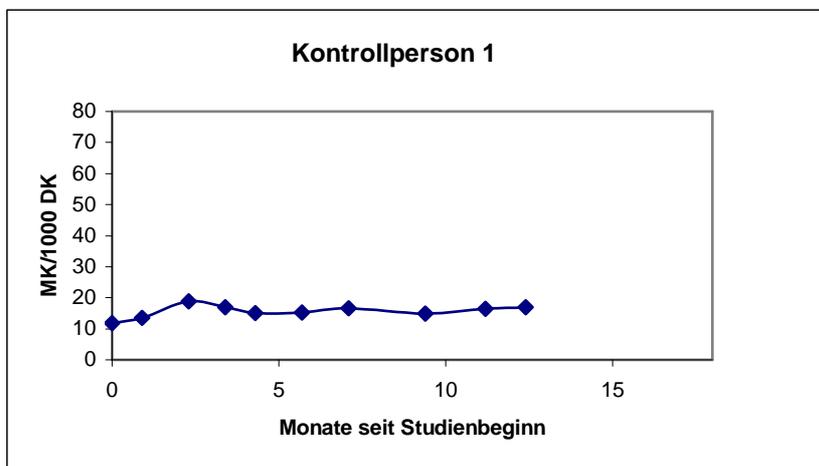


Abbildung 69 : Mikrokernrate im Verlauf der Studie

Die Mikrokernrate stieg bis zum 3. Messpunkt geringfügig an, und stabilisierte sich ab dem 5. Studienmonat. (Abb. 69)

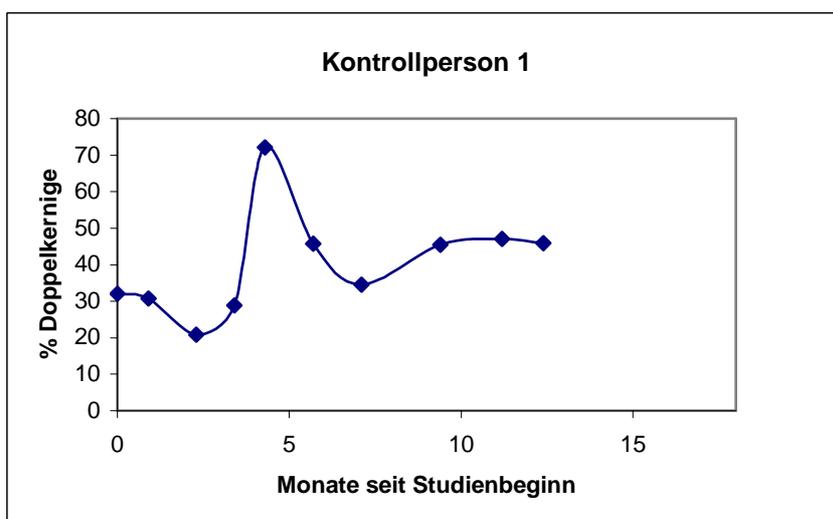


Abbildung 70 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen war bis zum 5. Studienmonat stark wechselhaft, anschließend zeigte er sich konstanter. (Abb. 70)

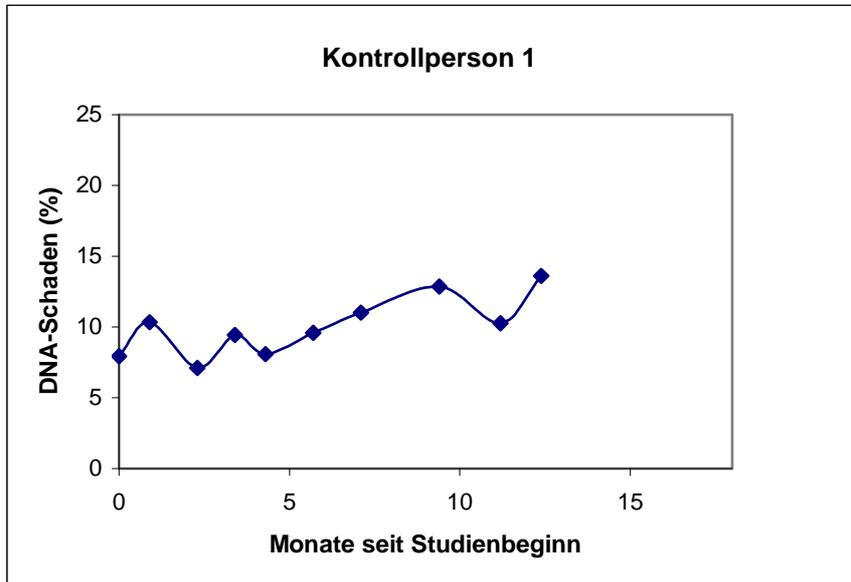


Abbildung 71 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Die Höhe des DNA-Schadens stieg bis zum Ende der Studie leicht an. (Abb. 71)

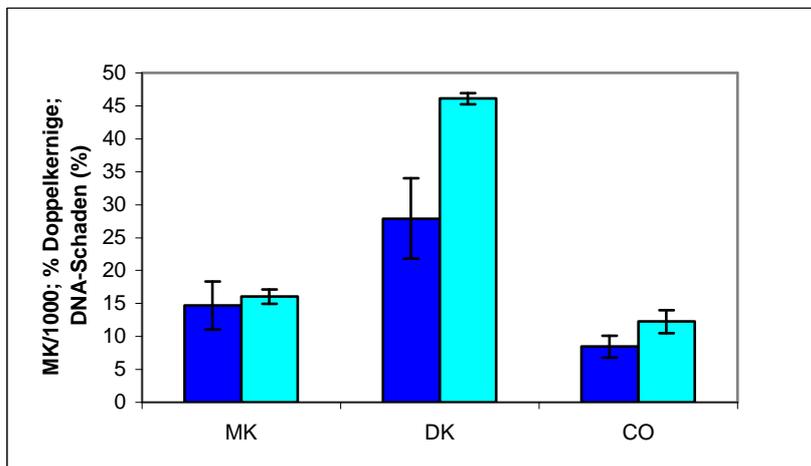


Abbildung 72 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate war leicht die DNA Schädigung mäßig erhöht, der Anteil der Doppelkernigen stieg stark an. (Abb. 72)

3.4.2 Kontrollperson 2

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

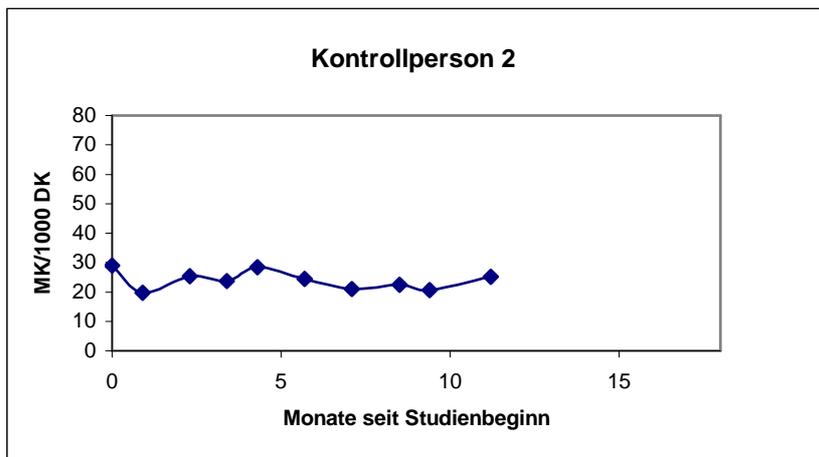


Abbildung 73 : Mikrokernelrate im Verlauf der Studie

Die Höhe der Mikrokernelrate verminderte sich während der Studie geringgradig. (Abb. 73)

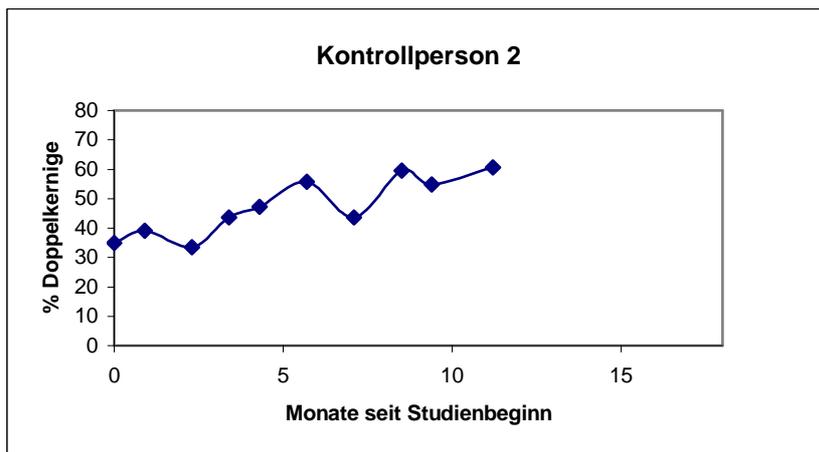


Abbildung 74 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen zeigte einen leicht schwankenden Aufwärtstrend. (Abb. 74)

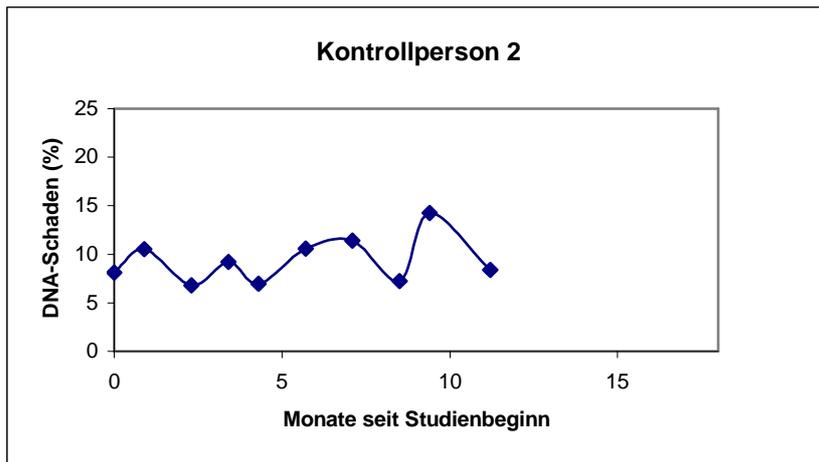


Abbildung 75 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Die Höhe des DNA-Schadens war während des Beobachtungszeitraums größeren Schwankungen unterworfen. (Abb. 75)

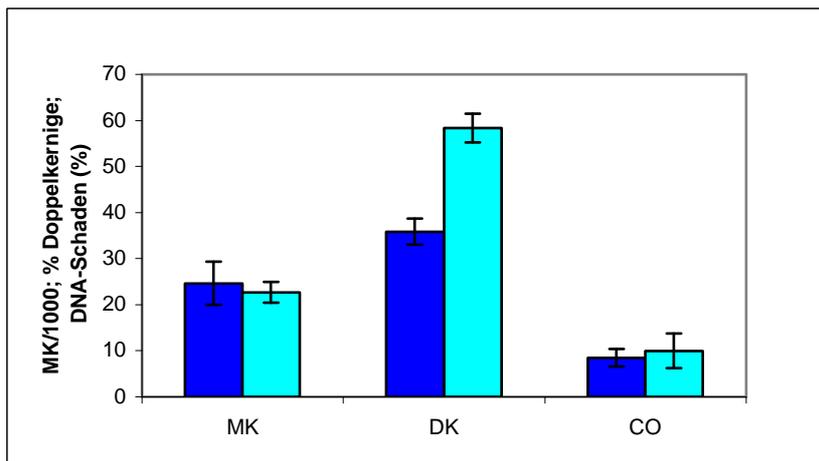


Abbildung 76 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate verringerte sich leicht, der Anteil der Doppelkernigen und die DNA Schädigung stiegen deutlich beziehungsweise leicht an. (Abb.76)

3.4.3 Kontrollperson 3

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

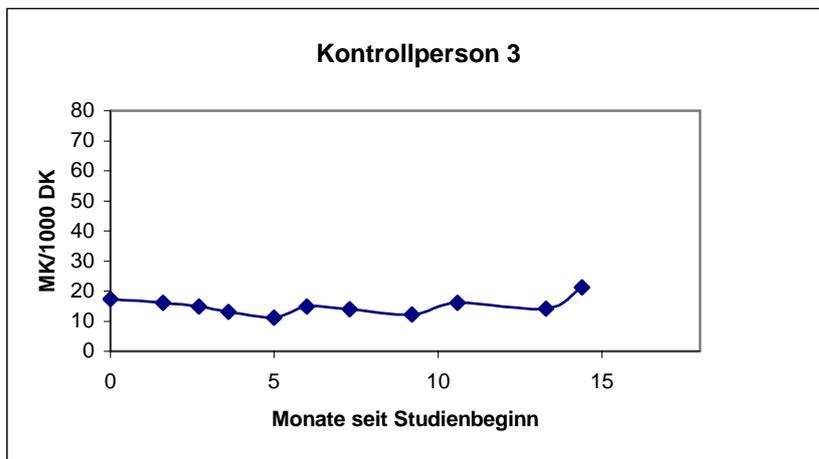


Abbildung 77 : Mikrokernelrate im Verlauf der Studie

Bei Kontrollperson 3 ergaben sich nahezu gleichbleibende Mikrokernelraten. (Abb. 77)

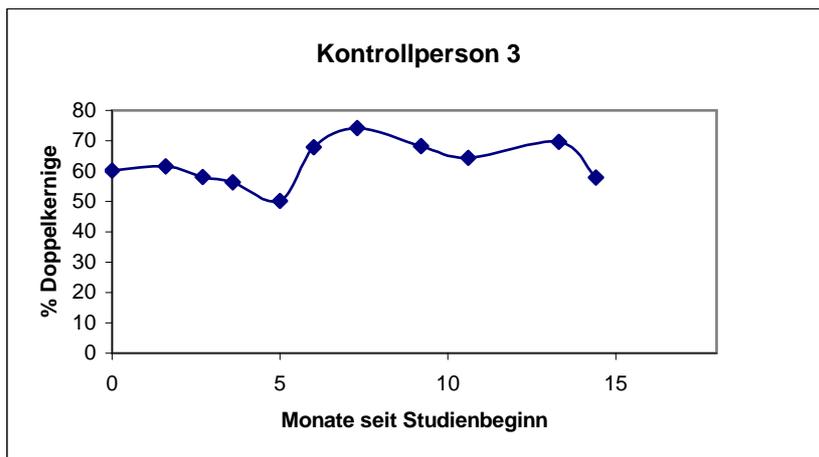


Abbildung 78 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich ab dem 5. Studienmonat, anschließend ergaben sich geringgradig unterschiedliche Werte auf höherem Niveau. Der letzte Messpunkt lag wiederum deutlich niedriger. (Abb. 78)

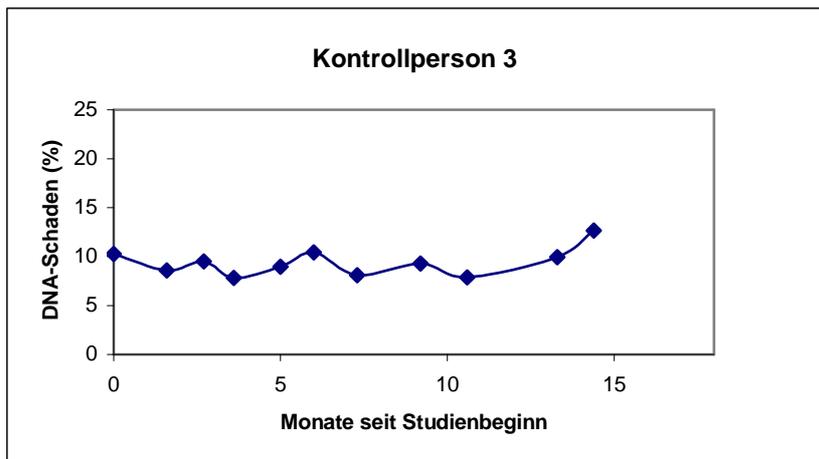


Abbildung 79 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Die Höhe des DNA-Schadens pendelte während der Studie um niedrige Werte, wobei der letzte Wert erkennbar höher lag als alle übrigen. (Abb. 79)

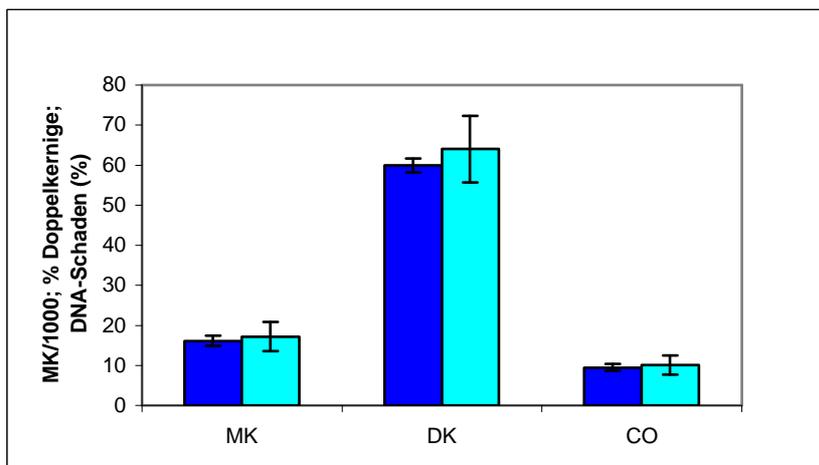


Abbildung 80 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate und die DNA Schädigung zeigten eine schwache Erhöhung, die Doppelkernigen stiegen klar erkennbar an. (Abb. 80)

3.4.4 Kontrollperson 4

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

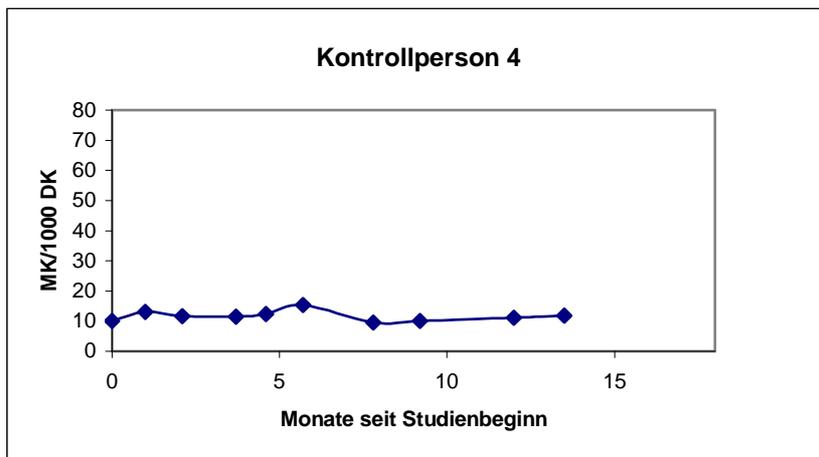


Abbildung 81 : Mikrokernelrate im Verlauf der Studie

Kontrollperson 4 hatte konstant niedrige Mikrokernelraten. (Abb. 81)

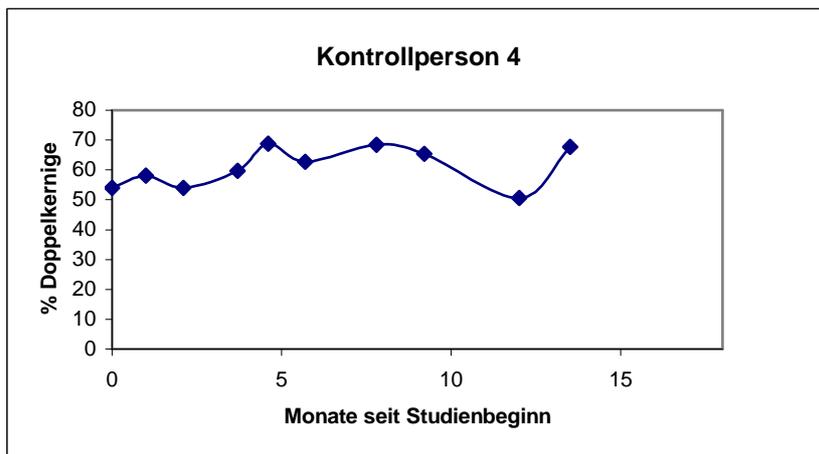


Abbildung 82 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Mit Ausnahme des vorletzten Messpunktes vergrößerte sich der Anteil der Doppelkernigen während des Studienzeitraums. (Abb. 82)

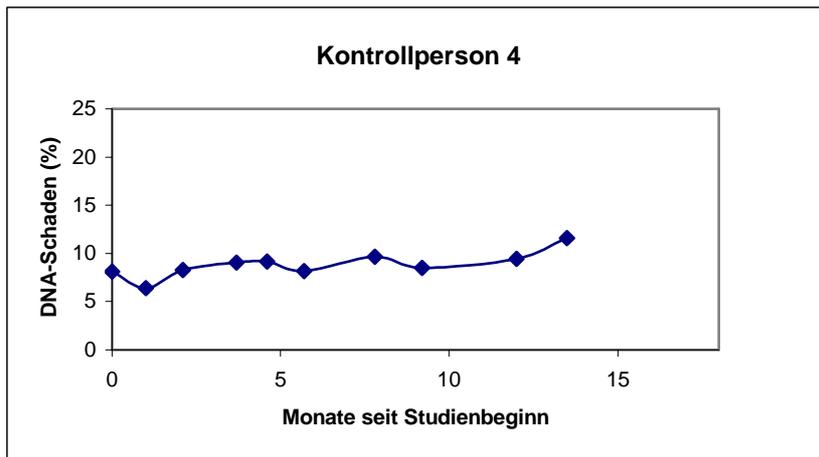


Abbildung 83 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Die Höhe der DNA Schädigung ergab, abgesehen vom 2. und letzten Messpunkt, einen ausgeglichenen Verlauf. (Abb. 83)

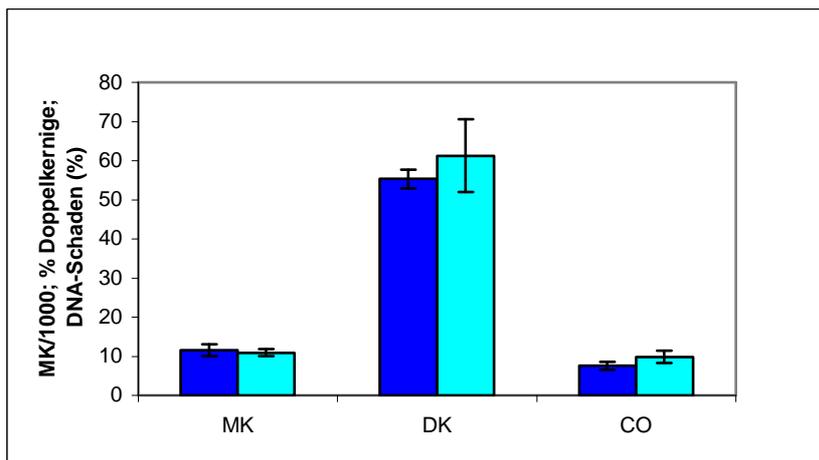


Abbildung 84 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate blieb nahezu unverändert, der Anteil der Doppelkernigen stieg prägnant an und die DNA Schädigung vergrößerte sich ebenfalls, jedoch nur geringfügig. (Abb. 84)

3.4.5 Kontrollperson 5

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

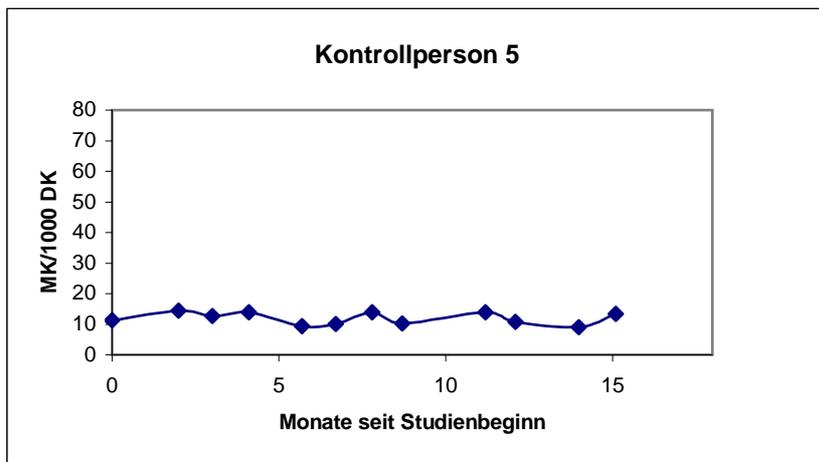


Abbildung 85 : Mikrokernrate im Verlauf der Studie

Die Mikrokernrate verhielt sich im Beobachtungszeitraum annähernd konstant. (Abb. 85)

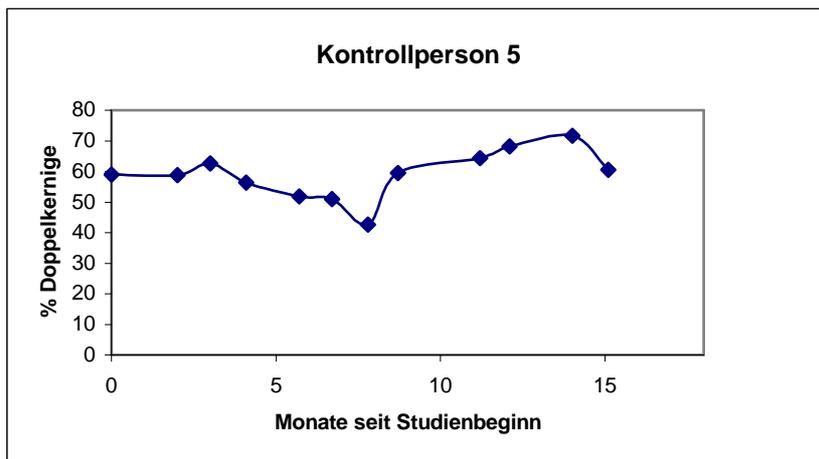


Abbildung 86 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Zwischen dem 3. und dem 8. Studienmonat erniedrigte sich der Anteil der Doppelkernigen, anschließend zeigte die Kurve einen ansteigenden Verlauf. Der letzte Messpunkt ergab Werte wie zu Beginn der Studie. (Abb. 86)

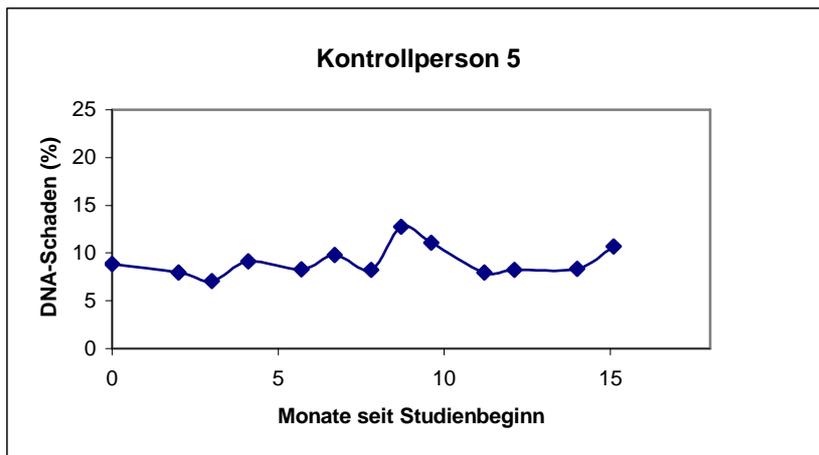


Abbildung 87 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Im 8. und 9. Studienmonat wurden erhöhte Werte der DNA Schädigung ermittelt, die übrigen Messpunkte zeigten einen ausgeglichenen Verlauf. (Abb. 87)

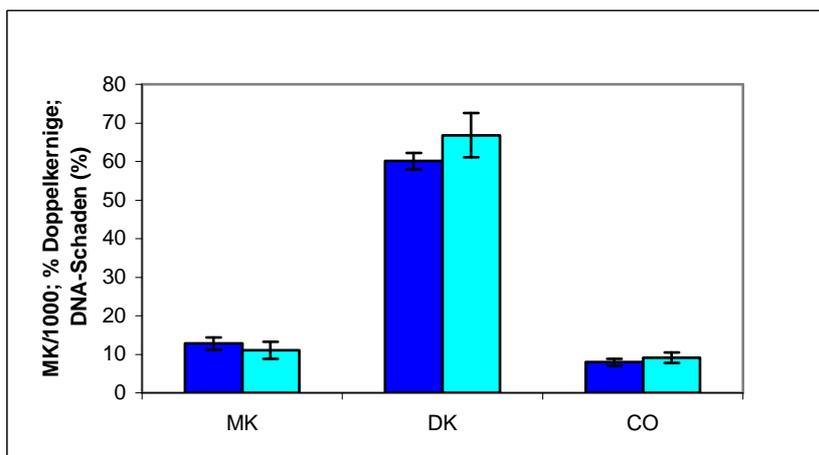


Abbildung 88 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate verminderte sich etwas, der Anteil der Doppelkernigen stieg gut erkennbar an und die DNA Schädigung erhöhte sich ebenfalls leichtgradig. (Abb. 88)

3.4.6 Kontrollperson 6

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

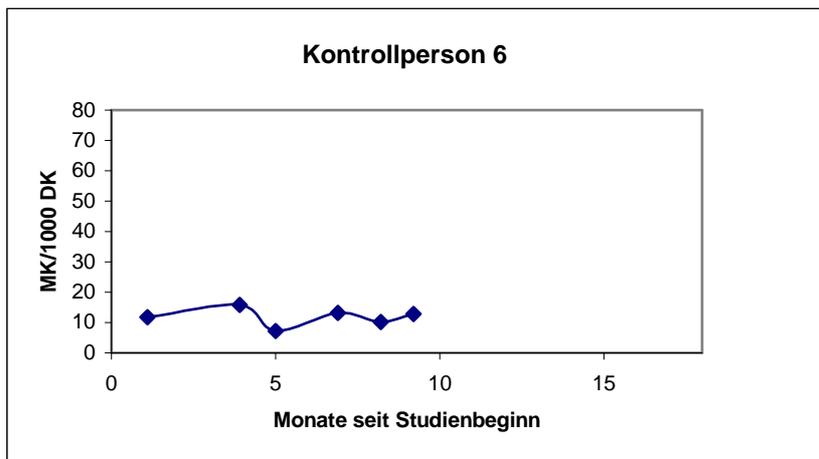


Abbildung 89 : Mikrokernrate im Verlauf der Studie

Die Mikrokernrate schwankte geringfügig um niedrige Werte. (Abb. 89)

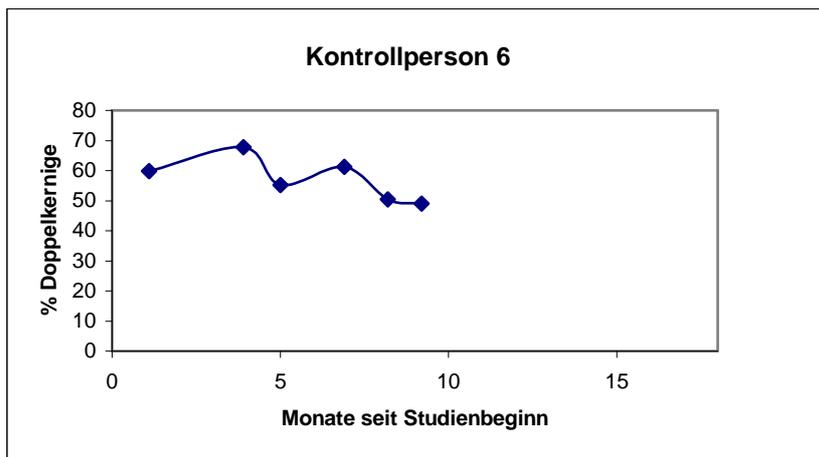


Abbildung 90 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen erfuhr im Studienzeitraum einen erkennbaren Abwärtstrend. (Abb. 90)

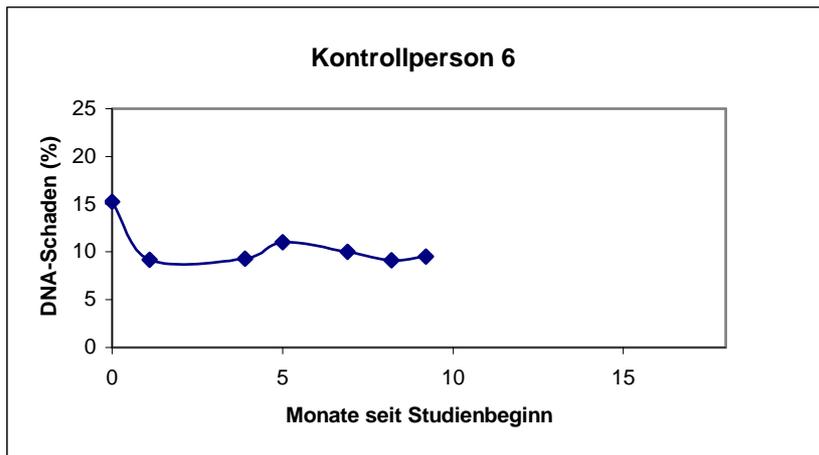


Abbildung 91 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Die erste Messung erbrachte einen vergleichsweise hohen Wert, im weiteren Verlauf lag die DNA Schädigung gleichbleibend deutlich darunter. (Abb. 91)

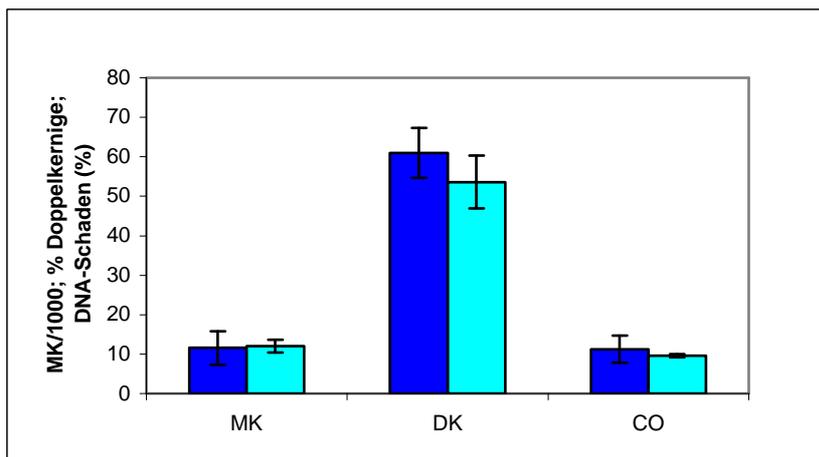


Abbildung 92 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate blieb unverändert, der Anteil der Doppelkernigen sank deutlich, die DNA Schädigung leicht ab. (Abb. 92)

3.4.7 Kontrollperson 7

Die folgenden 3 Diagramme zeigen die gemessenen Werte des Mikrokerntests, den Anteil der doppelkernigen Zellen sowie den prozentualen DNA-Schaden, ermittelt mit Hilfe des Comet-Assays. Bei den Kontrollpersonen stellt das Säulendiagramm die Mittelwerte der ersten 3 sowie der letzten 3 Ergebnisse dar. Die Standardabweichung wurde für diese Messpunkte berechnet.

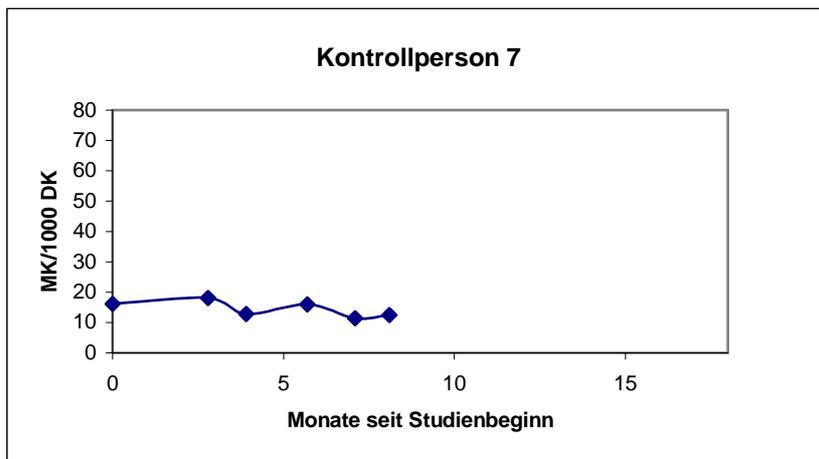


Abbildung 93 : Mikrokernelrate im Verlauf der Studie

Während der Studiendauer tendierte die Mikrokernelrate zu niedrigeren Werten. (Abb. 93)

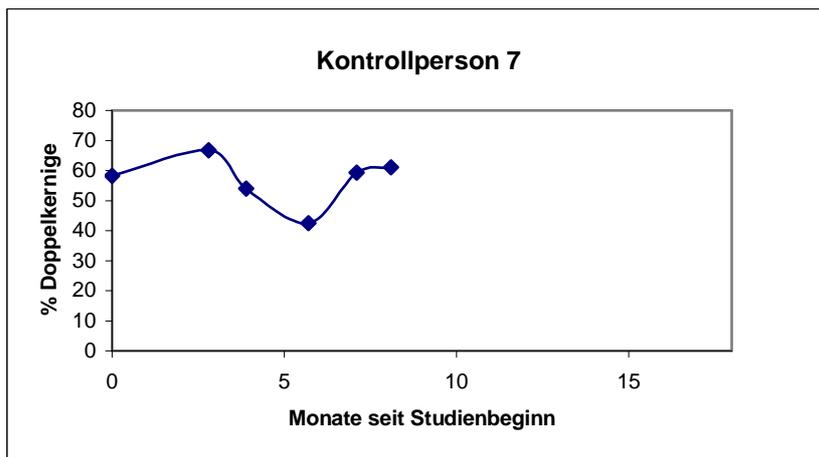


Abbildung 94 : Anteil der Doppelkernigen im Verlauf der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen reduzierte sich um den 5. Studienmonat, vorher und nachher lagen die Werte deutlich höher. (Abb. 94)

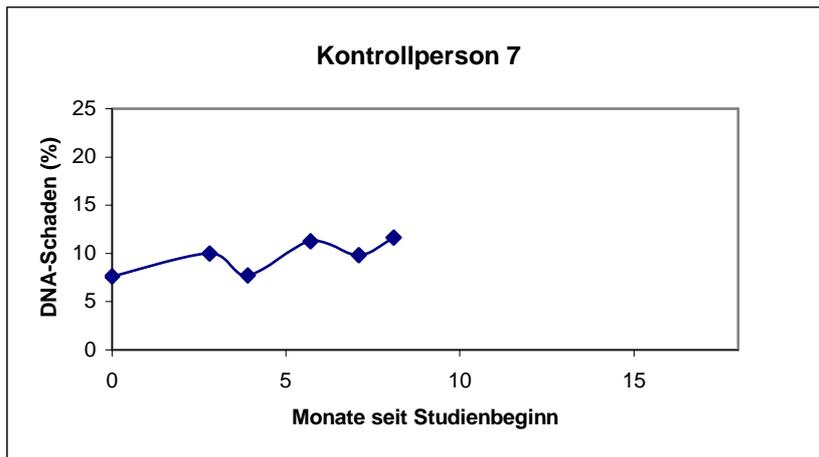


Abbildung 95 : Höhe des DNA-Schadens im Verlauf der Studie

Der DNA-Schaden nahm unter Schwankungen leicht zu. (Abb. 95)

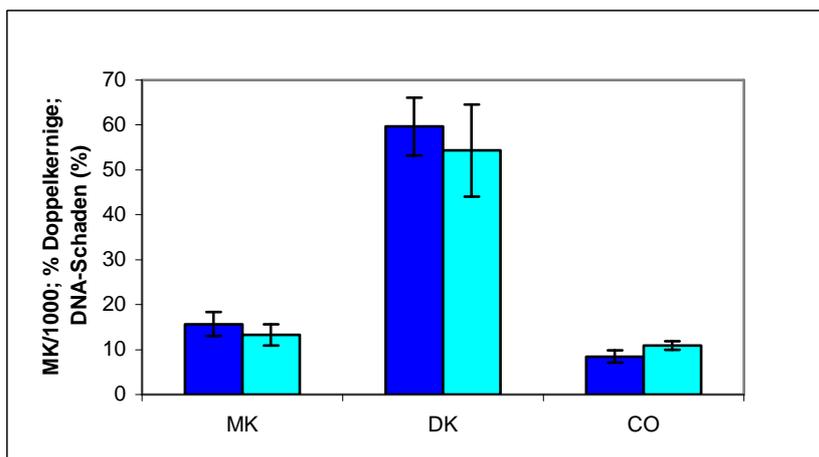


Abbildung 96 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate und der Anteil der Doppelkernigen tendierten zu niedrigeren Werten, die DNA Schädigung stieg geringgradig an. (Abb. 96)

3.5.0 Zusammenfassende Auswertung

3.5.1 Dialysepatienten

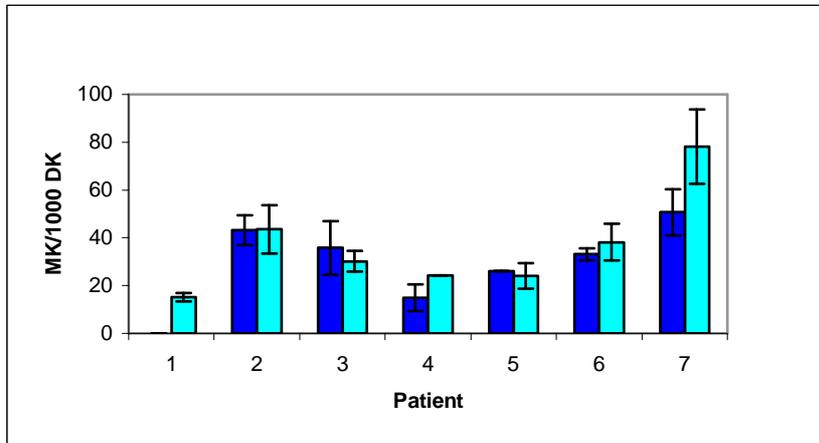


Abbildung 97 : Mittelwerte des Mikrokerntests der Dialysepatienten vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Im direkten Vergleich zeigten sich sehr unterschiedliche Ausgangswerte der Mikrokernelrate in der Gruppe der Dialysepatienten. Bei den Patienten 2, 4, 6 und 7 stieg die Mikrokernelrate im Studienverlauf an. Bei den Patienten 3 und 5 verminderten sich die Werte der Mikrokernelrate. (Abb. 97)

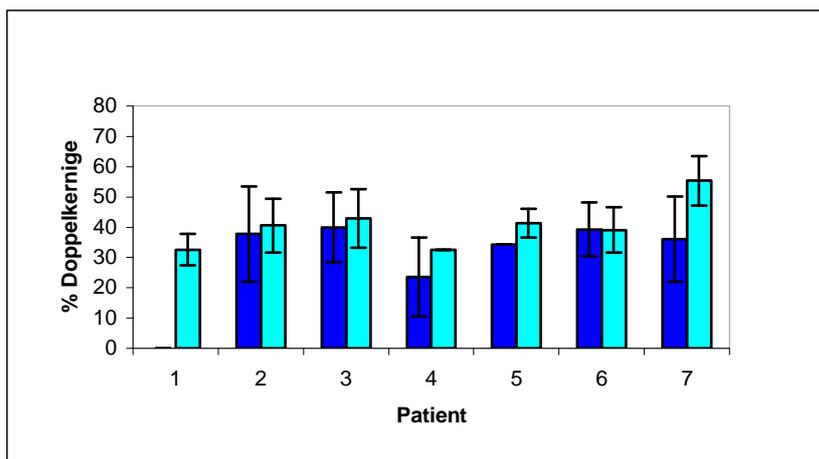


Abbildung 98 : Mittelwerte des Anteils der Doppelkernigen der Dialysepatienten vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF

Der Anteil der Doppelkernigen lag, abgesehen von Patient 4, bei allen Dialysepatienten vor Therapieumstellung auf vergleichbarem Niveau. Nach Beginn der

Hämodiafiltrationsbehandlung erhöhten sich die Werte bei allen, außer bei Patient 6, der nahezu gleichbleibende Werte präsentierte. (Abb. 98)

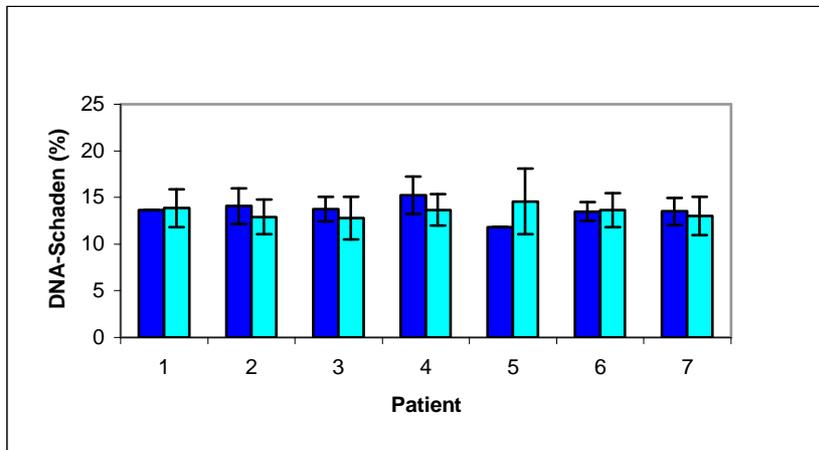


Abbildung 99 : Mittelwerte der Höhe des DNA-Schadens der Dialysepatienten vor und nach Therapieumstellung

Die Höhe des DNA-Schadens vor Hämodiafiltrationsbeginn zeigte bei den Patienten 1,2,3,6 und 7 ähnliche Werte, nach Therapieumstellung sank die DNA Schädigung bei den Patienten 2,3,4 und 7. Die Patienten 1 und 5 erlitten eine höhere Schädigung, Patient 6 hatte vor und nach Therapieumstellung fast identische Werte. (Abb. 99)

3.5.2 Prädialysepatienten

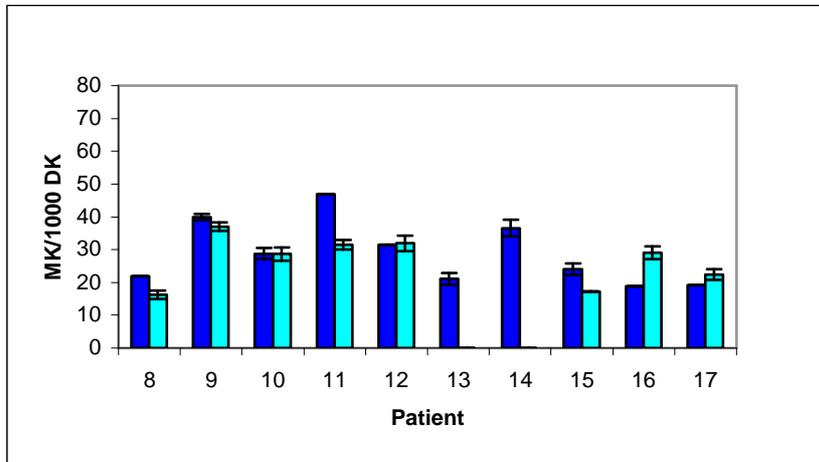


Abbildung 100 : Mittelwerte der Mikrokernrate der Prädialysepatienten vor und nach Dialysebeginn

Die Gruppe der Prädialysepatienten zeigte vor Dialysebeginn sehr unterschiedlich hohe Mikrokernraten. Nach Dialysebeginn sanken die Werte bei den Patienten 8,9,11 und 15. Einen Anstieg der Mikrokernrate erlitten die Patienten 12,16 und 17. Patient 10 hatte nahezu gleichbleibende Werte. (Abb. 100)

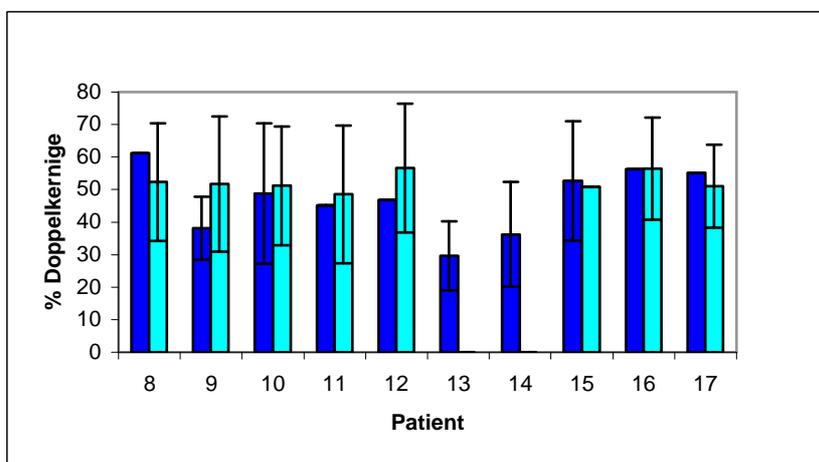


Abbildung 101 : Mittelwerte des Anteils der Doppelkernigen der Prädialysepatienten vor und nach Dialysebeginn

Der Anteil der Doppelkernigen vor Dialysebeginn schwankte von Patient zu Patient erheblich. Nach Dialysebeginn vergrößerte sich der Anteil bei den Patienten 9,10,11 und 12. Erniedrigte Werte präsentierten die Patienten 8,15 und 17, bei Patient 16 ergaben sich kaum merkbare Veränderungen. (Abb. 101)

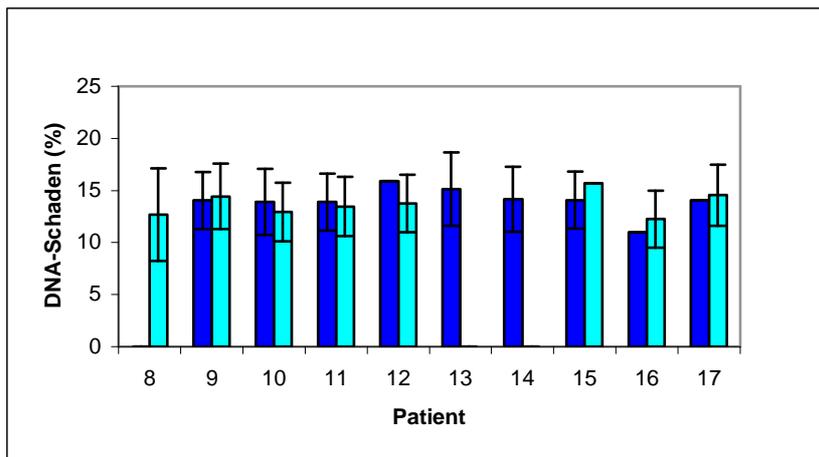


Abbildung 102 : Mittelwerte der Höhe des DNA-Schadens der Prädialysepatienten vor und nach Dialysebeginn

Der DNA-Schaden zeigte sich bei den einzelnen Patienten uneinheitlich, nach Dialysebeginn sank der Schaden bei den Patienten 10,11 und 12, die übrigen Patienten wiesen eine zunehmende Schädigung auf. (Abb. 102)

3.5.3 Kontrollpersonen

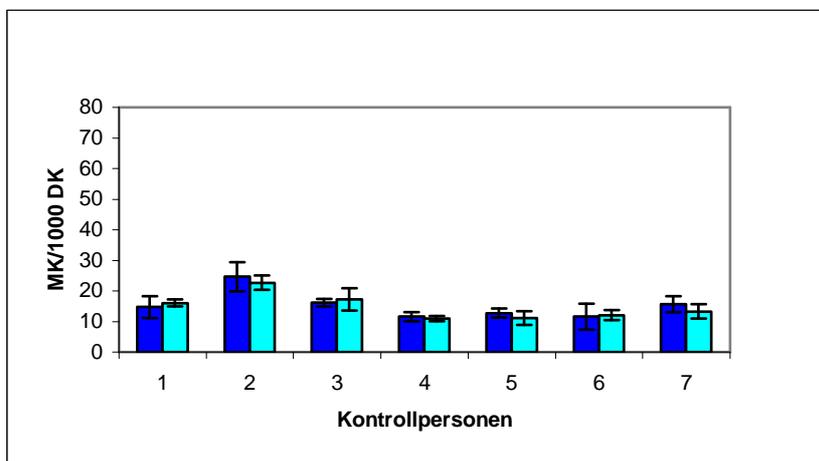


Abbildung 103 : Mittelwerte der Mikrokernrate der Kontrollpersonen zu Beginn und am Ende der Studie

Die Mikrokernrate der Kontrollpersonen lag im Vergleich zu den Patienten wesentlich niedriger. Kontrollperson 2 fiel durch höhere Werte sowohl zu Beginn als auch am Ende auf. Im Studienverlauf zeigten sich bei allen Kontrollpersonen leichte Schwankungen nach oben oder nach unten. (Abb. 103)

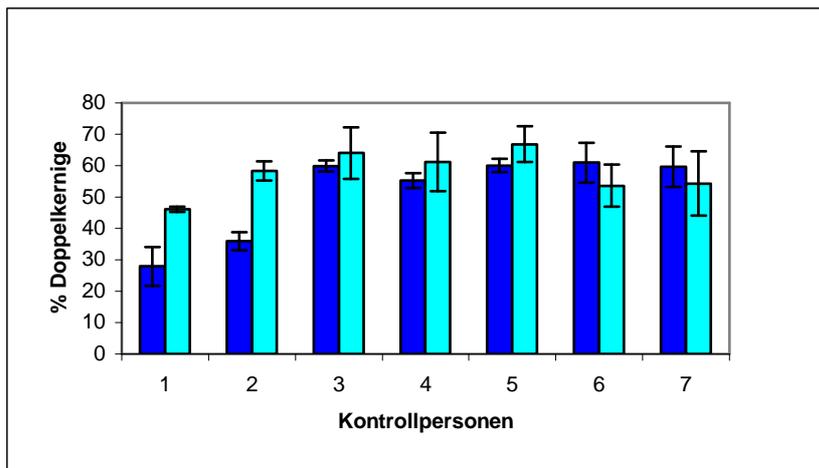


Abbildung 104 : Mittelwerte des Anteils der Doppelkernigen der Kontrollpersonen zu Beginn und am Ende der Studie

Der Anteil der Doppelkernigen lag bei den Kontrollpersonen 3-7 zu Beginn auf vergleichbarem Niveau. Während der Studie erhöhten sich die Werte bei den Kontrollpersonen 3,4 und 5, die Kontrollpersonen 6 und 7 zeigten am Ende verminderte Werte. Die Kontrollpersonen 1 und 2 hatten zu Beginn deutlich niedrigere Werte, die im Verlauf stark anstiegen. (Abb. 104)

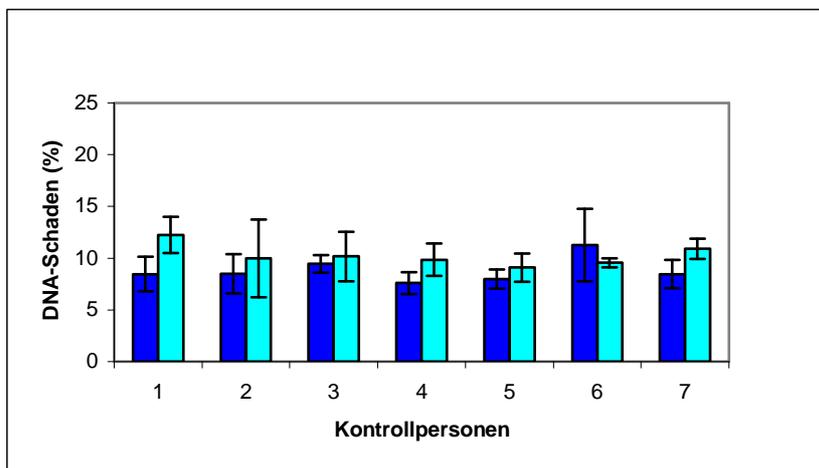


Abbildung 105 : Mittelwerte der Höhe des DNA-Schadens der Kontrollpersonen zu Beginn und am Ende der Studie

Die DNA-Schädigung lag bei allen Kontrollpersonen zu Beginn der Studie relativ niedrig und stieg bis zum Ende an. Die Ausnahme bildet Kontrollperson 6, die ursprünglich eine höhere Schädigung aufwies und im Verlauf niedrigere Werte erreichte. (Abb. 105)

3.6.0 Kollektive Mittelwerte der drei Probandengruppen vor und nach Therapieumstellung bei Comet-Assay und Mikrokerntest

3.6.1 Dialysepatienten

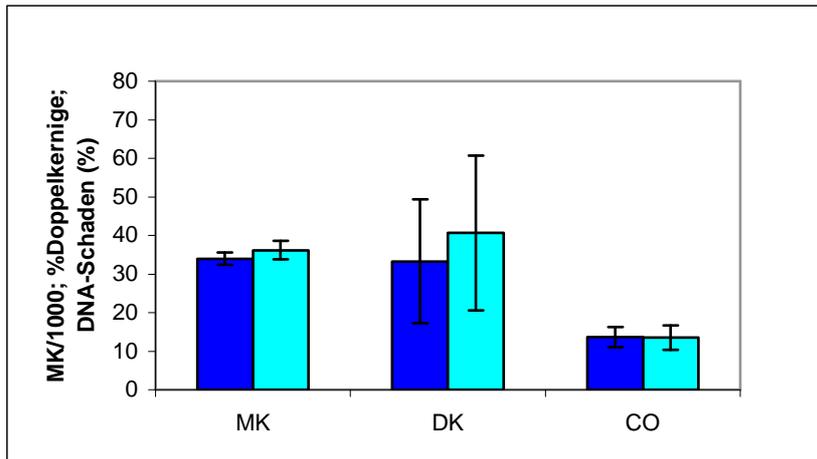


Abbildung 106 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Therapieumstellung von HD auf HDF in der Gruppe der Dialysepatienten

Die Mittelwerte der Ergebnisse der einzelnen Testverfahren präsentieren einen leichten Anstieg der Mikrokernrate, eine deutliche Erhöhung des Anteils der Doppelkernigen sowie eine nahezu gleichbleibende DNA-Schädigung bei allen Dialysepatienten. Der Zuwachs des Anteils der Doppelkernigen deutet auf eine gesteigerte Zellerneuerung hin, wodurch sich auch die leicht erhöhte Rate an Mikrokernen bei gleichbleibendem DNA-Schaden erklären lässt, da die Mikrokernfrequenz in doppelkernigen Zellen bestimmt wird. (Abb. 106)

3.6.2 Prädialysepatienten

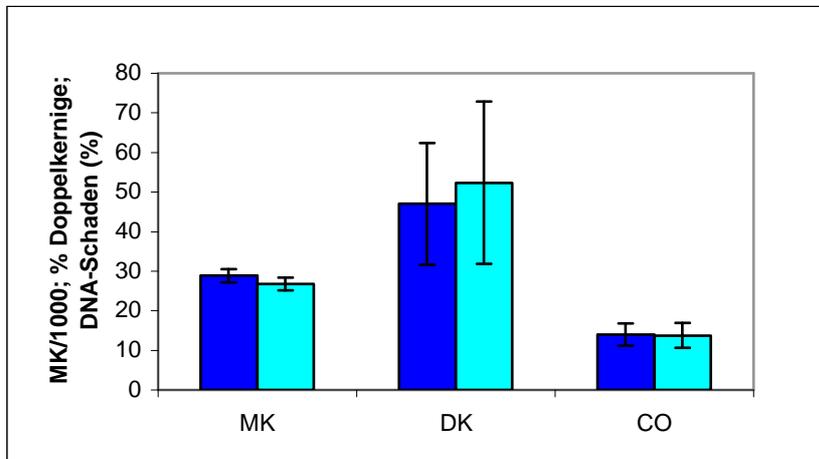


Abbildung 107 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens vor und nach Dialysebeginn in der Gruppe der Prädialysepatienten

In dem Kollektiv der Prädialysepatienten erkennt man nach Dialysebeginn tendenziell eine Besserung der Regenerationsfähigkeit der Zellen, da die Mikrokernrate abfällt, der Anteil der Doppelkernigen steigt und die DNA-Schädigung auf Höhe des Ausgangsniveaus bleibt. Da es sich hierbei jedoch um kollektive Mittelwerte handelt, lässt sich keine Aussage über eine individuelle Verbesserung des einzelnen Patienten machen. (Abb. 107)

3.6.3 Kontrollpersonen

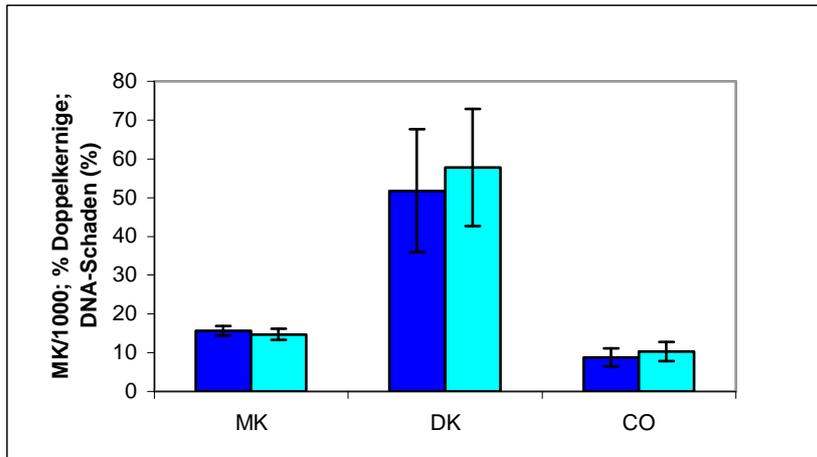


Abbildung 108 : Mittelwerte des Mikrokerntests, des Anteils der Doppelkernigen und der Höhe des DNA-Schadens zu Beginn und am Ende der Studie in der Gruppe der Kontrollpersonen

Die Mittelwerte der Kontrollpersonen bei der Mikrokernrate und der Höhe des DNA-Schadens liegen relativ niedrig, der Anteil der Doppelkernigen ist vergleichsweise hoch. Diese Ergebnisse waren bereits bei den einzelnen Kontrollpersonen erkennbar. Im zeitlichen Verlauf kam es zu einem leichten Abfall der Mikrokernrate und zu einem minimalen Ansteigen der DNA-Schädigung. Der Anteil der Doppelkernigen erhöhte sich während der Studie. (Abb. 108)

3.7.0 Vergleich einzelner Laborparameter (siehe Anhang) mit der Höhe des genetischen Schadens in der Gruppe der Dialysepatienten und Präldialysepatienten

Bei den Patienten 1 und 2 (Dialysepatienten) standen nur wenige Laborwerte zur Verfügung, eine Einflussnahme dieser Werte auf den genetischen Schaden war nicht erkennbar. Patient 3 (Dialysepatient) hatte während der Studie dreimal erhöhte CRP Werte (C-reaktives Protein), an den ersten beiden Terminen zeigte sich auch ein höherer genetischer Schaden im Comet Assay. Patient 4 (Dialysepatient) hatte ebenfalls einmalig einen erhöhten CRP Wert, der DNA-Schaden im Comet-Assay war auch hier erhöht, bei diesem Patienten schwankten die Ergebnisse des Comet-Assays während der Studie jedoch stark, so dass kein eindeutiger Zusammenhang hergestellt werden kann. Bei den Patienten 5, 6

und 7 (Dialysepatienten) zeigte sich keine Korrelation zwischen erhobener DNA-Schädigung und Laborparametern.

Patient 8 (Prädialysepatient) hatte mehrmals erhöhte CRP Werte bei gleichbleibendem Schaden im Comet-Assay. Patient 9 (Prädialysepatient) zeigte bei annähernd gleich hohen Creatininwerten vor Dialysebeginn unterschiedlich hohe Werte des genetischen Schadens. Bei Patient 10 (Prädialysepatient) wurden über einen Zeitraum von fast einem Jahr beständig leicht bis deutlich erhöhte CRP Werte ermittelt, währenddessen schwankten die Ergebnisse des Comet- Assays zwischen 12 und 17 %.

Die Creatininwerte von Patient 13 und 14 (Prädialysepatienten) veränderten sich während der Studie kaum, die Ergebnisse des Mikrokerntest lagen auf vergleichbarem Niveau, wohingegen einzelne Werte des Comet-Assays stark erhöht waren.

Die Laborwerte der Patienten 11,12,15,16 und 17 (Prädialysepatienten) standen in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der ermittelten genetischen Schädigung.

3.8.0 Vergleich ausgewählter Medikamente (siehe Anhang) mit der Höhe des genetischen Schadens in der Gruppe der Dialysepatienten und Prädialysepatienten

Von den sieben Dialysepatienten, die auf eine Therapie mittels Hämodiafiltration umgestellt wurden, hatten zwei Patienten (2,3) anschließend einen niedrigeren genetischen Schaden, bei Patient 1 fehlten aufgrund einer notwendigen Therapieumstellung Vorwerte, bei Patient 4 und 5 ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse im Comet-Assay und im Mikrokerntest, die Patienten 6 und 7 zeigten nach Beginn der HDF Therapie bei gleichbleibenden Werten im Comet-Assay eine höhere Mikrokernrate.

Von diesen Patienten nahmen fünf (1,3,4,5,7) antiinflammatorisch wirksame Medikament wie Acetylsalicylsäure, Diclofenac oder Ibuprofen ein. Die Patienten 3,4,5,6 und 7 erhielten zusätzlich Vitaminpräparate.

In dem Kollektiv der Prädialysepatienten, die anschließend mit Hilfe der konventionellen Hämodialyse behandelt wurden, reduzierte sich der genetische Schaden im Verlauf bei vier Patienten (9,10,11,12), zwei Patienten (8, 15) hatten gegensätzliche Ergebnisse im Comet Assay und im Mikrokerntest, die Patienten 16 und 17 hatten schlechtere Werte nach Therapiebeginn. Patient 13 und 14 wurden während der Studie nicht mehr dialysiert.

In dieser Patientengruppe nahmen vier (12,14,15,17) antientzündlich wirksame Medikamente. Insgesamt neun Patienten (8,9,10,11,12,13,14,15,16) erhielten Vitaminpräparate.

Zusammenfassend läßt sich somit kein eindeutiger Effekt der oben beschriebenen Medikamente auf die Höhe des genetischen Schadens erkennen. Lediglich in der Gruppe der Prädialysepatienten scheint sich die Einnahme von Vitaminpräparaten (Kombination aus Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, H, Folsäure, Niacin, und Pantothersäure) positiv auszuwirken, insofern als alle Patienten, mit einer geringeren DNA-Schädigung unter Dialysetherapie Vitaminpräparate erhalten haben.

4. Diskussion

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor und nach Einleitung der Dialysetherapie eine wesentlich höhere Inzidenz bei zahlreichen malignen Erkrankungen aufweisen. Die Gründe hierfür sind noch weitgehend ungeklärt. Es konnte allerdings nachgewiesen werden, dass toxische und obstruktive Nephropathien eine besonders hohe Gefährdung für ein Nierenkarzinom darstellen (Maisonneuve et al, 1996; Teschner et al 2002). Auch chronische virale Infektionen wie Hepatitis B scheinen das Risiko, an einem Leberkarzinom zu erkranken, zu erhöhen. Daneben werden auch Medikamente wie Immunsuppressiva und Analgetika und die Dialysetherapie selbst angeschuldigt, zur Malignomentstehung beizutragen.

Desweiteren entsteht bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Retention harnpflichtiger Substanzen und somit ein urämisches Milieu mit einer Vielzahl von Urämietoxinen. Diese Urämietoxine begünstigen die Bildung freier Sauerstoffradikale (ROS) und reduzieren die antioxidative Kapazität, wodurch es bei oxidativem Stress zu einer direkten oder indirekten DNA-Schädigung kommen kann (Vamvakas et al, 1996; Krivosikova et al 2001). Diese Veränderungen werden im gesunden Organismus erkannt und durch DNA-Reparaturenzyme entfernt. Wenn bereits ein irreparabler Schaden, beziehungsweise eine maligne Transformation einer Zelle aufgetreten ist, muß diese Zelle erkannt und zerstört werden, um eine Malignomentstehung zu verhindern. Diese Aufgabe wird durch das Immunsystem wahrgenommen, das über eine Tumorkontrollfunktion, auch Immunosurveillance genannt, verfügt. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz leiden aber aufgrund ihrer Erkrankung an einer Störung des Immunsystems, die als urämischer Immundefekt bezeichnet wird (Köhler et al, 1993; Vamvakas et al, 1998; Heidland et al, 2000). Zudem wird auch die DNA-Reparatur durch das urämische Milieu erschwert (Malachi et al, 1993). Die stärksten Defizite ergaben sich bei Prädialysepatienten sowie bei Dialysepatienten, die länger als 120 Monate therapiert wurden. Wohingegen Patienten mit einer Therapiedauer von bis zu einem Jahr eine normale oder sogar leicht erhöhte Reparaturkapazität aufwiesen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der primäre Abfall der Urämietoxine durch Einleitung der Hämodialyse eine Verbesserung der Enzymkapazität bewirkt. Da aber durch die Dialysebehandlung bestimmte Toxine nur unvollständig entfernt werden können, kommt es möglicherweise im Verlauf der

Langzeittherapie zu einem erneuten Anstieg dieser Stoffe mit konsekutiver Abnahme der Reparaturkapazität (Vamvakas et al, 1996).

Manche der oben beschriebenen Mechanismen lassen sich nicht beeinflussen, bei anderen hingegen kann durch ein optimales Therapiemanagement versucht werden, den genetischen Schaden möglichst gering zu halten, um die Patienten vor einer Krebserkrankung zu schützen.

In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden, dass vor allem die Zellen der Prädialysepatienten – in Abhängigkeit von der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung - eine hohe genetische Schädigung aufwiesen (Stopper et al, 2001). In dieser Arbeit wurde nunmehr der individuelle Verlauf des genetischen Schadens in der Prädialysephase und nach Beginn der Nierenersatztherapie bei zehn Patienten untersucht.

Dabei zeigte sich, dass vier Patienten (9,10,11,12) eindeutig von der Therapie profitiert haben. Bei zwei Patienten (8,15) ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse. Patient 8 hatte im Verlauf sinkende Mikrokernraten, der Wert der doppelkernigen Zellen war nur bei Dialysebeginn schlecht, sonst lag er auf Höhe des Ausgangsniveaus, die Ergebnisse des Comet-Assays konnten leider erst nach Dialysebeginn ermittelt werden. Bei Patient 15 ergaben sich sinkende Mikrokernraten, die Zahl der Doppelkernigen und die genetische Schädigung (ermittelt durch den Comet-Assay) zeigten geringfügig schlechtere Werte, für eine definitive Aussage war der Beobachtungszeitraum jedoch zu kurz. Zwei Patienten (16,17) hatten keinen erkennbaren Benefit durch die Dialysetherapie. Bei Patient 16 erfolgte die Dialysebehandlung sehr rasch nach Studienbeginn, sodass nur ein Vorwert zu erheben war, wodurch die Beurteilung erschwert wird. Die Mikrokernrate stieg zunächst an, um dann zwischen dem 8. und dem 15. Studienmonat konstant zu fallen, die Rate der Doppelkernigen schwankte auf hohem Niveau, der genetische Schaden war nahezu unverändert. Patient 17 hatte leicht erhöhte Mikrokernwerte, während die Zahl der Doppelkernigen im Studienzeitraum schwankte. Der genetische Schaden hatte sich etwas erhöht. Die zwei verbliebenen Prädialysepatienten (13,14) erfuhren während der Studie keine Verschlechterung ihrer Niereninsuffizienz, sodass ein Dialysebeginn noch nicht notwendig war.

Bei diesen Patienten konnten wir dennoch sehr interessante Beobachtungen machen. In einer früheren Arbeit (Stopper et al, 2001) wurde beschrieben, dass die Höhe des genetischen Schadens mit den Plasmacreatinin Werten, das heißt der Nierenfunktion, zusammenhängt. Bei den von uns untersuchten Patienten kam es während der Studie zu keinem weiteren Creatininanstieg. Patient 13 hatte initial einen hohen Wert bei der Mikrokernrate und bei den

doppelkernigen Zellen, anschließend ergaben sich annähernd konstante Werte bis zum Studienende. Die Ergebnisse des Comet-Assays waren zu Beginn ebenfalls relativ konstant, ab dem 5. Studienmonat jedoch stieg die genetische Schädigung zunächst leicht, dann sprunghaft an. Im Gegensatz dazu zeigte Patient 14 sogar leicht sinkende Mikrokernraten bei gleichbleibenden doppelkernigen Zellen. Die genetische Schädigung lag, abgesehen von zwei hohen Werten im ersten Drittel der Studie, ebenfalls auf vergleichbarem Niveau.

Um herauszufinden, in wieweit die Gruppe der Prädialysepatienten insgesamt vom Beginn der Dialyse profitiert hat, wurden die Mittelwerte der Ergebnisse der beiden Verfahren vor und nach Dialysebeginn für das Kollektiv ermittelt. Dabei zeigten sich sinkende Mikrokernraten, ansteigende Werte für die doppelkernigen Zellen, und gleichbleibende Ergebnisse im Comet Assay. Somit lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Gruppe bezüglich des genetischen Schadens vom Beginn der Dialysetherapie leicht profitiert hat.

Wie bereits zu Beginn der Arbeit erläutert, gibt es verschiedene Dialysemethoden, die möglicherweise auch einen Einfluß auf die Höhe des genetischen Schaden haben. Um genauere Erkenntnisse hierzu zu gewinnen, wurden sieben Patienten, die mit Hilfe der konventionellen Hämodialyse behandelt wurden, auf Hämodiafiltration umgestellt. Die Ergebnisse einer früheren Arbeit (Stopper et al, 2001) lassen darauf schließen, dass es unter konventioneller Dialysetherapie im Laufe der Langzeitbehandlung zu einem langsamen Anstieg des DNA-Schadens kommt. Bei Hämodiafiltration wurde diese Beobachtung dagegen nicht gemacht, was möglicherweise mit einer besseren Entfernung toxischer Mittelmoleküle, wie zum Beispiel β_2 Mikroglobulin oder Komplementfaktor D in Verbindung steht. Unser Interesse lag darin herauszufinden, ob und inwieweit eine Therapieumstellung von der konventionellen HD auf HDF eine Reduktion des bereits bestehenden genetischen Schaden bewirken kann.

Aufgrund dessen erfolgte bei sieben Patienten eine regelmäßige Messung des genetischen Schadens vor und nach Beginn der Hämodiafiltrationsbehandlung. Die Ergebnisse zweier Patienten (2,3) bestätigten unsere Annahme. Bei Patient 1 konnte für die Mikrokernrate und die Anzahl der Doppelkernigen kein Vorwert erhoben werden, wobei die Mikrokernrate bei steigender Zahl der Doppelkernigen tendenziell konstant blieb. Die Höhe des DNA-Schadens, im Comet Assay gemessen, schwankte während des Beobachtungszeitraums, gegen Studienende zeigte sich jedoch ein fallender Verlauf. Der Patient 4 zeigte eine ansteigende Mikrokernrate bei verbesserter Zellteilung (größere Zahl an Doppelkernigen) und niedrigeren Werten im Comet Assay. Speziell bei diesem Patienten war der

Beobachtungszeitraum jedoch insgesamt zu kurz, um eindeutige Resultate zu erzielen. Bei Patient 5 war eine sinkende Mikrokernrate bei steigender Zahl der Doppelkernigen und erhöhten Werten im Comet-Assay zu ermitteln. Patient 6 präsentierte bei ansteigender Mikrokernrate nahezu konstante Werte der Doppelkernigen und des genetischen Schadens im Comet-Assay, wobei die Mikrokernrate ab dem 10. Studienmonat wieder auf Höhe des Ausgangsniveaus lag. Patient 7 präsentierte bei gebesserter Zellproliferation eine höhere Mikrokernrate und gleichbleibende Werte im Comet-Assay. Hinsichtlich des genetischen Schadens der einzelnen Patienten ergeben sich somit zum Teil widersprüchliche Ergebnisse, da die Mikrokernrate und die Werte des Comet-Assays häufig gegensätzliche Tendenzen erkennen lassen. Im Gruppenvergleich lag die Mikrokernrate bei allen Patienten nach HDF Beginn geringfügig höher, die Zahl der Doppelkernigen war deutlich angestiegen und der genetische Schaden im Comet-Assay unverändert.

Zusammenfassend zeigt sich also eine bessere Zellproliferation. Die verbesserte Zellteilung wäre auch eine mögliche Erklärung für die leicht erhöhte Mikrokernrate bei gleichbleibendem genetischen Schaden im Comet-Assay, denn die Messung der Mikrokernrate setzt teilungsfähige Zellen voraus. Bei stark geschädigten Zellen geht diese Fähigkeit verloren, wodurch auch der genetische Schaden mit Hilfe des Mikrokerntests nicht mehr detektiert werden kann. Aus dieser Sicht könnte man davon ausgehen, dass die Patienten von der Hämofiltrationsbehandlung profitiert haben. Andererseits stellten wir einen konstanten DNA-Schaden mit Hilfe des Comet-Assays fest. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass der genotoxische Schaden eventuell bereits irreversibel war, oder dass durch die Hämodiafiltration Urämietoxine ebenfalls nicht vollständig entfernt werden. Denkbar wäre auch, dass es weitere, noch unbekannte Urämietoxine gibt, die therapeutisch nicht beeinflussbar sind.

Wie verhält sich der genetische Schaden bei gesunden Menschen? Um dies herauszufinden wurde ein Kollektiv von 7 Kontrollpersonen über den gesamten Zeitraum der Studie mituntersucht. Wie erwartet stellten wir bei allen Probanden sehr niedrige Mikrokernraten, hohe Werte bei den doppelkernigen Zellen und einen geringen genetischen Schaden im Comet-Assay fest. Auffallend war außerdem eine hohe Konstanz der Resultate im zeitlichen Verlauf und individuell. Im Vergleich dazu waren bei Prädialysepatienten und Dialysepatienten zum Teil ausgeprägte Schwankungen zwischen den einzelnen Messpunkten feststellbar.

Da bestimmte Laborparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenzahl, pH-Wert und Höhe des Parathormons etc.) das Ausmaß des genetischen Schadens beeinflussen,

versuchten wir einen Zusammenhang zu den Messergebnissen herzustellen. Bei einzelnen Werten war dies möglich, häufig gingen Veränderungen der Laborwerte jedoch nicht mit höheren oder niedrigeren Messpunkten einher. Eine zusätzliche Schwierigkeit bestand darin, dass nicht bei jeder Blutentnahme für die Studie gleichzeitig auch eine Routinelaborkontrolle erfolgte. Somit ließ sich retrospektiv keine durchgängige Konkordanz erkennen. Außerdem werden relevante Parameter wie beispielsweise der momentane Immunstatus, bestehende Allergien, das Ausmaß des oxidativen Streß oder die Höhe des Homocysteins nicht durch die gängigen Laboruntersuchungen detektiert. Für kommende Studien wäre es somit empfehlenswert, jede Blutentnahme für gentoxische Analysen mit umfassenden Laborkontrollen zu kombinieren.

Eine weitere Einflussvariable entstand durch die lange Studiendauer. Da viele Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr und länger beobachtet wurden, spielen beispielsweise jahreszeitliche Besonderheiten eine bedeutende Rolle. Sowohl die verstärkte Infektneigung im Winter als auch das Auftreten von Allergien wie zum Beispiel Heuschnupfen in den Sommermonaten, können die erhobenen Werte beeinflussen. Im direkten Vergleich mit der Gruppe der Kontrollpersonen ließ sich jedoch kein durchgängiges Muster erkennen. Da wir somit keine eindeutige Ursache für die wechselnde Höhe der genetischen Schädigung finden konnten, erscheint ein längerer Beobachtungszeitraum vor und nach Therapieumstellung in Kombination mit engmaschigeren Blutentnahmen sinnvoll, um zu verhindern, dass einzelne hohe oder niedrige Messpunkte das Gesamtergebnis verändern.

In dieser Studie ergab die Auswertung des Gesamtergebnisses, dass in der Gruppe der Prädialysepatienten 4 Patienten vom Beginn der Dialysetherapie profitiert haben, bei 2 Patienten zeigten sich im Mikrokerntest und Comet Assay unterschiedliche Ergebnisse und 2 Patienten erfuhren tendenziell sogar eine Verschlechterung ihrer Werte. Die Umstellung der Therapie von Hämodialyse auf Hämodiafiltration verbesserte die gentoxische Schädigung bei 2 Patienten, 2 weitere Patienten hatten gegensätzliche Werte in den beiden Messverfahren Comet-Assay und Mikrokerntest, zwei Patienten haben nicht von der Therapieumstellung profitiert. Bei einem Patienten konnten nicht genügend Vorwerte erhoben werden. Dieses Resultat wirft die Frage auf, welche Umstände zu dem jeweiligen Verlauf des genetischen Schadens beitragen.

Viele Probanden dieser Studie müssen, bedingt durch die bestehende Niereninsuffizienz und die sich daraus ergebenden Begleiterkrankungen regelmäßig Medikamente einnehmen. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass einige Medikamente die gentoxische Schädigung positiv oder negativ beeinflussen können. Zu nennen wären hier zum Beispiel

Antiphlogistika, wie Acetylsalicylsäure, Diclofenac und Ibuprofen, die von vielen Patienten zur Prophylaxe von Gefäßkomplikationen im Rahmen einer bestehenden Arteriosklerose in niedriger Dosierung eingenommen werden. Von unseren Probanden wurden insgesamt 8 Patienten (1,3,4,5,7,12,15,17) mit Antiphlogistika therapiert. 2 Patienten (3,12) hatten einen positiven Verlauf, 5 Patienten (1,4,5,7,15) zeigten keine Veränderung und 1 Patient (17) hatte schlechtere Werte der gentoxischen Schädigung. Eine positive Beeinflussung wäre durch die antientzündliche Aktivität sowie die verbesserte Rheologie erklärbar. Eine Verschlechterung könnte durch die medikamentös bedingte Zytotoxizität ausgelöst sein. In dieser Studie erhielten außerdem 14 Patienten (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16) Vitaminpräparate, davon hatten fünf Patienten nach Therapieumstellung einen niedrigeren genetischen Schaden. Ein reduzierter genetischer Schaden könnte hier durch die antioxidative Fähigkeit einiger Vitamine erklärbar sein. Die Ergebnisse dieser Studie lassen somit keine klare Einflussnahme erkennen. Da es sich hier nur um ein kleines Patientenkollektiv handelt und die Aussagekraft dadurch eingeschränkt ist, erscheint es dennoch für weitere Untersuchungen sinnvoll die medikamentöse Therapie nicht außer Acht zu lassen. Hier wurde nur eine Medikamentengruppe exemplarisch herausgegriffen, da es bereits Voruntersuchungen zu diesem Thema gibt. Tatsächlich nahmen die meisten der Patienten dauerhaft mehrere Medikamente zur Therapie ihrer Begleiterkrankungen ein.

Als Folge der terminalen Niereninsuffizienz leiden viele von ihnen an arterieller Hypertonie und ihren Folgen, ferner an Diabetes mellitus Typ 2, zum Großteil mit Sekundärkomplikationen, und an sekundärem Hyperparathyreodismus. Diese Aufzählung macht deutlich, dass Patienten, die sich alle im gleichen Stadium der Niereninsuffizienz befinden, bedingt durch ihre zusätzlichen Krankheiten, sehr unterschiedlich schwer erkrankt sind. Im Rahmen dieser Studie war es deshalb sehr schwierig ein homogenes Patientenkollektiv in der näheren Umgebung zu finden. Trotz unserer Bemühungen ist es möglich, dass wir Probanden mit eher ungünstigem Krankheitsverlauf mit in die Studie einbezogen haben. Da Veränderungen im Gesamtorganismus, wie zum Beispiel der Immunstatus, Einfluss auf die Höhe des genetischen Schadens nehmen, muss diese Möglichkeit bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Für kommende Untersuchungen wäre in jedem Fall eine Multicenter Studie sinnvoll, um ein größeres Patientenkollektiv mit gleichartigen Krankheitsbildern einbeziehen zu können. Da unsere Studie aufgrund der geringen Gruppengröße nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit besitzt,

wäre eine größere Fallzahl notwendig, um die Auswirkungen einer therapeutischen Intervention auf den genetischen Schaden definitiv zu klären.

Die Messung des genetischen Schadens erfolgte in dieser Studie mit Hilfe des Mikrokerntests und des Comet-Assays. Diese beiden Untersuchungsmethoden werden vielfach verwendet und haben sich in der Wissenschaft etabliert. Dennoch ist ihre Durchführung mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Der Mikrokerntest ist ein einfach anwendbares und standardisiertes Verfahren und die Mikrokernrate gilt als sensitiver Indikator für exogen oder endogen verursachten genetischen Schaden. In früheren Veröffentlichungen zeigte sich aber, dass die Mikrokernrate altersabhängig ist, außerdem wurden höhere Werte bei Frauen, Rauchern und Personen mit hohem Homocysteinwert oder niedrigem Vitamin B₁₂ Spiegel ermittelt (Xue et al, 1992; Fenech 1998; Bolognesi et al, 1999; Stopper et al, 1999). Der Comet Assay gilt ebenfalls als ein schnelles und kostengünstiges Verfahren und ermöglicht die Analyse von DNA-Schäden auf Einzelzellniveau. Dennoch wird auch dieses Testsystem durch äußere Gegebenheiten beeinflusst. So erhöht sich der gemessene genetische Schaden bei Erkrankung an Diabetes mellitus, während schwerer Infekte, bei Unterernährung oder nach extremer sportlicher Betätigung. Raucher zeigen im Comet-Assay ebenfalls höhere Werte, das Lebensalter scheint jedoch im Gegensatz zum Mikrokerntest keine Rolle zu spielen. Der genetische Schaden, gemessen mit Hilfe des Comet-Assays, lag niedriger bei Vitamin C Gabe oder vitaminreicher Ernährung (Singh et al, 1991; Betancourt et al, 1995; Kassie et al, 2000). Weiterhin muß erwähnt werden, dass die Ergebnisse des Comet-Assays vom jeweiligen Auswerter abhängig sind. Die Darstellung der verwendeten Analyseverfahren macht deutlich, dass auch hier potentielle Einflussfaktoren auf die ermittelten Ergebnisse vorliegen.

Abschließend bleibt zu sagen, dass wir durch diese Studie zeigen konnten, dass sich der genetische Schaden bei allen Patienten unseres Kollektivs über die Zeit geändert hat. Somit scheint die bestehende DNA-Schädigung keine fixe Größe zu sein, vielmehr lässt sie sich durch äußere Gegebenheiten beeinflussen. Dies wiederum schafft die Möglichkeit auch therapeutisch einzugreifen. Wie und in welchem Umfang das zu geschehen hat, muß durch nachfolgende Untersuchungen geklärt werden.

5. Zusammenfassung

Die Diagnose maligne Erkrankung wird sehr häufig gestellt, wobei die Chancen auf vollständige Heilung sehr unterschiedlich sind. Deshalb hat die Prävention einen besonders hohen Stellenwert. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich höhere Inzidenz maligner Erkrankungen. Das steht sehr wahrscheinlich in Zusammenhang mit verstärkten genotoxischen Einflüssen, einer reduzierten DNA Reparaturkapazität sowie einer gestörten Tumorsurveillance durch das Immunsystem. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Blutlymphozyten von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu Gesunden einen erhöhten genetischen Schaden aufweisen, wodurch das Risiko einer malignen Entartung steigt.

In dieser Arbeit wurde der genetische Schaden peripherer Lymphozyten chronisch Nierenkranker mit zwei verschiedenen Testverfahren, dem Mikrokerntest und dem Comet-Assay, untersucht. Eine Probandengruppe bestand aus Patienten, die aufgrund der Schwere der bestehenden Niereninsuffizienz innerhalb der nächsten Monate mit der Dialysetherapie beginnen mussten. Die zweite Gruppe bildeten Patienten, die bereits mit konventioneller Hämodialyse behandelt wurden und während der Studie auf die effektivere Hämodiafiltration umgestellt wurden. Bei allen Studienteilnehmern wurde die genetische Schädigung in regelmäßigen Abständen vor und nach Beginn der Dialyse beziehungsweise vor und nach Therapieumstellung auf Hämodiafiltration untersucht. Um äußere Einflüsse zu erkennen, wurde während der Studiendauer eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen mituntersucht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass vier der zehn Prädialysepatienten nach Einleitung der Hämodialyse einen niedrigeren genetischen Schaden hatten, zwei Patienten hatten unterschiedliche Werte in den beiden verwendeten Verfahren und bei zwei weiteren Patienten ergab sich im Verlauf eine höhere DNA-Schädigung. Die verbliebenen zwei Patienten zeigten während der Studie ein stabiles Verhalten der Niereninsuffizienz, so dass sich noch nicht die Indikation zur Hämodialyse ergab. Bei Zusammenfassung aller Einzelwerte zeigte sich, dass das Kollektiv der Prädialysepatienten insgesamt von dem Beginn der Dialysetherapie profitiert hat.

Von den sieben Patienten, deren Therapieregime nach mehrmonatiger konventioneller Hämodialyse auf Hämodiafiltration umgestellt wurde, hatten zwei nach Hämodiafiltrationsbeginn eine geringere DNA Schädigung, zwei Patienten erzielten

unterschiedliche Resultate bei Mikrokerntest und Comet-Assay, die übrigen zwei Patienten zeigten einen höheren genetischen Schaden. Bei einem Patienten konnten nicht genügend Vorwerte erhoben werden. Im Gruppenvergleich ergab sich für alle Patienten gemeinsam ein gleichbleibender Schaden gemessen mit Hilfe des Comet-Assays. Die Werte des Mikrokerntest waren leicht erhöht bei jedoch insgesamt verbesserter Zellproliferation.

Das Kollektiv der Kontrollpersonen hatte während des gesamten Zeitraums sehr konstante und niedrige Werte für den gemessenen genetischen Schaden.

Anhand der von uns ermittelten Ergebnisse lässt sich noch keine Therapieempfehlung für die Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hinsichtlich einer möglichen Prävention maligner Erkrankungen ableiten, da die Interpretation der erhobenen Daten kritisch erfolgen muss. Zum einen lassen die Werte der genotoxischen Schädigung bei unterschiedlichen Patienten verschiedene Schlussfolgerungen zu, zum anderen wurde diese Studie nur mit einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt, wodurch ihre Aussagekraft eingeschränkt bleibt. Dennoch hat diese Arbeit wichtige Informationen geliefert, da erstmals der Verlauf des DNA-Schadens einzelner Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg erfasst wurde. Diese Werte können als Basis für kommende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv dienen.

6. Literatur

Matas A, Simons R, Kjellstrand C, Buselmeier T, Najarian J : Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975; 883-886

Heidland A, Bahner U, Vamvakas S : Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three Continents. *Am J Kidney Diseases* 2000; Vol 35, No 2, 347-353

Vamvakas S, Heidland A : Cancer in uremia. *Textbook of Nephrology* 1850 Ch 81; 81, 1-4

Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Steward J, Buccianti G, Lowenfels A, Boyle P : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; Vol 354, 93-98

Teschner M, Garte C, Rückle-Lanz H, Mäder U, Stopper H, Klassen A, Heidland A : Inzidenz und Spektrum maligner Erkrankungen bei Dialysepatienten in Nordbayern. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2497-2502

Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Brögger A, Knudsen LE, Norppa H, Reuterwall C : Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer : a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998 Sep 15; 58 (18): 4117- 4121

Vamvakas S, Heidland A, Bahner U : Cancer in end-stage renal disease: potential factors involved. *Am J Nephrol* 1998; 18:89-95

Vamvakas S, Bahner U, Becker P, Steinle A, Götz R, Heidland A : Impairment of DNA repair in the course of long-term hemodialysis and under cyclosporine immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 1996; Vol 28, No 6, 3468-3473

Krivosikova Z, Dusinska M, Spustova V, Sebekova K, Blazicek P, Heidland A, Dzurik R : DNA damage in experimental chronic renal failure – beneficial effects of Losartan. *Kidney Int Suppl* 2001 Feb; 78: S212-5

Köhler H, Grindt H, Dumann H, Klingel R : Immundefekt bei Niereninsuffizienz. Dtsch med Wschr 1993; 118, 757-61

Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slor H, Levi J : DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. Kid Int 1999; Vol 44, 385-389

Stopper H, Boullay F, Heidland A, Vienken J, Bahner U : Comet-assay analysis identifies genomic damage in lymphocytes of uremic patients. Am J Kidney Diseases 2001; Vol 38, No 2, 296-301

Stopper H, Meysen T, Böckenförde A, Bahner U, Heidland A, Vamvakas S : Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. Am J Kidney Diseases 1999; Vol 34, No 3, 433-437

Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, Bahner U, Heidland A, Vienken J, Schinzel R : Plasma levels of advanced glycation end products during hemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(6):1045-9

Lin C, Huang C, Yu C, Yang H, Chuang F, Yang C : Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003 Sep; 42(3):542-531

Lebedo I : Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. Artificial Organs 22 (1), 1998; 20-25

Schönweiß G (1990): Dialysefibel. Peri-med-Fachbuch-Verl.-Ges., Erlangen

Vienken J, Bowry S : Quo vadis dialysis membrane. Artificial Organs 26 (2), 2002; 152-159

Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdes-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V : Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1202-1207

Cotelle S, Ferard J : Comet assay in genetic ecotoxicology: A Review. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 246-255

Kassie F, Parzefall W, Knasmüller S : Single cell gel electrophoresis assay: a new technique for human biomonitoring studies. *Mutat Res* 2000; 463, 13-31

Collins A, Dobson V, Dusinska M, Kennedy G, Stetina R : The comet assay: what can it really tell us. *Mutat Res* 1997; 375, 183-193

Betancourt M, Ortiz R, Gonzales C, Peres P, Cortes L, Rodriguez L, Villasenor L : Assessment of DNA damage in leukocytes from infected and malnourished children by single gel electrophoresis / comet assay. *Mutat Res* 1995; 331, 65-77

Singh N, Danner D, Tice R, Pearson J, Brant L, Morrell C, Schneider E : Basal DNA damage in individual human lymphocytes with age. *Mutat Res* 1991; 256, 1-6

Fenech M : The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000; 455, 81-95

Kirsch-Volders M, Sofuni T, Aardema M, Albertini S, Eastmond D, Fenech M, Ishidate M, Lorge E, Norppa H, Surralles J, Hude W, Wakata A : Report from the In Vitro Micronucleus Assay Working Group. *Environ Mol Mutagen* 2000; 35, 167-172

Fenech M : The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutat Res* 1997; 392, 11-18

Bolognesi C, Lando C, Forni A, Landini E, Scarpato R, Migliore L, Bonassi S : Chromosomal damage and ageing: effect on micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes. *Age and Ageing* 1999; 28, 393-397

Xue K, Wang S, Ma G, Zhou P, Wu P, Zhang R, Xu Z, Chen W, Wang Y : Micronucleus formation in peripheral-blood lymphocytes from smokers and the influence of alcohol- and tea-drinking habits. *Int J Cancer* 1992; 50, 702-705

Fenech M : Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes-a biomarker for DNA damage in human populations. *Mutat Res* 1998; 404, 155-165

Fenech M, Morley A : Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res* 1985; 147(1-2), 29-36

Böyum A : Separation of leucocytes from blood and bone marrow. *Scandi J of Clin Lab Invest* 1968; 21 Suppl. 97

Tice R, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, Miyamae Y, Rojas E, Ryu J, Sasaki Y : Single cell gel/comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 2000; 35, 206-221

Angelis K, Dusinska M, Collins A : Single cell gel electrophoresis : Detection of DNA damage at different levels of sensitivity. *Electrophoresis* 1999; 20, 2133-2138

Speit G, Trenz K, Schütz P, Rothfuß A, Merk O : The influence of temperature during alkaline treatment and electrophoresis on results obtained with the comet assay. *Toxicology Letters* 1999; 110, 73-78

Stopper H, Müller S : Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: A Minireview. *Toxicology in Vitro* 1997; 11, 661-667

Cuckovic C, Djukanovic L, Jankovic S, Stanojic A, Dragicevic P, Radmilovic A, Lambic L, Stojanovic M, Milic M, Bakovic J, Radovic M, Labudovic M : Malignant tumors in hemodialysis patients. *Nephron* 1996; 73:710-712

He L, Chen W, Jin L, Jin H : Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the comet assay for the detection of genotoxic effects of X-ray radiation. *Mutat Res* 2000; 469: 223-231

Fenech M : The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutat Res* 1997; 392:11-18

Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin Y, Ceppi M, Chang W, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti M, Bolognesi C, Jia C, Di Giorgio M, Ferguson L, Fucic A, Lima O, Hrelia P, Krishnaja A, Lee T, Migliore L, Mikhalevich L, Mirkova E, Mosesso P, Muller W, Odagiri Y, Scarffi M, Szabova E, Vorobtsova I, Vral A, Zijno A.: Human micronucleus project: international database comparison for results with the cytokinesis-block micronucleus assay in human lymphocytes: I. Effect of laboratory protocol, scoring criteria, and host factors on the frequency of micronuclei. *Environ Mol Mutagen* 2001; 37 (1):31-45

Rojas E, Lopez M, Valverde M : Single cell gel electrophoresis assay : methodology and applications. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999 Feb 5, 722(1-2):225-254

Fairbairn D, Olive P, O'Neill K : The comet assay: a comprehensive review. *Mutat Res* 1995 Feb; 339(1):37-59

Goldwasser P, Kaldas A, Barth R : Rise in serum albumin and creatinine in the first half year on hemodialysis. *Kidney Int* 1999; Vol.56:2260-2268

Tice R, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, Miyamae Y, Rojas E, Ryu J, Sakasi Y: Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 2000; 35(3):206-221

Heidland A, Sebekova K, Schinzel R : Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Diseases* Vol 38, No 4, 2001; S100-106

Lebedo I : Hemofiltration Redux. *Blood Purif* 1999;17:178-181

Lim P, Lee H, Kho B, Yu Y, Chang S, Lin Y, Yang Y, Wang T, Kuo S, Lin L : Evaluation of pre- and postdilutional on-line hemodiafiltration adequacy by partial dialysate quantification and on-line urea monitor. *Blood Purif* 1999;17:199-205

Ward R, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand G, Samtleben W : A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2344-2350

7. Anhang

Einzelergebnisse Patient 1

Studienbeginn Mai 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 29. Mai | | | | | | | 13,64 | 4,08 |
| 10. Jul | 15,53 | 16,62 | 1,02 | 213,00 | 24,47 | 29,02 | 13,65 | 3,87 |
| | 17,56 | | | 270,00 | | | | |
| | 16,77 | | | 251,00 | | | | |
| 18. Sep | | | | | | | 15,93 | 2,98 |
| 16. Okt | 16,76 | 17,81 | 2,63 | 320,00 | 31,03 | 9,07 | 14,97 | 3,58 |
| | 15,87 | | | 309,00 | | | | |
| | 20,81 | | | 302,00 | | | | |
| 20. Nov | 13,80 | 14,45 | 2,03 | 299,00 | 28,53 | 15,82 | 13,79 | 3,78 |
| | 16,73 | | | 268,00 | | | | |
| | 12,82 | | | 289,00 | | | | |
| 11. Dez | 13,85 | 13,71 | 2,03 | 356,00 | 35,43 | 45,52 | 12,18 | 2,51 |
| | 15,67 | | | 399,00 | | | | |
| | 11,62 | | | 308,00 | | | | |
| 22. Jan | 12,72 | 13,07 | 0,49 | 357,00 | 32,67 | 26,39 | 13,91 | 4,35 |
| | 12,85 | | | 314,00 | | | | |
| | 13,63 | | | 309,00 | | | | |
| 19. Feb | 15,64 | 16,82 | 1,36 | 396,00 | 39,57 | 9,50 | 17,51 | 4,68 |
| | 18,30 | | | 405,00 | | | | |
| | 16,52 | | | 386,00 | | | | |
| 19. Mrz | 9,94 | 12,83 | 2,53 | 328,00 | 30,70 | 23,26 | 16,12 | 4,09 |
| | 13,89 | | | 282,00 | | | | |
| | 14,65 | | | 311,00 | | | | |
| 30. Apr | 15,97 | 15,17 | 1,15 | 306,00 | 31,20 | 26,51 | 14,89 | 3,51 |
| | 13,86 | | | 341,00 | | | | |
| | 15,69 | | | 289,00 | | | | |
| 11. Jun | 11,83 | 12,40 | 0,50 | 358,00 | 33,70 | 23,26 | 11,59 | 2,85 |
| | 12,58 | | | 312,00 | | | | |
| | 12,78 | | | 341,00 | | | | |
| 09. Jul | 19,38 | 16,53 | 2,54 | 261,00 | 25,37 | 8,08 | 12,45 | 1,66 |
| | 14,50 | | | 245,00 | | | | |
| | 15,70 | | | 255,00 | | | | |
| 06. Aug | 16,22 | 17,14 | 0,82 | 414,00 | 41,47 | 2,08 | 12,76 | 2,99 |
| | 17,40 | | | 417,00 | | | | |
| | 17,80 | | | 413,00 | | | | |
| 17. Sep | 12,37 | 14,87 | 2,24 | 379,00 | 37,10 | 14,73 | 10,29 | 2,69 |
| | 15,55 | | | 354,00 | | | | |
| | 16,70 | | | 380,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|
| 03. Jul | 7,35 | 24,8 | | |
| 25. Sep | 7,347 | 21,6 | | |
| 23. Okt | | | 35 | 5 |
| 18. Dez | 7,443 | 26,4 | | |

Krankheiten

Glomerulosklerose, Nephrektomie bei Harnstauung durch Nephrolithiasis
Arterielle Hypertonie, Polyneuropathie, Anämie

Medikamente

Vitarenal (Vitaminpräparat), Ranitidin, Acebutolol, Colecalciferol, Enalapril,
Isosorbitnitrat, Calciumacetat, Erythropoetin, Eisen, Acetylsalicylsäure

Einzelergebnisse Patient 2

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 24. Okt | 42,20 | 41,54 | 1,98 | 506,00 | 50,27 | 7,57 | 16,44 | 2,17 |
| | 43,10 | | | 508,00 | | | | |
| | 39,31 | | | 494,00 | | | | |
| 28. Nov | 44,91 | 48,54 | 7,53 | 297,00 | 27,03 | 23,63 | 11,78 | 2,02 |
| | 43,52 | | | 262,00 | | | | |
| | 57,20 | | | 252,00 | | | | |
| 9. Jan | 33,67 | 34,94 | 1,39 | 242,00 | 21,50 | 23,52 | 14,43 | 3,74 |
| | 34,72 | | | 204,00 | | | | |
| | 36,43 | | | 199,00 | | | | |
| 6. Feb | 45,99 | 47,53 | 1,35 | 534,00 | 52,07 | 13,50 | 13,62 | 2,42 |
| | 48,51 | | | 507,00 | | | | |
| | 48,10 | | | 521,00 | | | | |
| 13. Mrz | | | | | | | 11,90 | 2,79 |
| 17. Apr | 52,68 | 51,06 | 2,25 | 357,00 | 37,00 | 11,53 | 17,70 | 2,88 |
| | 52,02 | | | 379,00 | | | | |
| | 48,49 | | | 374,00 | | | | |
| 10. Jul | 44,51 | 41,42 | 3,54 | 352,00 | 35,87 | 6,11 | 12,21 | 3,87 |
| | 37,56 | | | 364,00 | | | | |
| | 42,19 | | | 360,00 | | | | |
| 11. Sep | 43,82 | 41,24 | 2,59 | 455,00 | 47,37 | 18,50 | 12,55 | 3,77 |
| | 38,65 | | | 492,00 | | | | |
| | 41,26 | | | 474,00 | | | | |
| 16. Okt | 62,31 | 67,39 | 5,23 | 258,00 | 24,67 | 10,02 | 13,21 | 3,7 |
| | 67,11 | | | 243,00 | | | | |
| | 72,76 | | | 239,00 | | | | |
| 20. Nov | 51,79 | 55,70 | 3,67 | 414,00 | 40,30 | 13,45 | 11,42 | 2,04 |
| | 59,06 | | | 388,00 | | | | |
| | 56,25 | | | 407,00 | | | | |
| 11. Dez | 40,20 | 41,23 | 1,04 | 385,00 | 39,73 | 14,29 | 11,41 | 2,77 |
| | 42,27 | | | 413,00 | | | | |
| | 41,22 | | | 394,00 | | | | |
| 22. Jan | 49,85 | 46,39 | 3,02 | 481,00 | 47,63 | 6,43 | 14,62 | 2,67 |
| | 45,05 | | | 469,00 | | | | |
| | 44,27 | | | 479,00 | | | | |
| 19. Feb | 49,60 | 46,01 | 4,15 | 508,00 | 49,73 | 9,45 | 11,76 | 3,06 |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 41,46 | | | 494,00 | | | | |
| | 46,97 | | | 490,00 | | | | |
| 02. Apr | 38,65 | 40,37 | 2,02 | 430,00 | 42,67 | 5,77 | 10,52 | 2,96 |
| | 42,59 | | | 420,00 | | | | |
| | 39,88 | | | 430,00 | | | | |
| 30. Apr | 29,64 | 29,97 | 1,42 | 557,00 | 58,03 | 55,79 | 15,02 | 2,71 |
| | 28,74 | | | 540,00 | | | | |
| | 31,53 | | | 644,00 | | | | |
| 11. Jun | 34,86 | 33,69 | 1,62 | 404,00 | 41,27 | 15,01 | 13,51 | 2,91 |
| | 31,84 | | | 430,00 | | | | |
| | 34,38 | | | 404,00 | | | | |
| 09. Jul | 34,69 | 37,55 | 2,83 | 238,00 | 29,00 | 50,12 | 12,78 | 2,98 |
| | 40,35 | | | 294,00 | | | | |
| | 37,62 | | | 338,00 | | | | |
| 06. Aug | 33,46 | 34,26 | 1,33 | 395,00 | 34,40 | 44,64 | 12,23 | 2,86 |
| | 35,79 | | | 325,00 | | | | |
| | 33,53 | | | 312,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|
| 31. Okt | | | 25 | 7 | 65 |
| 06. Mrz | 7,421 | 23,7 | | | |
| 24. Apr | | | 16 | 14 | 116 |
| 17. Jul | | | | 23 | |
| 25. Sep | 7,396 | 27,4 | | | |
| 23. Okt | | | 23 | 28 | 33,9 |
| 18. Dez | 7,42 | 26,4 | | | |

Krankheiten

Diabetische Nephropathie, Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Anämie

Medikamente

Clonidin, Digoxin, Atorvastatin, Allopurinol, Acarbose, Calcitriol, Erythropoetin, Eisen, Colecalciferol

Einzelergebnisse Patient 3

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 24. Okt | 33,46 | 33,39 | 0,55 | 490,00 | 50,03 | 12,34 | 15,34 | 2,80 |
| | 32,80 | | | 514,00 | | | | |
| | 33,90 | | | 497,00 | | | | |
| 28. Nov | 23,51 | 22,71 | 1,13 | 248,00 | 25,03 | 3,21 | 12,25 | 2,05 |
| | 21,42 | | | 249,00 | | | | |
| | 23,19 | | | 254,00 | | | | |
| 9. Jan | 37,98 | 37,33 | 1,32 | 375,00 | 36,97 | 7,57 | 13,32 | 2,84 |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 35,82 | | | 373,00 | | | | |
| | 38,20 | | | 361,00 | | | | |
| 6. Feb | 51,31 | 49,86 | 4,41 | 466,00 | 47,93 | 20,55 | 14,20 | 1,94 |
| | 44,90 | | | 469,00 | | | | |
| | 53,36 | | | 503,00 | | | | |
| 13. Mrz | | | | | | | 11,00 | 2,58 |
| 17. Apr | 35,64 | 33,96 | 1,47 | 374,00 | 37,67 | 7,37 | 15,07 | 3,13 |
| | 32,90 | | | 371,00 | | | | |
| | 33,33 | | | 385,00 | | | | |
| 29. Mai | 23,55 | 23,42 | 0,67 | 225,00 | 21,17 | 11,72 | 12,54 | 2,85 |
| | 22,70 | | | 203,00 | | | | |
| | 24,02 | | | 207,00 | | | | |
| 10. Jul | 31,25 | 30,48 | 0,76 | 443,00 | 40,67 | 31,94 | 12,71 | 2,27 |
| | 29,73 | | | 383,00 | | | | |
| | 30,45 | | | 394,00 | | | | |
| 11. Sep | 29,15 | 28,91 | 1,30 | 487,00 | 46,97 | 15,04 | 11,88 | 2,00 |
| | 27,50 | | | 460,00 | | | | |
| | 30,07 | | | 462,00 | | | | |
| 16. Okt | 29,89 | 34,29 | 3,84 | 425,00 | 44,83 | 20,82 | 12,70 | 2,82 |
| | 36,01 | | | 455,00 | | | | |
| | 36,96 | | | 465,00 | | | | |
| 20. Nov | 40,31 | 40,51 | 0,31 | 446,00 | 45,57 | 12,66 | 10,57 | 2,95 |
| | 40,35 | | | 470,00 | | | | |
| | 40,86 | | | 451,00 | | | | |
| 11. Dez | 26,07 | 28,67 | 2,41 | 496,00 | 49,60 | 8,00 | 11,71 | 2,58 |
| | 29,13 | | | 488,00 | | | | |
| | 30,82 | | | 504,00 | | | | |
| 22. Jan | 34,28 | 35,07 | 1,28 | 475,00 | 42,33 | 46,74 | 14,41 | 2,71 |
| | 36,55 | | | 384,00 | | | | |
| | 34,38 | | | 411,00 | | | | |
| 19. Feb | 29,82 | 31,13 | 1,14 | 558,00 | 54,10 | 15,39 | 18,13 | 3,34 |
| | 31,73 | | | 537,00 | | | | |
| | 31,85 | | | 528,00 | | | | |
| 9. Apr | 29,41 | 27,44 | 1,78 | 541,00 | 55,40 | 16,82 | 8,42 | 2,72 |
| | 26,97 | | | 573,00 | | | | |
| | 25,95 | | | 548,00 | | | | |
| 30. Apr | 29,47 | 28,42 | 1,77 | 508,00 | 51,47 | 17,95 | 15,50 | 3,01 |
| | 29,41 | | | 535,00 | | | | |
| | 26,37 | | | 501,00 | | | | |
| 11. Jun | 38,20 | 27,29 | 9,46 | 382,00 | 40,03 | 19,04 | 13,71 | 3,58 |
| | 22,27 | | | 420,00 | | | | |
| | 21,40 | | | 399,00 | | | | |
| 9. Jul | 29,70 | 26,99 | 2,35 | 284,00 | 28,43 | 7,51 | 10,95 | 2,14 |
| | 25,50 | | | 277,00 | | | | |
| | 25,77 | | | 292,00 | | | | |
| 6. Aug | 29,70 | 29,21 | 0,58 | 325,00 | 33,23 | 8,08 | 12,45 | 4,51 |
| | 28,57 | | | 341,00 | | | | |
| | 29,35 | | | 331,00 | | | | |
| 17. Sep | 29,67 | 26,80 | 2,61 | 547,00 | 51,83 | 26,76 | 13,09 | 3,48 |
| | 26,14 | | | 494,00 | | | | |
| | 24,58 | | | 514,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO ₃ mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|-------|-------------------------|------------|----------|---------------|------------|
| 31. Okt | | | 24 | 9 | | |
| 28. Nov | 7,331 | 18,6 | | | | |
| 06. Mrz | 7,369 | 19,8 | | | | |
| 24. Apr | | | 21 | 8 | | |
| 26. Jun | 7,397 | 22,1 | | | | |
| 28. Jun | 7,429 | 25,1 | | | | |
| 25. Sep | 7,339 | 21,8 | | | | |
| 23. Okt | | | 22 | 6 | 117 | 7,99 |
| 11. Dez | | | | | 137 | 8,59 |
| 18. Dez | 7,355 | 20,4 | | | | |
| 22. Jan | | | | | 135 | 8,96 |

Krankheiten

diabetische Nephropathie, Anämie, Polyneuropathie, sek. Hyperparathyreodismus

Medikamente

Vitarenal (Vitaminpräparat), Amlodipin, Torasemid, Moxonidin, Carvedilol, Simvastatin, Acetylsalicylsäure, Pantoprazol, Insulin, Clopidogrel, Calciumacetat, Erythropoetin, Eisen

Einzelergebnisse Patient 4

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|-------------------------|-------|--------|----------------------------|----------|--------|----------|--------|
| 24. Okt | 20,35 20,83 19,72 | 20,30 | 0,56 | 194,00 187,00 188,00 | 18,97 | 3,79 | 16,84 | 2,74 |
| 28. Nov | | | | | | | 12,37 | 2,28 |
| 09. Jan | 8,92 8,91 9,93 | 9,25 | 0,59 | 132,00 129,00 144,00 | 13,50 | 7,94 | 16,11 | 3,47 |
| 06. Feb | 15,79 14,62 15,37 | 15,26 | 0,59 | 378,00 389,00 379,00 | 38,20 | 6,08 | 15,66 | 2,65 |
| 13. Mrz | | | | | | | 13,42 | 2,52 |
| 17. Apr | 23,86 24,78 21,78 | 23,47 | 1,54 | 332,00 359,00 328,00 | 33,97 | 16,86 | 16,12 | 3,15 |
| 19. Jun | 26,89 24,22 24,04 | 25,05 | 1,60 | 291,00 322,00 320,00 | 31,10 | 17,35 | 12,60 | 2,20 |
| 10. Jul | | | | | | | 12,50 | 2,80 |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|
| 31. Okt | | | 31 | 10 | 83 |
| 28. Nov | 7,376 | 23,8 | | | |
| 02. Jan | | | | 73 | |
| 06. Feb | 7,309 | 21,4 | | | |
| 24. Apr | | | 27 | 5 | 150 |
| 26. Jun | 7,406 | 19,2 | | | |

Krankheiten

Diabetische Nephropathie, Anämie, Polyneuropathie, arterielle Hypertonie

Medikamente

Calciumacetat, Erythropoetin, Vitarenal (Vitaminpräparat), Omeprazol, Acetylsalicylsäure, Colecalciferol, Eisen

Einzelergebnisse Patient 5

Studienbeginn Februar 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|-------------------------|-------|--------|----------------------------|----------|--------|----------|--------|
| 13. Feb | 24,81 26,68 25,24 | 25,58 | 0,98 | 383,00 354,00 360,00 | 36,57 | 15,31 | 12,53 | 1,80 |
| 13. Mrz | 25,98 27,56 25,74 | 26,43 | 0,99 | 337,00 311,00 317,00 | 32,17 | 13,61 | 11,09 | 2,02 |
| 17. Apr | 26,50 30,69 28,82 | 28,67 | 2,10 | 340,00 342,00 339,00 | 34,03 | 1,53 | 17,82 | 3,46 |
| 19. Jun | 34,78 32,29 31,46 | 32,84 | 1,73 | 412,00 412,00 407,00 | 41,03 | 2,89 | 9,69 | 2,85 |
| 10. Jul | 33,90 36,63 37,44 | 35,99 | 1,85 | 369,00 370,00 382,00 | 37,37 | 7,23 | 12,80 | 3,01 |
| 16. Okt | 26,37 21,55 | 23,96 | 3,41 | 366,00 407,00 | 38,65 | 28,99 | 14,83 | 3,66 |
| 20. Nov | 20,21 25,27 25,47 | 23,65 | 2,98 | 386,00 338,00 386,00 | 37,00 | 27,71 | 11,21 | 2,39 |
| 11. Dez | 12,73 16,65 17,84 | 15,74 | 2,67 | 453,00 345,00 323,00 | 37,37 | 69,58 | 13,31 | 2,16 |
| 22. Jan | 20,61 19,61 20,69 | 20,30 | 0,60 | 424,00 427,00 394,00 | 41,50 | 18,25 | 14,81 | 3,27 |

| | | | | | | | | |
|---------|-------------------------|-------|------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 19. Feb | 23,44 22,89 24,73 | 23,69 | 0,94 | 455,00 420,00 433,00 | 43,60 | 17,69 | 13,82 | 2,33 |
| 19. Mrz | 19,40 19,40 21,42 | 20,07 | 1,17 | 455,00 447,00 444,00 | 44,87 | 5,69 | 14,21 | 3,99 |
| 14. Mai | 18,78 23,79 24,53 | 22,37 | 3,13 | 480,00 482,00 510,00 | 49,07 | 16,77 | 16,44 | 4,24 |
| 11. Jun | 24,63 19,40 26,00 | 23,34 | 3,48 | 471,00 405,00 423,00 | 43,30 | 34,12 | 15,10 | 4,18 |
| 9. Jul | 21,98 20,63 21,44 | 21,35 | 0,68 | 286,00 431,00 407,00 | 37,47 | 77,72 | 15,86 | 3,25 |
| 6. Aug | 17,82 20,73 19,67 | 19,41 | 1,47 | 503,00 489,00 511,00 | 50,10 | 11,14 | 23,85 | 11,11 |
| 17. Sep | 25,47 22,01 23,83 | 23,77 | 1,73 | 456,00 418,00 415,00 | 42,97 | 22,85 | 10,38 | 2,02 |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|
| 06. Mrz | 7,363 | 19,5 | | | |
| 24. Apr | | | 9,6 | | 239 |
| 05. Jun | | | | 36 | |
| 26. Jun | 7,366 | 21,4 | | | |
| 24. Jul | | | | 35 | |
| 25. Sep | 7,32 | 16,7 | | | |
| 20. Okt | | | 11 | 34 | 53,3 |
| 13. Nov | | | | 20 | |
| 18. Dez | 7,355 | 15,3 | | | |

Krankheiten

Chron. Glomerulonephritis, Anämie, arterielle Hypertonie,
sek. Hyperparathyreodismus

Medikamente

Vitarenal (Vitaminpräparat), Ranitidin, Ibuprofen, Diclofenac, Natriumhydrogencarbonat
Calciumacetat, Erythropoetin, Eisen, Colecalciferol

Einzelergebnisse Patient 6

Studienbeginn Februar 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 13. Feb | 36,38 | 34,91 | 1,48 | 507,00 | 49,40 | 11,79 | 13,11 | 1,69 |
| | 33,43 | | | 484,00 | | | | |
| | 34,92 | | | 491,00 | | | | |
| 13. Mrz | 28,57 | 30,15 | 1,43 | 375,00 | 32,40 | 44,24 | 12,74 | 2,35 |
| | 30,54 | | | 296,00 | | | | |
| | 31,34 | | | 301,00 | | | | |
| 17. Apr | 35,12 | 34,29 | 2,07 | 401,00 | 36,03 | 43,78 | 14,61 | 2,14 |
| | 31,94 | | | 314,00 | | | | |
| | 35,82 | | | 366,00 | | | | |
| 29. Mai | 32,11 | 35,02 | 2,79 | 250,00 | 24,40 | 5,57 | 13,93 | 3,72 |
| | 37,68 | | | 243,00 | | | | |
| | 35,27 | | | 239,00 | | | | |
| 10. Jul | 41,75 | 41,09 | 1,36 | 300,00 | 32,33 | 29,14 | 14,66 | 3,54 |
| | 39,53 | | | 356,00 | | | | |
| | 41,99 | | | 314,00 | | | | |
| 11. Sep | 37,40 | 38,04 | 0,67 | 482,00 | 45,90 | 20,95 | 12,70 | 2,51 |
| | 37,98 | | | 441,00 | | | | |
| | 38,73 | | | 454,00 | | | | |
| 16. Okt | 56,73 | 59,58 | 5,62 | 353,00 | 34,93 | 14,84 | 14,41 | 3,60 |
| | 55,96 | | | 333,00 | | | | |
| | 66,06 | | | 362,00 | | | | |
| 20. Nov | 37,59 | 41,80 | 3,66 | 340,00 | 35,57 | 15,04 | 9,78 | 2,38 |
| | 44,20 | | | 370,00 | | | | |
| | 43,61 | | | 357,00 | | | | |
| 11. Dez | 28,35 | 32,42 | 6,18 | 412,00 | 46,50 | 78,35 | 12,8 | 1,91 |
| | 29,38 | | | 428,00 | | | | |
| | 39,53 | | | 555,00 | | | | |
| 22. Jan | 31,31 | 35,86 | 3,95 | 473,00 | 47,83 | 15,70 | 17,21 | 3,56 |
| | 37,89 | | | 496,00 | | | | |
| | 38,39 | | | 466,00 | | | | |
| 19. Feb | 34,56 | 36,05 | 2,38 | 482,00 | 47,30 | 13,89 | 13,66 | 2,99 |
| | 38,80 | | | 457,00 | | | | |
| | 34,79 | | | 480,00 | | | | |
| 19. Mrz | 26,92 | 28,68 | 3,38 | 305,00 | 32,10 | 27,71 | 14,88 | 2,82 |
| | 32,58 | | | 305,00 | | | | |
| | 26,55 | | | 353,00 | | | | |
| 11. Jun | 36,93 | 33,99 | 2,58 | 429,00 | 42,80 | 5,57 | 11,77 | 2,73 |
| | 32,10 | | | 422,00 | | | | |
| | 32,93 | | | 433,00 | | | | |
| 09. Jul | | | | | | | 15,41 | 4,4 |
| 06. Aug | 35,75 | 35,26 | 4,18 | 421,00 | 42,50 | 3,61 | 13,07 | 4,47 |
| | 39,18 | | | 428,00 | | | | |
| | 30,86 | | | 426,00 | | | | |
| 17. Sep | 38,42 | 39,69 | 2,30 | 319,00 | 37,27 | 46,50 | 12,84 | 3,78 |
| | 42,35 | | | 398,00 | | | | |
| | 38,31 | | | 401,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|
| 06. Mrz | 7,347 | 19,3 | | | |
| 24. Apr | | | 17 | 25 | 114 |
| 26. Jun | 7,33 | 21,4 | | | |
| 17. Jul | | | | 44 | |
| 25. Sep | 7,313 | 18,9 | | | |
| 23. Okt | | | 11 | 11 | 36,6 |
| 18. Dez | 7,454 | 24,6 | | | |

Krankheiten

Nierenarterienstenose beidseits, Anämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, KHK, Z.n. Apoplex

Medikamente

Clopidogrel, Torasemid, Metoprolol, alpha-Calcidiol, Insulin, Vitarenal (Vitaminpräparat), Mirtazapin, Omeprazol, Amlodipin, Telmisartan, Atorvastatin, Calciumacetat, Erythropoetin, Eisen

Einzelergebnisse Patient 7

Studienbeginn Mai 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 29. Mai | 40,51 | 42,42 | 2,03 | 192,00 | 20,63 | 15,63 | 14,92 | 2,98 |
| | 44,55 | | | 223,00 | | | | |
| | 42,20 | | | 204,00 | | | | |
| 10. Jul | 49,04 | 48,31 | 1,28 | 370,00 | 39,00 | 17,35 | 13,51 | 2,88 |
| | 49,07 | | | 401,00 | | | | |
| | 46,83 | | | 399,00 | | | | |
| 11. Sep | 61,20 | 61,43 | 0,74 | 470,00 | 48,27 | 11,02 | 12,07 | 3,21 |
| | 62,26 | | | 488,00 | | | | |
| | 60,84 | | | 490,00 | | | | |
| 16. Okt | 53,02 | 54,18 | 6,34 | 410,00 | 41,37 | 3,51 | 13,78 | 2,55 |
| | 48,51 | | | 417,00 | | | | |
| | 61,02 | | | 414,00 | | | | |
| 20. Nov | | | | | | | 10,80 | 1,83 |
| 11. Dez | 84,29 | 90,56 | 9,02 | 541,00 | 52,50 | 25,16 | 12,01 | 2,33 |
| | 100,90 | | | 538,00 | | | | |
| | 86,48 | | | 496,00 | | | | |
| 22. Jan | 77,29 | 79,07 | 2,07 | 549,00 | 57,77 | 46,23 | 13,21 | 3,48 |
| | 78,58 | | | 553,00 | | | | |
| | 81,35 | | | 631,00 | | | | |
| 09. Apr | 66,67 | 68,13 | 1,33 | 645,00 | 65,33 | 9,07 | 12,05 | 4,32 |
| | 68,45 | | | 652,00 | | | | |
| | 69,27 | | | 663,00 | | | | |
| 30. Apr | 78,13 | 76,21 | 2,11 | 609,00 | 60,17 | 21,94 | 16,76 | 3,89 |
| | 73,96 | | | 577,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|--------|--------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 76,55 | | | 619,00 | | | | |
| 11. Jun | 64,58 | 66,37 | 1,88 | 480,00 | 45,53 | 30,66 | 13,92 | 3,16 |
| | 66,21 | | | 465,00 | | | | |
| | 68,32 | | | 421,00 | | | | |
| 09. Jul | 70,94 | 72,45 | 2,03 | 537,00 | 52,37 | 12,22 | 15,43 | 4,44 |
| | 74,76 | | | 513,00 | | | | |
| | 71,64 | | | 521,00 | | | | |
| 06. Aug | 101,76 | 105,97 | 3,64 | 638,00 | 64,63 | 9,71 | 10,06 | 2,63 |
| | 108,06 | | | 657,00 | | | | |
| | 108,08 | | | 644,00 | | | | |
| 17. Sep | 90,91 | 91,17 | 2,55 | 577,00 | 58,60 | 7,94 | 12,03 | 3,40 |
| | 93,84 | | | 592,00 | | | | |
| | 88,76 | | | 589,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|
| 26. Apr | | | 0,5 | | 82 |
| 26. Jun | 7,348 | 22,8 | | | |
| 25. Sep | 7,363 | 21,6 | | | |
| 23. Okt | | | 0,9 | 3 | 19,9 |
| 20. Nov | | | | 12,6 | |
| 18. Dez | 7,346 | 18,8 | | | |
| 05. Feb | | | | 33,4 | |

Krankheiten

Diabetische Nephropathie, Anämie, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ 2,

Medikamente

Clonidin, Mirtazapin, Vitarenal (Vitaminpräparat), Calciumcarbonat, Insulin, Torasemid, Nifedipin, Telmisartan, Atorvastatin, Metoprolol, Dihydralazin, Acetylsalicylsäure
Erythropoetin, Eisen, Colecalciferol, Thyroxin

Einzelergbnisse Patient 8

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|----------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 18. Sept | 22,29 | 21,83 | 1,30 | 597,00 | 61,23 | 20,79 | | |
| | 20,37 | | | 636,00 | | | | |
| | 22,84 | | | 604,00 | | | | |
| 14. Nov | 11,99 | 13,55 | 1,42 | 197,00 | 20,60 | 13,89 | 10,25 | 2,37 |
| | 14,76 | | | 222,00 | | | | |
| | 13,90 | | | 199,00 | | | | |
| 12. Dez | 15,70 | 16,88 | 1,03 | 452,00 | 43,77 | 15,63 | 11,26 | 2,09 |
| | 17,61 | | | 421,00 | | | | |
| | 17,32 | | | 440,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------------------------|-------|------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 10. Apr | 18,10 19,42 17,56 | 18,36 | 0,96 | 584,00 571,00 605,00 | 58,67 | 17,16 | 13,64 | 13,18 |
| 23. Jul | 12,82 12,68 13,62 | 13,04 | 0,51 | 762,00 686,00 692,00 | 71,33 | 42,25 | 14,54 | 3,04 |
| 11. Sep | 15,46 18,57 16,39 | 16,81 | 1,60 | 616,00 601,00 614,00 | 61,03 | 8,14 | 12,16 | 3,44 |
| 5. Nov | 17,27 20,90 17,84 | 18,67 | 1,95 | 596,00 574,00 580,00 | 58,33 | 11,37 | 14,21 | 2,55 |

Laborwerte

| | pH | HCO ₃ mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|-------|-------------------------|------------|----------|--------------|---------------|------------|
| 15. Sep | 7,314 | 19,7 | | | | | |
| 18. Sep | | | | | | 246 | 11,4 |
| 10. Okt | 7,416 | 26,2 | | | | 99 | 8,94 |
| 24. Okt | 7,333 | 28,9 | 33 | 3,8 | 44 | 117 | 9,5 |
| 20. Nov | 7,363 | 23,3 | | | | 119 | 9,88 |
| 12. Dez | 7,33 | 20,2 | | | | 153 | 10,4 |
| 11. Jan | 7,319 | 23,8 | 29 | | 52 | 134 | 10,9 |
| 16. Feb | 7,343 | 21,6 | | 2,9 | | 128 | 13 |
| 15. Mrz | 7,337 | 22,2 | 46 | 2,9 | 5 | 125 | 14 |
| 10. Apr | 7,32 | 21,9 | | 2,9 | | 145 | 15,2 |
| 18. Mai | 7,285 | 22,7 | | | | 141 | 14,2 |
| 11. Jun | 7,326 | 28,1 | 92 | | 58,2 | 132 | 15,7 |
| 23. Jul | | | | | | 143 | 15,8 |
| 10. Sep | | | 73 | | 63 | 141 | 17,5 |
| 05. Nov | 7,348 | 23,4 | | | | 115 | 15,9 |
| 15. Nov | | | | 2,9 | | | |
| 05. Dez | 7,332 | 19,6 | 77 | | 60,6 | 140 | 17,3 |

Krankheiten

Fokal segmentale Glomerulosklerose, Z.n. Nierentransplantation und Transplantatnephropathie, arterielle Hypertonie, Anämie, sek.Hyperparathyreodismus

Medikamente

Metoprolol, Vitarenal (Vitaminpräparat), Colecalciferol, Fluorid,

Einzelergebnisse Patient 9

Studienbeginn November 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|-------------------------|-------|--------|-------------------|----------|--------|----------|--------|
| 14. Nov | 24,85 21,7 23,51 | 23,35 | 1,58 | 214 211 207 | 21,07 | 3,51 | 10,98 | 2,02 |
| 11. Dez | 46,78 48,37 49,47 | 48,21 | 1,35 | 407 446 410 | 42,1 | 21,7 | 15,27 | 3,14 |
| 22. Jan | 43,61 43,39 44,16 | 43,72 | 0,4 | 381 389 370 | 38 | 9,54 | 15,76 | 2,25 |
| 9. Apr | 33,18 31,76 32,66 | 32,53 | 0,72 | 510 513 518 | 51,37 | 4,04 | 14,15 | 3,54 |
| 22. Mai | | | | | | | 18,27 | 5,03 |
| 26. Jun | 40,66 37,28 38,61 | 38,85 | 1,7 | 620 566 663 | 61,63 | 48,6 | 10,29 | 2,4 |
| 24. Jul | 35,71 35,71 35,05 | 35,49 | 0,38 | 313 360 351 | 34,13 | 24,95 | 16,04 | 3,93 |
| 18. Sep | 30,69 31,7 32,88 | 31,76 | 1,1 | 554 558 547 | 55,3 | 5,57 | 16,68 | 3,23 |
| 23. Okt | 50,43 48,97 49,61 | 49,67 | 0,73 | 442 460 461 | 45,43 | 10,69 | 14,76 | 2,42 |
| 27. Nov | 27,48 28,43 31,68 | 29,2 | 2,2 | 624 602 629 | 61,83 | 14,36 | 10,84 | 1,58 |
| 18. Dez | | | | | | | 14,11 | 3,36 |
| 29. Jan | 24,73 30,24 30,95 | 28,64 | 3,4 | 535 528 537 | 53,33 | 4,73 | 12,58 | 2,95 |
| 12. Mrz | | | | | | | 11,02 | 1,76 |
| 15. Apr | 30,45 31,28 29,76 | 30,5 | 0,76 | 597 612 584 | 59,8 | 14,01 | 15,79 | 2,68 |

Laborwerte

| | pH | PTH pmol/l | CRP mg/l | Leucos/nl | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|------|------------|----------|-----------|---------------|------------|
| 17. Okt | | 45,3 | | | | |
| 27. Nov | | | | 8,19 | 165 | 6,45 |
| 18. Dez | | | | 9,54 | 155 | 6,15 |
| 02. Jan | | | 28 | 8,8 | 137 | 5,23 |
| 22. Jan | 7,32 | | | 9,38 | 163 | 5,1 |
| 05. Feb | 7,34 | 33,6 | | | 176 | 5,58 |

| | | | | | |
|---------|------|------|------|-----|------|
| 26. Feb | 7,34 | | | 160 | 5,71 |
| 14. Mrz | 7,33 | | | | |
| 09. Apr | | 36,8 | | | |
| 25. Apr | 7,38 | 31,9 | 10,4 | 146 | 6,27 |
| 30. Apr | 7,32 | | 9,34 | 160 | 6,04 |
| 07. Mai | 7,58 | 31,9 | 7,58 | 142 | 6,24 |
| 16. Jun | | | 26 | | |
| 25. Jun | | | 8,86 | | |
| 16. Jul | 7,38 | 21,3 | | 116 | 6,71 |
| 30. Jul | | | 9,75 | | |
| 27. Aug | | | 9,38 | | |
| 01. Okt | 7,32 | | 9,37 | | |
| 22. Okt | 7,31 | | 9,74 | 131 | 6,84 |
| 15. Nov | | | | 162 | |
| 26. Nov | | | 9,46 | | |

Krankheiten

V.a. diabetische Nephropathie, Anämie, sek. Hyperparathyreodismus, Diabetes mellitus Typ 2, diabetisches Spätsyndrom, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie

Medikamente

Calcitriol, Fosinopril, Furosemid, Calciumacetat, Vitarenal (Vitaminpräparat), Simvastatin
Bisoprolol, Omeprazol, Liponsäure, Erythropoetin, Eisen, Vitamin B12

Einzelergebnisse Patient 10

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 17. Okt | 34,07 | 35,63 | 1,96 | 512,00 | 49,57 | 14,36 | 11,51 | 3,52 |
| | 37,83 | | | 490,00 | | | | |
| | 34,99 | | | 485,00 | | | | |
| 6. Nov | 24,85 | 26,53 | 2,08 | 596,00 | 57,00 | 31,48 | 14,31 | 3,28 |
| | 28,85 | | | 579,00 | | | | |
| | 25,89 | | | 535,00 | | | | |
| 12. Dez | 31,81 | 32,90 | 0,95 | 451,00 | 46,50 | 12,49 | 12,65 | 2,23 |
| | 33,37 | | | 475,00 | | | | |
| | 33,53 | | | 469,00 | | | | |
| 16. Jan | 25,77 | 26,53 | 0,94 | 461,00 | 42,97 | 29,28 | 12,11 | 1,76 |
| | 27,59 | | | 425,00 | | | | |
| | 26,24 | | | 403,00 | | | | |
| 20. Feb | 29,81 | 28,77 | 1,44 | 529,00 | 53,13 | 15,63 | 15,54 | 4,47 |
| | 27,13 | | | 517,00 | | | | |
| | 29,38 | | | 548,00 | | | | |
| 3. Apr | 32,50 | 31,59 | 1,06 | 487,00 | 47,53 | 11,06 | 13,83 | 4,17 |
| | 30,42 | | | 465,00 | | | | |
| | 31,85 | | | 474,00 | | | | |
| 14. Mai | 19,65 | 20,03 | 1,52 | 245,00 | 21,97 | 22,14 | 17,20 | 3,12 |
| | 21,70 | | | 204,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 18,74 | | | 210,00 | | | | |
| 25. Jun | 27,92 | 26,55 | 1,34 | 537,00 | 55,13 | 13,20 | 12,94 | 2,08 |
| | 25,24 | | | 563,00 | | | | |
| | 26,50 | | | 554,00 | | | | |
| 23. Jul | 38,09 | 36,52 | 1,64 | 547,00 | 55,03 | 23,18 | 14,07 | 4,57 |
| | 36,64 | | | 575,00 | | | | |
| | 34,82 | | | 529,00 | | | | |
| 23. Okt | 21,67 | 22,72 | 3,81 | 537,00 | 58,63 | 42,77 | 14,80 | 2,61 |
| | 19,55 | | | 613,00 | | | | |
| | 26,94 | | | 609,00 | | | | |
| 17. Dez | 25,95 | 24,79 | 1,01 | 487,00 | 48,57 | 9,07 | 16,34 | 3,44 |
| | 24,32 | | | 476,00 | | | | |
| | 24,11 | | | 494,00 | | | | |
| 29. Jan | 22,18 | 25,33 | 3,35 | 529,00 | 50,70 | 29,10 | 12,58 | 1,99 |
| | 28,85 | | | 474,00 | | | | |
| | 24,95 | | | 518,00 | | | | |
| 2. Apr | 32,67 | 29,77 | 3,01 | 547,00 | 55,60 | 28,58 | 12,25 | 3,07 |
| | 26,66 | | | 533,00 | | | | |
| | 29,98 | | | 588,00 | | | | |
| 14. Mai | 29,62 | 31,64 | 2,07 | 537,00 | 55,73 | 21,59 | 14,58 | 3,13 |
| | 33,75 | | | 580,00 | | | | |
| | 31,55 | | | 555,00 | | | | |
| 11. Jun | 29,91 | 27,67 | 2,20 | 385,00 | 38,47 | 5,51 | 13,41 | 3,22 |
| | 25,52 | | | 390,00 | | | | |
| | 27,59 | | | 379,00 | | | | |
| 9. Jul | 26,47 | 24,85 | 1,47 | 560,00 | 56,00 | 5,00 | 12,32 | 2,30 |
| | 23,60 | | | 555,00 | | | | |
| | 24,49 | | | 565,00 | | | | |
| 6. Aug | 32,00 | 33,30 | 2,06 | 433,00 | 43,13 | 8,62 | 11,89 | 3,26 |
| | 32,23 | | | 422,00 | | | | |
| | 35,68 | | | 439,00 | | | | |
| 17. Sep | 32,13 | 31,86 | 1,19 | 648,00 | 60,93 | 38,02 | 10,26 | 2,08 |
| | 32,90 | | | 608,00 | | | | |
| | 30,56 | | | 572,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|---------------|------------|
| 17. Okt | | | | | | 142 | 5,8 |
| 06. Nov | | | 33 | 6 | 157 | 143 | 5 |
| 12. Dez | 7,299 | 21,2 | | 9 | | 168 | 4,84 |
| 16. Jan | | | | 6 | | 172 | 4,46 |
| 03. Apr | 7,308 | 19,8 | | 9 | | 164 | 4,6 |
| 14. Mai | 7,251 | 20,5 | | 6 | | 197 | 5,79 |
| 25. Jun | 7,276 | 20,4 | | 4 | | 167 | 5,83 |
| 23. Jul | 7,345 | 23,2 | | 5 | | 156 | 5,54 |
| 11. Sep | | | 25 | 6 | 80 | 159 | 4,99 |
| 23. Okt | 7,274 | 17,5 | | 22 | | 171 | 6,29 |
| 20. Nov | 7,276 | 22,9 | 27 | 5,3 | | 178 | 6,79 |
| 12. Dez | 7,276 | 21,7 | | 37,8 | 41,2 | 180 | 7,49 |
| 17. Dez | | | 37 | | | 63 | 5,37 |
| 22. Jan | | | | | | 95 | 6,01 |
| 20. Feb | 7,273 | 19,3 | | | | 189 | 4,47 |

Krankheiten

Mesangial-proliferative Glomerulonephritis Typ IgA, Anämie, arterielle Hypertonie, sek. Hyperparathyreodismus, Z.n. ischämischem Insult

Medikamente

Quinapril, Nevibolol, Torasemid, Colecalciferol, Fluorid, Tamsulosin, Eisen
Calciumacetat, Natriumhydrogencarbonat, Zink, Vitarenal (Vitaminpräparat), Clopidogrel, Erythropoetin,

Einzelergebnisse Patient 11

Studienbeginn November 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 27. Nov | 55,35 | 59,19 | 3,79 | 464,00 | 46,67 | 5,51 | 15,12 | 3,03 |
| | 62,93 | | | 473,00 | | | | |
| | 59,28 | | | 463,00 | | | | |
| 15. Jan | 31,95 | 34,60 | 2,64 | 415,00 | 43,70 | 19,08 | 13,20 | 3,08 |
| | 37,22 | | | 449,00 | | | | |
| | 34,64 | | | 447,00 | | | | |
| 12. Mrz | | | | | | | 13,38 | 2,12 |
| 8. Mai | 8,91 | 10,66 | 1,52 | 689,00 | 67,27 | 20,98 | 18,50 | 3,87 |
| | 11,55 | | | 649,00 | | | | |
| | 11,53 | | | 680,00 | | | | |
| 19. Jun | 34,42 | 36,67 | 2,66 | 397,00 | 41,10 | 12,77 | 12,74 | 3,02 |
| | 39,60 | | | 422,00 | | | | |
| | 35,98 | | | 414,00 | | | | |
| 17. Jul | 33,66 | 32,46 | 1,09 | 460,00 | 43,63 | 20,98 | 13,67 | 2,62 |
| | 31,53 | | | 420,00 | | | | |
| | 32,20 | | | 429,00 | | | | |
| 11. Sep | 29,95 | 29,83 | 0,43 | 558,00 | 52,27 | 34,08 | 11,68 | 2,27 |
| | 29,35 | | | 520,00 | | | | |
| | 30,18 | | | 490,00 | | | | |
| 23. Nov | 45,94 | 47,62 | 1,59 | 373,00 | 38,43 | 17,10 | 10,77 | 2,46 |
| | 47,81 | | | 404,00 | | | | |
| | 49,10 | | | 376,00 | | | | |

Laborwerte

| | PTH pmol/l | Vit D nmol/l | CRP mg/l | Leucos/nl | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|------------|--------------|----------|-----------|---------------|------------|
| 20. Mrz | | | 0,01 | | 77 | 5,5 |
| 26. Mrz | | | | | 176 | 9,88 |
| 03. Apr | 32 | | | | | |
| 10. Apr | | | | 7,07 | | |
| 17. Apr | | | | 8,53 | 214 | 10,7 |
| 05. Jun | 47 | | 7 | 8,57 | 163 | 9,98 |
| 26. Jun | | | | 8,38 | | |
| 24. Jul | | | | 8,17 | | 11,6 |

| | | | | | | |
|---------|----|----|-----|------|-----|------|
| 04. Sep | | | 5 | 7,37 | 159 | 11,5 |
| 24. Sep | | | | 6,98 | | |
| 01. Okt | | | | 8,79 | | |
| 08. Okt | 18 | | | 8,78 | 171 | 11,7 |
| 29. Okt | | | | 7,69 | | |
| 19. Nov | 31 | 35 | 3,2 | 7,45 | 182 | 12,3 |

Krankheiten

V.a. chron. Glomerulonephritis, Aortenstenose, arterielle Hypertonie, sek.Hyperparathyreodismus,

Medikamente

Captopril, Calciumcarbonat, Colecalciferol, Fluorid, Torasemid, Calcitriol
Vitarenal (Vitaminpräparat), Erythropoetin, Eisen

Einzelergebnisse Patient 12

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 18. Sep | 23,76 | 24,81 | 1,01 | 599,00 | 59,17 | 10,21 | 18,72 | 3,86 |
| | 25,77 | | | 596,00 | | | | |
| | 24,90 | | | 580,00 | | | | |
| 30. Okt | 36,42 | 38,10 | 1,59 | 354,00 | 34,47 | 20,65 | 13,09 | 3,08 |
| | 39,58 | | | 321,00 | | | | |
| | 38,31 | | | 359,00 | | | | |
| 4. Dez | 38,58 | 39,36 | 0,90 | 359,00 | 35,93 | 18,50 | 11,23 | 2,16 |
| | 40,35 | | | 378,00 | | | | |
| | 39,14 | | | 341,00 | | | | |
| 19. Feb | | | | | | | 11,31 | 2,12 |
| 9. Apr | 30,13 | 33,57 | 3,00 | 431,00 | 42,00 | 24,43 | 12,17 | 3,60 |
| | 34,97 | | | 392,00 | | | | |
| | 35,61 | | | 437,00 | | | | |
| 14. Mai | 35,02 | 36,31 | 1,26 | 622,00 | 62,03 | 10,60 | 15,36 | 2,86 |
| | 36,36 | | | 609,00 | | | | |
| | 37,54 | | | 630,00 | | | | |
| 25. Jun | 33,26 | 30,93 | 2,28 | 461,00 | 45,50 | 16,82 | 13,67 | 3,51 |
| | 28,71 | | | 436,00 | | | | |
| | 30,82 | | | 468,00 | | | | |
| 23. Jul | 32,70 | 32,33 | 0,51 | 660,00 | 66,53 | 6,11 | 18,48 | 3,38 |
| | 31,75 | | | 664,00 | | | | |
| | 32,54 | | | 672,00 | | | | |
| 22. Okt | 24,04 | 23,60 | 2,98 | 598,00 | 61,80 | 24,27 | 12,65 | 2,74 |
| | 20,43 | | | 645,00 | | | | |
| | 26,34 | | | 611,00 | | | | |
| 26. Nov | 29,24 | 33,44 | 3,90 | 549,00 | 57,87 | 27,39 | 13,11 | 2,52 |
| | 34,11 | | | 584,00 | | | | |
| | 36,96 | | | 603,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------------------------|-------|------|----------------------------|-------|-------|-------|------|
| 17. Dez | 34,69 27,53 31,01 | 31,08 | 3,58 | 524,00 548,00 534,00 | 53,53 | 12,06 | 16,08 | 2,87 |
| 28. Jan | 26,84 27,59 31,87 | 28,77 | 2,71 | 681,00 645,00 645,00 | 65,70 | 20,78 | 15,13 | 2,63 |
| 25. Feb | 26,71 30,94 27,61 | 28,42 | 2,23 | 516,00 563,00 532,00 | 53,70 | 23,90 | 10,72 | 2,58 |
| 18. Mrz | 27,94 32,50 33,68 | 31,37 | 3,03 | 601,00 686,00 622,00 | 63,63 | 44,28 | 14,49 | 2,76 |
| 29. Apr | 31,34 34,68 35,68 | 33,90 | 2,27 | 716,00 700,00 702,00 | 70,60 | 8,72 | 14,40 | 2,34 |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|-------|-------------|------------|----------|---------------|------------|
| 18. Sep | 7,333 | 19,6 | | | 155 | 5,4 |
| 20. Nov | | | 20,3 | | 46 | 7 |
| 27. Nov | 7,388 | 21,7 | | | | |
| 01. Dez | 7,439 | 23,2 | | | | |
| 11. Dez | | | | | 117 | 7,16 |
| 05. Feb | | | | | 104 | 7,24 |
| 05. Feb | 7,384 | 18,6 | | | | |
| 28. Mrz | | | | | 83 | |
| 09. Apr | | | 13 | 3 | 100 | 7,12 |
| 07. Mai | 7,362 | 22,3 | | | | |
| 28. Mai | | | | | 118 | 8,83 |
| 16. Jul | | | | | 94 | 8,05 |
| 03. Sep | | | | | 103 | 8,37 |
| 05. Sep | | | | | 89 | |
| 24. Sep | 7,473 | 33 | | | | |
| 01. Okt | | | | | 106 | 9,11 |
| 08. Okt | | | | | | |
| 29. Okt | | | 19 | 2,9 | 91 | 8,11 |
| 17. Dez | | | | | 109 | 9,22 |
| 19. Dez | 7,375 | 14,6 | | | | |
| 28. Jan | | | | | 117 | 9,87 |

Krankheiten

rechtsseitige Beckeniere, arterielle Hypertonie, Anämie,
sek. Hyperparathyreodismus, Z.n. Reanimation 10/00, Aortensklerose,

Medikamente

Omeprazol, Torasemid, Vitarenal (Vitaminpräparat), Colecalciferol, Simvastatin,
Calciumacetat, Eisen, Erythropoetin, Acetylsalicylsäure

Einzelergebnisse Patient 13

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|-------------------------|-------|--------|----------------------------|----------|--------|----------|--------|
| 26. Sep | 31,75 27,31 32,38 | 30,48 | 2,76 | 530,00 556,00 492,00 | 52,60 | 32,19 | 12,58 | 2,86 |
| 7. Nov | 17,68 15,41 15,70 | 16,26 | 1,24 | 266,00 265,00 251,00 | 26,07 | 8,39 | 13,09 | 2,67 |
| 12. Dez | 21,76 18,38 22,64 | 20,93 | 2,25 | 183,00 201,00 203,00 | 19,57 | 11,02 | 13,84 | 4,14 |
| 16. Jan | 15,56 17,71 19,16 | 17,48 | 1,81 | 233,00 240,00 241,00 | 23,80 | 4,36 | 13,38 | 2,35 |
| 13. Feb | 18,72 18,23 17,48 | 18,14 | 0,62 | 270,00 264,00 272,00 | 26,87 | 4,16 | 11,51 | 1,70 |
| 20. Mrz | 20,23 23,53 22,46 | 22,07 | 1,68 | 289,00 308,00 301,00 | 29,93 | 9,61 | 14,78 | 3,63 |
| 24. Apr | 24,51 22,62 19,46 | 22,20 | 2,55 | 285,00 280,00 290,00 | 28,50 | 5,00 | 17,31 | 4,45 |
| 22. Mai | | | | | | | 24,60 | 6,28 |

Laborwerte

| | PTH pmol/l | CRP mg/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|------------|----------|---------------|------------|
| 26. Sep | | | 138 | 6,36 |
| 07. Nov | | | 128 | 6,02 |
| 12. Dez | | 11 | 102 | 5,13 |
| 16. Jan | 50 | 6,5 | 125 | 5,6 |
| 13. Feb | | 4,8 | 114 | 5,4 |
| 20. Mrz | | 5,7 | 105 | 5,83 |
| 24. Apr | | 5,9 | 116 | 5,63 |
| 22. Mai | | | 146 | 5,94 |

Krankheiten

V.a. chron. Pyelonephritis, Anämie, sek. Hyperparathyreodismus, M. Basedow

Medikamente

Natriumhydrogencarbonat, Erythropoetin, Calciumacetat, Allopurinol
Bisoprolol, Eisen, Calcitriol, Ciprofloxacin, Dreisavit (Vitamine)

Einzelergebnisse Patient 14

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 26. Sep | | | | | | | 15,97 | 3,79 |
| 7. Nov | 45,41 | 48,22 | 2,62 | 356,00 | 34,43 | 18,50 | 12,63 | 2,78 |
| | 48,64 | | | 354,00 | | | | |
| | 50,60 | | | 323,00 | | | | |
| 12. Dez | 52,53 | 54,84 | 2,75 | 281,00 | 27,07 | 24,21 | 11,92 | 3,18 |
| | 54,11 | | | 288,00 | | | | |
| | 57,88 | | | 243,00 | | | | |
| 16. Jan | 40,57 | 41,97 | 1,74 | 333,00 | 34,10 | 8,00 | 12,55 | 2,71 |
| | 43,92 | | | 341,00 | | | | |
| | 41,43 | | | 349,00 | | | | |
| 13. Feb | 38,96 | 40,71 | 1,55 | 396,00 | 38,73 | 9,61 | 11,34 | 1,73 |
| | 41,91 | | | 377,00 | | | | |
| | 41,26 | | | 389,00 | | | | |
| 20. Mrz | 35,86 | 35,49 | 2,63 | 501,00 | 48,80 | 11,53 | 21,42 | 6,71 |
| | 37,92 | | | 479,00 | | | | |
| | 32,70 | | | 484,00 | | | | |
| 24. Apr | 32,07 | 35,52 | 3,03 | 379,00 | 37,70 | 2,00 | 12,83 | 3,49 |
| | 37,74 | | | 377,00 | | | | |
| | 36,74 | | | 375,00 | | | | |
| 22. Mai | | | | | | | 22,89 | 4,04 |
| 19. Jun | 36,53 | 34,47 | 1,79 | 396,00 | 37,30 | 21,28 | 10,32 | 2,65 |
| | 33,27 | | | 354,00 | | | | |
| | 33,60 | | | 369,00 | | | | |
| 17. Jul | 30,13 | 31,40 | 1,93 | 439,00 | 42,73 | 12,58 | 13,54 | 2,51 |
| | 30,45 | | | 429,00 | | | | |
| | 33,62 | | | 414,00 | | | | |
| 11. Sep | 38,31 | 34,10 | 3,69 | 413,00 | 40,23 | 9,45 | 13,21 | 2,07 |
| | 32,60 | | | 399,00 | | | | |
| | 31,40 | | | 395,00 | | | | |
| 23. Okt | 32,69 | 34,96 | 3,44 | 294,00 | 29,53 | 20,03 | 14,69 | 2,74 |
| | 38,91 | | | 276,00 | | | | |
| | 33,27 | | | 316,00 | | | | |
| 20. Nov | 41,06 | 38,94 | 2,07 | 347,00 | 35,33 | 6,51 | 11,42 | 2,04 |
| | 36,93 | | | 353,00 | | | | |
| | 38,83 | | | 360,00 | | | | |
| 18. Dez | | | | | | | 13,50 | 3,7 |
| 29. Jan | 32,67 | 34,98 | 2,06 | 354,00 | 35,07 | 30,14 | 12,90 | 2,86 |
| | 35,68 | | | 319,00 | | | | |
| | 36,60 | | | 379,00 | | | | |
| 25. Feb | 26,52 | 30,69 | 3,64 | 352,00 | 35,13 | 8,02 | 15,99 | 3,16 |
| | 32,32 | | | 343,00 | | | | |
| | 33,24 | | | 359,00 | | | | |
| 11. Apr | 25,42 | 25,42 | 1,53 | 393,00 | 41,90 | 23,30 | 14,16 | 2,91 |
| | 23,89 | | | 426,00 | | | | |
| | 26,95 | | | 438,00 | | | | |
| 14. Mai | 29,89 | 26,62 | 2,84 | 259,00 | 25,33 | 35,84 | 13,59 | 3,21 |
| | 25,17 | | | 215,00 | | | | |
| | 24,80 | | | 286,00 | | | | |

Laborwerte

| | CRP mg/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|----------|---------------|------------|
| 26. Sep | 3,8 | 135 | 4,92 |
| 11. Okt | | 142 | 5,41 |
| 25. Okt | 3,8 | 147 | 5,54 |
| 07. Nov | | 164 | 6,02 |
| 12. Dez | 3,8 | 147 | 5,44 |
| 16. Jan | 3,8 | 155 | 5,88 |
| 13. Feb | 3,8 | 154 | 5,61 |
| 20. Mrz | 3,8 | 132 | 5,52 |
| 24. Apr | 3,5 | 133 | 5,75 |
| 22. Mai | 3,5 | 157 | 5,63 |
| 19. Jun | 3,5 | 152 | 5,84 |
| 17. Jul | 3,5 | 168 | 5,75 |
| 11. Sep | 3,1 | 162 | 5,5 |
| 23. Okt | | 159 | 5,81 |
| 20. Nov | 3,1 | 142 | 5,61 |
| 18. Dez | 3,1 | 126 | 5,67 |
| 29. Jan | | 144 | 5,34 |
| 19. Feb | 3,1 | 161 | 5,83 |

Krankheiten

Diabetes mellitus Typ 2, diab. Spätsyndrom, generalisierte Gefäßsklerose
arterielle Hypertonie,

Medikamente

Clonidin, Acetylsalicylsäure, Dreisavit (Vitamine), Erythropoetin, Calciumacetat
Eisen, Natriumhydrogencarbonat, Torasemid, Candesartan, Norvasc,

Einzelergebnisse Patient 15

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 18. Sep | 19,94 | 19,01 | 2,14 | 650,00 | 61,37 | 36,50 | | |
| | 16,57 | | | 577,00 | | | | |
| | 20,53 | | | 614,00 | | | | |
| 7. Nov | 29,88 | 30,36 | 1,18 | 483,00 | 49,93 | 21,73 | 12,99 | 2,54 |
| | 31,71 | | | 524,00 | | | | |
| | 29,50 | | | 491,00 | | | | |
| 12. Dez | 36,13 | 31,74 | 3,88 | 472,00 | 49,23 | 19,55 | 12,37 | 2,67 |
| | 30,36 | | | 511,00 | | | | |
| | 28,74 | | | 494,00 | | | | |
| 16. Jan | 23,99 | 25,18 | 1,56 | 540,00 | 50,90 | 27,87 | 13,52 | 2,50 |
| | 24,61 | | | 486,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 26,95 | | | 501,00 | | | | |
| 20. Feb | 26,82 | 27,01 | 0,88 | 501,00 | 49,70 | 5,29 | 15,04 | 2,67 |
| | 27,97 | | | 491,00 | | | | |
| | 26,24 | | | 499,00 | | | | |
| 3. Apr | 9,78 | 11,07 | 1,12 | 521,00 | 51,40 | 11,27 | 14,58 | 3,29 |
| | 11,81 | | | 501,00 | | | | |
| | 11,61 | | | 520,00 | | | | |
| 14. Mai | 23,62 | 23,52 | 1,68 | 561,00 | 56,33 | 5,86 | 15,91 | 2,71 |
| | 25,15 | | | 559,00 | | | | |
| | 21,80 | | | 570,00 | | | | |
| 24. Jul | 13,97 | 14,32 | 1,32 | 507,00 | 47,33 | 29,37 | 14,99 | 3,31 |
| | 13,20 | | | 453,00 | | | | |
| | 15,78 | | | 460,00 | | | | |
| 18. Sep | 18,94 | 20,22 | 1,13 | 597,00 | 54,57 | 45,80 | 16,45 | 4,02 |
| | 21,10 | | | 509,00 | | | | |
| | 20,61 | | | 531,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|-------|-------------|------------|----------|--------------|---------------|------------|
| 18. Sep | | | | 3 | | 254 | 5,37 |
| 10. Okt | 7,417 | 26,9 | 33 | 3 | 62,7 | 275 | 5,45 |
| 07. Nov | | | | | | 292 | 5,77 |
| 15. Nov | | | | | | 242 | 5,2 |
| 30. Nov | 7,397 | 28,5 | | 4 | | 226 | 4,74 |
| 12. Dez | | | | 3 | | 237 | 5,66 |
| 16. Jan | 7,375 | 26,8 | | 6 | | 228 | 5,29 |
| 20. Feb | 7,438 | 28,1 | | 4 | | 258 | 5,6 |
| 07. Mrz | | | | | | 248 | 5,52 |
| 03. Apr | 7,402 | 26,8 | | 3 | | 241 | 5,45 |
| 14. Mai | 7,338 | 28,6 | | 5 | | 213 | 5,23 |
| 12. Jun | | | 20 | | 10,3 | 296 | 6,05 |
| 19. Jun | | | 28 | | 24 | 216 | 5,87 |
| 10. Jul | | | | 3,7 | | | |
| 07. Aug | | | | 5 | | 123 | 6,81 |
| 04. Sep | | | | 4 | | | |

Krankheiten

Z.n. Nephrektomie und V.a. Nephrosklerose kontralateral, sek. Hyperparathyreodismus, Anämie, arterielle Hypertonie, Z.n. AMI, KHK, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2

Medikamente

Xipamid, alpha-Calcidiol, Calciumacetat, Torasemid, Enalapril, Acetylsalicylsäure, Isosorbitmononitrat, Gliquidon, Colecalciferol, Vitarenal (Vitaminpräparat)

Einzelergebnisse Patient 16

Studienbeginn April 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 17. Apr | 17,84 | 18,82 | 0,85 | 584,00 | 56,33 | 18,34 | 11,00 | 1,69 |
| | 19,27 | | | 549,00 | | | | |
| | 19,34 | | | 557,00 | | | | |
| 24. Jul | 27,64 | 27,20 | 1,25 | 651,00 | 63,73 | 12,10 | 9,90 | 2,07 |
| | 28,16 | | | 633,00 | | | | |
| | 25,79 | | | 628,00 | | | | |
| 12. Sep | 25,84 | 27,73 | 1,64 | 566,00 | 54,60 | 17,44 | 13,40 | 3,55 |
| | 28,60 | | | 538,00 | | | | |
| | 28,76 | | | 534,00 | | | | |
| 10. Okt | 32,11 | 33,68 | 1,39 | 304,00 | 34,23 | 34,53 | 11,55 | 1,92 |
| | 34,76 | | | 371,00 | | | | |
| | 34,18 | | | 352,00 | | | | |
| 14. Nov | 40,35 | 43,02 | 2,86 | 377,00 | 38,10 | 18,33 | 12,85 | 3,00 |
| | 42,67 | | | 365,00 | | | | |
| | 46,03 | | | 401,00 | | | | |
| 19. Dez | | | | | | | 11,52 | 2,15 |
| 16. Jan | 34,62 | 33,86 | 1,25 | 508,00 | 49,57 | 15,70 | 14,42 | 3,44 |
| | 32,42 | | | 501,00 | | | | |
| | 34,55 | | | 478,00 | | | | |
| 13. Feb | 31,19 | 29,45 | 1,60 | 552,00 | 55,87 | 5,86 | 11,13 | 2,00 |
| | 28,05 | | | 563,00 | | | | |
| | 29,10 | | | 561,00 | | | | |
| 03. Apr | 25,34 | 24,21 | 1,17 | 658,00 | 67,60 | 16,09 | 14,05 | 3,2 |
| | 23,00 | | | 689,00 | | | | |
| | 24,30 | | | 681,00 | | | | |
| 8. Mai | 23,93 | 24,20 | 0,70 | 502,00 | 50,70 | 5,00 | 13,26 | 3,67 |
| | 25,00 | | | 512,00 | | | | |
| | 23,67 | | | 507,00 | | | | |
| 19. Jun | 18,81 | 21,64 | 2,51 | 641,00 | 64,57 | 10,79 | 10,85 | 2,09 |
| | 23,60 | | | 658,00 | | | | |
| | 22,52 | | | 638,00 | | | | |
| 23. Jul | 20,51 | 20,87 | 0,31 | 743,00 | 73,40 | 12,29 | 12,27 | 3,79 |
| | 21,08 | | | 739,00 | | | | |
| | 21,01 | | | 720,00 | | | | |
| 17. Sep | | | | | | | 12,95 | 2,38 |
| 22. Okt | 43,27 | 39,81 | 3,20 | 559,00 | 57,37 | 21,22 | 11,45 | 2,76 |
| | 36,96 | | | 598,00 | | | | |
| | 39,20 | | | 564,00 | | | | |
| 23. Nov | 19,23 | 23,42 | 5,25 | 653,00 | 67,43 | 19,14 | 11,96 | 2,18 |
| | 21,72 | | | 690,00 | | | | |
| | 29,30 | | | 680,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | HCO3 mmol/l | PTH pmol/l | CRP mg/l | Vit D nmol/l | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|----|-------------|------------|----------|--------------|---------------|------------|
| 04. Mai | | | | | | 187 | 9,11 |
| 08. Mai | | | 57 | | 14,4 | | |
| 11. Mai | | | | | | 114 | 7,32 |
| 23. Mai | | | | | | 127 | |
| 13. Jun | | | | | | 158 | 8,86 |

| | | | | | | | |
|---------|-------|------|----|----|------|-----|------|
| 25. Jul | | | | | | 140 | 8,22 |
| 12. Sep | 7,292 | 17 | | 25 | | | |
| 19. Sep | | | | | | 143 | 8,65 |
| 31. Okt | | | 50 | 11 | 41,7 | 146 | 9,34 |
| 28. Nov | 7,29 | 15,5 | | | | | |
| 05. Dez | | | | | | 155 | 9,98 |
| 23. Jan | | | | | | 122 | 9,15 |
| 06. Mrz | 7,299 | 14,1 | | | | 125 | 9,54 |
| 22. Mrz | | | | | | 127 | |
| 03. Apr | | | | 11 | | | |
| 24. Apr | | | 65 | 13 | 8,7 | 154 | 9,38 |
| 12. Jun | | | | | | | |
| 19. Jun | | | | | | 135 | 9,73 |
| 26. Jun | 7,314 | 13,9 | | | | | |
| 16. Jul | | | | | | 113 | 8,17 |
| 05. Sep | | | | | | 96 | |
| 10. Sep | | | | | | 87 | 7,87 |
| 24. Sep | 7,224 | 29,3 | | | | | |
| 08. Okt | 7,277 | 14,9 | | | | | |
| 29. Okt | | | 78 | 7 | 14 | 131 | 10,8 |

Krankheiten

V.a. chron. Glomerulonephritis, Anämie, arterielle Hypertonie, sek. Hyperparathyreodismus, absolute Arrhythmie bei VHF

Medikamente

Nifedipin, Pantoprazol, Clonidin, Phenprocoumon, Torasemid, Vitarenal (Vitaminpräparat), Atorvastatin, Digitoxin, Furosemid, Natriumhydrogencarbonat, Calciumacetat, Eisen, Erythropoetin

Einzelergebnisse Patient 17

Studienbeginn Januar 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 22. Jan | 16,79 | 17,37 | 1,07 | 445,00 | 45,10 | 14,00 | 14,54 | 2,36 |
| | 16,72 | | | 467,00 | | | | |
| | 18,61 | | | 441,00 | | | | |
| 19. Feb | 20,53 | 20,87 | 1,59 | 643,00 | 65,03 | 8,08 | 13,60 | 2,30 |
| | 19,47 | | | 649,00 | | | | |
| | 22,60 | | | 659,00 | | | | |
| 9. Apr | 20,98 | 21,49 | 0,72 | 538,00 | 53,93 | 1,53 | 16,36 | 4,03 |
| | 22,31 | | | 541,00 | | | | |
| | 21,17 | | | 539,00 | | | | |
| 28. Mai | 19,14 | 19,21 | 0,78 | 371,00 | 38,07 | 14,22 | 17,29 | 3,27 |
| | 18,47 | | | 397,00 | | | | |
| | 20,02 | | | 374,00 | | | | |
| 25. Jun | 23,95 | 23,01 | 0,83 | 448,00 | 45,23 | 5,13 | 15,92 | 2,97 |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 22,40 | | | 451,00 | | | | |
| | 22,68 | | | 458,00 | | | | |
| 17. Sep | 27,67 | 26,50 | 1,05 | 642,00 | 63,00 | 18,25 | 13,33 | 2,92 |
| | 25,64 | | | 609,00 | | | | |
| | 26,19 | | | 639,00 | | | | |
| 22. Okt | 17,70 | 21,35 | 3,24 | 576,00 | 56,70 | 20,07 | 13,56 | 4,71 |
| | 22,46 | | | 544,00 | | | | |
| | 23,90 | | | 581,00 | | | | |
| 26. Nov | 15,70 | 18,75 | 3,06 | 408,00 | 40,93 | 7,09 | 11,61 | 1,90 |
| | 21,82 | | | 403,00 | | | | |
| | 18,72 | | | 417,00 | | | | |
| 28. Jan | 17,49 | 18,99 | 1,37 | 428,00 | 42,10 | 7,00 | 15,85 | 2,76 |
| | 19,32 | | | 421,00 | | | | |
| | 20,17 | | | 414,00 | | | | |
| 18. Mrz | 28,60 | 27,70 | 1,26 | 743,00 | 71,23 | 33,86 | 12,89 | 1,93 |
| | 26,26 | | | 718,00 | | | | |
| | 28,24 | | | 676,00 | | | | |
| 29. Apr | 24,53 | 23,96 | 2,28 | 481,00 | 47,70 | 7,81 | 14,10 | 1,91 |
| | 21,44 | | | 482,00 | | | | |
| | 25,90 | | | 468,00 | | | | |

Laborwerte

| | pH | PTH pmol/l | CRP mg/l | Leucos/nl | Harnst. mg/dl | Crea mg/dl |
|---------|------|------------|----------|-----------|---------------|------------|
| 22. Jan | | | | 8,12 | 142 | 6,7 |
| 19. Feb | 7,26 | | 2,8 | 7,04 | 158 | 7,08 |
| 28. Feb | 7,32 | | | 8,27 | 187 | 7,43 |
| 19. Mrz | 7,31 | | | 8,38 | 163 | 7,33 |
| 10. Apr | 7,33 | 41,5 | 4,1 | | 143 | 7,74 |
| 24. Apr | | 45,6 | | 7,11 | 148 | 7,3 |
| 30. Mai | | | | 9,4 | | |
| 29. Jun | | | 3,5 | 9,04 | | |
| 13. Jul | | | | 8,07 | | |
| 17. Jul | 7,38 | 33,5 | | | 110 | 6,47 |
| 01. Aug | | | | 7,85 | | |
| 05. Sep | | 32,1 | | 7,63 | | |
| 29. Okt | | 33,9 | | | | |
| 14. Nov | | | | | 119 | |
| 28. Nov | | | | 8,98 | | |
| 09. Jan | | | | | 117 | 6,85 |
| 30. Jan | | | | 8,79 | | |
| 27. Feb | | | | 7,69 | | |
| 20. Mrz | | | | 7,42 | | |
| 03. Apr | | | | 7,86 | 135 | 8,07 |

Krankheiten

V.a. diabetische Nephropathie, sek. Hyperparathyreodismus, Diabetes mellitus Typ 2
diabetisches Spätsyndrom, arterielle Hypertonie, KHK, Z.n. Apoplex, V.a. pAVK

Medikamente

Acetylsalicylsäure, Gliquidon, Thyroxin, Insulin, Lisinopril, Furosemid, Calciumacetat, Calcitriol, Metoprolol, Eisen, Erythropoetin

Einzelergebnisse Kontrollperson 1

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 10. Okt | 10,65 | 11,88 | 1,11 | 325,00 | 32,07 | 3,79 | 7,93 | 1,77 |
| | 12,81 | | | 318,00 | | | | |
| | 12,18 | | | 319,00 | | | | |
| 6. Nov | 14,55 | 13,46 | 1,08 | 303,00 | 30,73 | 3,79 | 10,33 | 2,55 |
| | 12,39 | | | 310,00 | | | | |
| | 13,45 | | | 309,00 | | | | |
| 19. Dez | 17,80 | 18,78 | 1,11 | 201,00 | 20,87 | 19,66 | 7,10 | 1,77 |
| | 18,55 | | | 194,00 | | | | |
| | 19,98 | | | 231,00 | | | | |
| 22. Jan | 13,89 | 17,03 | 2,73 | 283,00 | 27,87 | 14,98 | 9,42 | 1,88 |
| | 18,38 | | | 262,00 | | | | |
| | 18,83 | | | 291,00 | | | | |
| 19. Feb | 14,23 | 15,14 | 0,79 | 720,00 | 72,17 | 11,59 | 8,10 | 1,84 |
| | 15,52 | | | 734,00 | | | | |
| | 15,66 | | | 711,00 | | | | |
| 3. Apr | 15,37 | 15,24 | 0,19 | 450,00 | 45,70 | 6,08 | 9,58 | 4,71 |
| | 15,02 | | | 461,00 | | | | |
| | 15,32 | | | 460,00 | | | | |
| 15. Mai | 16,48 | 16,63 | 0,96 | 349,00 | 34,50 | 9,64 | 11,03 | 3,02 |
| | 17,66 | | | 352,00 | | | | |
| | 15,76 | | | 334,00 | | | | |
| 24. Jul | 13,76 | 14,85 | 0,95 | 446,00 | 45,40 | 9,85 | 12,86 | 2,34 |
| | 15,53 | | | 465,00 | | | | |
| | 15,25 | | | 451,00 | | | | |
| 17. Sep | 13,74 | 16,44 | 2,47 | 481,00 | 47,03 | 15,95 | 10,27 | 2,31 |
| | 18,60 | | | 452,00 | | | | |
| | 16,97 | | | 478,00 | | | | |
| 23. Okt | 14,85 | 16,90 | 1,83 | 467,00 | 45,83 | 16,77 | 13,62 | 2,76 |
| | 18,38 | | | 439,00 | | | | |
| | 17,46 | | | 469,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 2

Studienbeginn Oktober 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 10. Okt | 29,41 | 28,98 | 1,01 | 352,00 | 35,00 | 8,19 | 8,11 | 2,87 |
| | 29,70 | | | 341,00 | | | | |
| | 27,83 | | | 357,00 | | | | |
| 6. Nov | 19,43 | 19,64 | 1,12 | 404,00 | 39,07 | 20,55 | 10,53 | 2,24 |
| | 18,63 | | | 367,00 | | | | |
| | 20,85 | | | 401,00 | | | | |
| 19. Dez | 24,56 | 25,33 | 0,99 | 324,00 | 33,50 | 28,16 | 6,80 | 1,90 |
| | 26,44 | | | 367,00 | | | | |
| | 24,98 | | | 314,00 | | | | |
| 22. Jan | 25,15 | 23,80 | 1,24 | 419,00 | 43,67 | 15,95 | 9,20 | 1,45 |
| | 22,70 | | | 450,00 | | | | |
| | 23,55 | | | 441,00 | | | | |
| 19. Feb | 30,39 | 28,48 | 2,52 | 491,00 | 47,27 | 15,89 | 6,98 | 2,12 |
| | 25,62 | | | 463,00 | | | | |
| | 29,44 | | | 464,00 | | | | |
| 3. Apr | 23,93 | 24,52 | 0,65 | 561,00 | 55,73 | 7,23 | 10,59 | 2,89 |
| | 24,41 | | | 562,00 | | | | |
| | 25,22 | | | 549,00 | | | | |
| 15. Mai | 17,26 | 20,95 | 3,20 | 446,00 | 43,57 | 13,80 | 11,42 | 4,83 |
| | 22,99 | | | 441,00 | | | | |
| | 22,59 | | | 420,00 | | | | |
| 26. Jun | 20,33 | 22,41 | 1,83 | 625,00 | 59,50 | 29,51 | 7,26 | 3,21 |
| | 23,76 | | | 566,00 | | | | |
| | 23,14 | | | 594,00 | | | | |
| 24. Jul | 20,98 | 20,55 | 1,20 | 564,00 | 54,77 | 21,73 | 14,28 | 2,99 |
| | 21,48 | | | 523,00 | | | | |
| | 19,19 | | | 556,00 | | | | |
| 17. Sep | 23,74 | 25,12 | 1,34 | 599,00 | 60,67 | 6,81 | 8,40 | 2,36 |
| | 26,42 | | | 612,00 | | | | |
| | 25,19 | | | 609,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 3

Studienbeginn August 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 8. Aug | 15,52 | 17,41 | 1,74 | 584,00 | 60,23 | 16,26 | 10,29 | 2,73 |
| | 17,76 | | | 615,00 | | | | |
| | 18,94 | | | 608,00 | | | | |
| 26. Sep | 15,47 | 16,12 | 1,33 | 644,00 | 61,50 | 25,12 | 8,59 | 2,32 |
| | 17,65 | | | 601,00 | | | | |
| | 15,24 | | | 600,00 | | | | |
| 30. Okt | 15,17 | 14,90 | 1,24 | 559,00 | 58,00 | 22,07 | 9,51 | 1,94 |
| | 13,54 | | | 603,00 | | | | |
| | 15,98 | | | 578,00 | | | | |
| 27. Nov | 9,71 | 13,04 | 3,07 | 544,00 | 56,37 | 30,66 | 7,82 | 2,21 |
| | 15,75 | | | 548,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 13,67 | | | 599,00 | | | | |
| 9. Jan | 11,02 | 11,16 | 0,46 | 505,00 | 50,10 | 27,22 | 8,95 | 1,10 |
| | 10,79 | | | 472,00 | | | | |
| | 11,68 | | | 526,00 | | | | |
| 6. Feb | 14,79 | 14,80 | 0,93 | 672,00 | 67,87 | 9,87 | 10,46 | 2,38 |
| | 13,88 | | | 690,00 | | | | |
| | 15,73 | | | 674,00 | | | | |
| 20. Mrz | 13,58 | 13,99 | 0,53 | 703,00 | 74,27 | 61,91 | 8,11 | 2,56 |
| | 14,59 | | | 814,00 | | | | |
| | 13,81 | | | 711,00 | | | | |
| 15. Mai | 13,49 | 12,30 | 1,27 | 704,00 | 68,20 | 33,87 | 9,29 | 3,06 |
| | 12,45 | | | 699,00 | | | | |
| | 10,97 | | | 643,00 | | | | |
| 26. Jun | 14,61 | 16,19 | 1,74 | 655,00 | 64,47 | 10,50 | 7,90 | 3,15 |
| | 15,91 | | | 634,00 | | | | |
| | 18,05 | | | 645,00 | | | | |
| 18. Sep | 12,38 | 14,08 | 1,54 | 719,00 | 69,63 | 27,32 | 9,92 | 1,89 |
| | 14,49 | | | 666,00 | | | | |
| | 15,37 | | | 704,00 | | | | |
| 22. Okt | 19,55 | 21,21 | 1,55 | 574,00 | 57,93 | 6,81 | 12,66 | 3,17 |
| | 22,61 | | | 587,00 | | | | |
| | 21,48 | | | 577,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 4

Studienbeginn September 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 18. Sep | 8,99 | 10,13 | 1,47 | 547,00 | 54,00 | 13,89 | 8,12 | 1,75 |
| | 11,79 | | | 549,00 | | | | |
| | 9,62 | | | 524,00 | | | | |
| 17. Okt | 11,75 | 13,11 | 1,19 | 602,00 | 58,07 | 19,43 | 6,39 | 2,03 |
| | 13,93 | | | 576,00 | | | | |
| | 13,66 | | | 564,00 | | | | |
| 20. Nov | 11,61 | 11,62 | 0,17 | 537,00 | 53,90 | 9,17 | 8,27 | 2,04 |
| | 11,79 | | | 531,00 | | | | |
| | 11,45 | | | 549,00 | | | | |
| 9. Jan | 8,63 | 11,43 | 2,43 | 556,00 | 59,67 | 35,73 | 9,04 | 2,02 |
| | 12,95 | | | 623,00 | | | | |
| | 12,70 | | | 611,00 | | | | |
| 6. Feb | 12,60 | 12,28 | 0,38 | 679,00 | 68,83 | 9,50 | 9,18 | 1,43 |
| | 12,37 | | | 698,00 | | | | |
| | 11,86 | | | 688,00 | | | | |
| 12. Mrz | 14,56 | 15,31 | 1,21 | 620,00 | 62,67 | 6,51 | 8,19 | 1,63 |
| | 14,66 | | | 633,00 | | | | |
| | 16,70 | | | 627,00 | | | | |
| 15. Mai | 7,80 | 9,45 | 1,48 | 683,00 | 68,50 | 8,19 | 9,66 | 3,17 |
| | 9,88 | | | 694,00 | | | | |
| | 10,66 | | | 678,00 | | | | |
| 26. Jun | 9,46 | 9,98 | 0,78 | 687,00 | 65,47 | 28,54 | 8,51 | 3,67 |
| | 10,88 | | | 633,00 | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------|-------|-------|------|--------|-------|-------|-------|------|
| | 9,60 | | | 644,00 | | | | |
| 18. Sep | 10,79 | 11,10 | 1,45 | 502,00 | 50,57 | 4,73 | 9,45 | 1,55 |
| | 9,84 | | | 511,00 | | | | |
| | 12,68 | | | 504,00 | | | | |
| 5. Nov | 12,57 | 11,76 | 1,56 | 662,00 | 67,73 | 13,87 | 11,57 | 2,52 |
| | 9,96 | | | 681,00 | | | | |
| | 12,76 | | | 689,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 5

Studienbeginn Juli 00

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 18. Jul | 11,26 | 11,29 | 0,49 | 579,00 | 58,90 | 9,17 | 8,88 | 3,86 |
| | 10,82 | | | 591,00 | | | | |
| | 11,80 | | | 597,00 | | | | |
| 18. Sep | 15,25 | 14,37 | 1,66 | 593,00 | 58,73 | 11,59 | 7,95 | 1,76 |
| | 15,41 | | | 595,00 | | | | |
| | 12,46 | | | 574,00 | | | | |
| 17. Okt | 12,86 | 12,69 | 1,63 | 666,00 | 62,60 | 34,64 | 7,05 | 1,94 |
| | 10,99 | | | 606,00 | | | | |
| | 14,23 | | | 606,00 | | | | |
| 20. Nov | 13,85 | 13,87 | 1,46 | 554,00 | 56,43 | 12,34 | 9,12 | 1,62 |
| | 15,33 | | | 561,00 | | | | |
| | 12,42 | | | 578,00 | | | | |
| 9. Jan | 8,77 | 9,31 | 0,95 | 512,00 | 51,80 | 25,53 | 8,32 | 1,67 |
| | 10,41 | | | 496,00 | | | | |
| | 8,75 | | | 546,00 | | | | |
| 6. Feb | 10,74 | 10,09 | 1,07 | 514,00 | 50,93 | 4,04 | 9,78 | 1,82 |
| | 10,68 | | | 507,00 | | | | |
| | 8,86 | | | 507,00 | | | | |
| 12. Mrz | 12,83 | 13,92 | 1,30 | 423,00 | 42,60 | 13,75 | 8,22 | 1,85 |
| | 15,36 | | | 441,00 | | | | |
| | 13,58 | | | 414,00 | | | | |
| 9. Apr | 10,67 | 10,25 | 0,59 | 639,00 | 59,43 | 40,50 | 12,76 | 3,43 |
| | 9,58 | | | 560,00 | | | | |
| | 10,51 | | | 584,00 | | | | |
| 8. Mai | | | | | | | 11,08 | 3,95 |
| 26. Jun | 13,29 | 13,98 | 0,72 | 636,00 | 64,27 | 7,64 | 7,95 | 2,70 |
| | 13,93 | | | 641,00 | | | | |
| | 14,72 | | | 651,00 | | | | |
| 23. Jul | 10,87 | 10,80 | 0,94 | 689,00 | 68,20 | 9,64 | 8,22 | 2,63 |
| | 9,82 | | | 686,00 | | | | |
| | 11,70 | | | 671,00 | | | | |
| 17. Sep | 9,17 | 9,01 | 0,61 | 712,00 | 71,67 | 4,16 | 8,37 | 2,50 |
| | 8,34 | | | 718,00 | | | | |
| | 9,53 | | | 720,00 | | | | |
| 22. Okt | 14,65 | 13,44 | 1,41 | 587,00 | 60,57 | 17,24 | 10,67 | 2,00 |
| | 11,89 | | | 621,00 | | | | |
| | 13,78 | | | 609,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 6

Studienbeginn Mai 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 22. Mai | | | | | | | 15,28 | 4,07 |
| 25. Jun | 12,70 | 11,74 | 0,92 | 589,00 | 59,87 | 12,66 | 9,18 | 2,30 |
| | 10,87 | | | 613,00 | | | | |
| | 11,64 | | | 594,00 | | | | |
| 17. Sep | 14,49 | 15,78 | 1,14 | 674,00 | 67,77 | 10,97 | 9,29 | 2,22 |
| | 16,65 | | | 690,00 | | | | |
| | 16,21 | | | 669,00 | | | | |
| 22. Okt | 6,88 | 7,28 | 0,61 | 576,00 | 55,20 | 21,17 | 11,04 | 1,71 |
| | 6,97 | | | 544,00 | | | | |
| | 7,98 | | | 536,00 | | | | |
| 17. Dez | 11,83 | 13,18 | 1,52 | 611,00 | 61,30 | 5,29 | 10,01 | 1,87 |
| | 12,90 | | | 609,00 | | | | |
| | 14,82 | | | 619,00 | | | | |
| 28. Jan | 9,87 | 10,18 | 1,44 | 518,00 | 50,50 | 11,79 | 9,13 | 2,05 |
| | 8,91 | | | 495,00 | | | | |
| | 11,75 | | | 502,00 | | | | |
| 26. Feb | 10,86 | 12,80 | 1,68 | 465,00 | 49,07 | 22,37 | 9,52 | 1,96 |
| | 13,78 | | | 506,00 | | | | |
| | 13,77 | | | 501,00 | | | | |

Einzelergebnisse Kontrollperson 7

Studienbeginn Juni 01

| | MK/1000 | MK MW | MK STA | DK/1000 | DK MW[%] | DK STA | CO MW[%] | CO STA |
|---------|---------|-------|--------|---------|----------|--------|----------|--------|
| 25. Jun | 18,15 | 16,14 | 1,76 | 554,00 | 58,20 | 24,33 | 7,62 | 2,16 |
| | 14,88 | | | 594,00 | | | | |
| | 15,38 | | | 598,00 | | | | |
| 17. Sep | 18,57 | 18,05 | 0,67 | 652,00 | 66,73 | 14,19 | 10,01 | 2,53 |
| | 17,29 | | | 680,00 | | | | |
| | 18,29 | | | 670,00 | | | | |
| 22. Okt | 9,92 | 12,80 | 2,53 | 556,00 | 54,03 | 14,01 | 7,75 | 2,01 |
| | 14,68 | | | 529,00 | | | | |
| | 13,81 | | | 536,00 | | | | |
| 17. Dez | 16,52 | 16,00 | 1,47 | 439,00 | 42,53 | 12,66 | 11,26 | 2,24 |
| | 17,13 | | | 414,00 | | | | |
| | 14,34 | | | 423,00 | | | | |
| 28. Jan | 8,91 | 11,49 | 2,43 | 565,00 | 59,33 | 38,37 | 9,82 | 1,66 |
| | 11,83 | | | 637,00 | | | | |
| | 13,74 | | | 578,00 | | | | |
| 26. Feb | 12,63 | 12,40 | 1,47 | 609,00 | 61,10 | 2,65 | 11,65 | 2,88 |
| | 10,83 | | | 614,00 | | | | |
| | 13,74 | | | 610,00 | | | | |

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. H. Stopper für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit und die Hilfe in allen praktischen und theoretischen Aspekten. Bedanken möchte ich mich außerdem bei der gesamten Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Stopper, die mich immer unterstützt hat. Herrn Prof. Dr. Bahner danke ich ebenso für die Betreuung und insbesondere für die Hilfe bei der Auswahl der Patienten. Last but not least möchte ich mich bei Prof. Dr. Heidland für seine Unterstützung und vor allem für seine tatkräftige und fachkundige Hilfe bei der Entstehung des schriftlichen Teils dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

| | |
|------------------------------|--|
| Name | Adelhardt |
| Vorname | Melanie |
| Adresse | Im Tal 8 91230 Happurg |
| Geburtsdatum | 11.07.1977 |
| Geburtsort | Nürnberg |
| Konfession | evangelisch |
| Familienstand | ledig |
| Schulen und Studium | |
| September 1983-Juli 1987 | Besuch der Grundschule Happurg |
| September 1987-Juni 1996 | Besuch des Paul-Pfinzing-Gymnasiums Hersbruck |
| Mai 1997- Herbst 2002 | Medizinstudium an der Julius-Maximilian- Universität Würzburg |
| Sommer 2000 | Beginn der Promotionsarbeit |
| November 2002- November 2003 | Beendigung des Medizinstudiums an der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen |
| Januar 2004 | Beginn der ärztlichen Weiterbildung in der Kinderklinik Amberg |

