

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
an der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)



**„ Klinischer Vergleich verschiedener Diuretika bei niereninsuffizienten Patienten“**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg

von Susanne Mährlein  
geboren am 21. November 1976 in Halle/Saale

Betreuer: PD Dr. med. H. J. Deuber

Gutachter:

PD Dr. med. H. J. Deuber, Bamberg

Prof. Dr. med. G. Kraatz, Greifswald

Prof. Dr. med. M. Weiss, Halle

Verteidigung am 4. Oktober 2004

**urn:nbn:de:gbv:3-000007658**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000007658>]

**meinen Eltern**

## Abstract

Diuretika sind sehr häufig eingesetzte Medikamente. Nach einer Zeit, in der sie bei hoher Dosierung auf Grund ihrer Nebenwirkungen etwas in Verruf geraten waren, erleben sie nun seit einigen Jahren wieder eine Renaissance mit breitem Einsatz, als Einzeltherapeutikum ebenso wie in Kombination mit anderen Medikamentengruppen, z.B. bei Nieren- und Herzerkrankungen, Hochdrucktherapie, Ödemzuständen u.a.m. (63, 61). Im Rahmen dieser klinischen cross-over-Untersuchung wurden prospektiv, d.h. den klinischen Alltag begleitend, 66 mit Diuretika behandelte Patienten mit Nephropathien im Parallelgruppenvergleich und im intraindividuellen Vergleich über einen Zeitraum von 1 Jahr untersucht. Die einzelnen Patienten wurden über einen Behandlungszeitraum von durchschnittlich 25 Tagen beobachtet. Miteinander verglichen wurden die Schleifendiuretika Torasemid, Furosemid und Bumetanid und die Thiazide Hydrochlorothiazid und Xipamid. Bestimmt wurden Serum- und Harn-Elektolyte sowie Creatinin und Harnstoff. Mit Hilfe der Diskelektrophorese wurde das Proteinurie-Muster semiquantitativ und mittels Nephelometrie quantitativ bestimmt. Bei nahezu der Hälfte der Patienten erfolgten mehrere Therapiezyklen, so dass intraindividuelle Vergleiche zwischen verschiedenen Diuretika möglich waren.

Die Monotherapie mit Torasemid zeigte eine signifikante Senkung des Serum- Creatinins und Harnstoffs bei gleichzeitigem Anstieg des Blut-pH-Wertes. Die Therapie mit der Kombination der Wirkstoffe Torasemid und Hydrochlorothiazid erbrachte in unserer Studie keine signifikanten Änderungen der gemessenen Blut- und Urinwerte. Hingegen führte die Monotherapie mit Bumetanid zur Reduktion der bestehenden Albuminurie. Die Patienten mit einer Monotherapie mit Furosemid zeigten, ähnlich dem Torasemid, einen Abfall von Creatinin und Harnstoff im Serum. Unter Xipamid-Therapie veränderten sich die Blut- und Urin-Werte nicht.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass die Monotherapie mit Torasemid, Furosemid oder Bumetanid zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt und bestätigen damit die Resultate anderer, weltweit durchgeführter Studien.

Mährlein, Susanne, Klinischer Vergleich verschiedener Diuretika bei niereninsuffizienten Patienten.

Halle / Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2004

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abkürzungen	
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Ziel der Arbeit	1
1.2 Die Niere	1
1.3 Diuretika	4
1.4 Niereninsuffizienz	15
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Patienten	19
2.2 Diuretika	21
2.3 Erfasste Parameter	21
2.4 Statistische Auswertung	23
2.4.1 t-Test für abhängige Stichproben	23
2.4.2 t-Test für unabhängige Stichproben	23
2.4.3 Pearson-Korrelation	23
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1 Gruppe 1 – Torasemid-Therapie	24
3.2 Gruppe 2 – Torasemid + Hydrochlorothiazid Kombinationstherapie	27
3.3 Gruppe 3 – Bumetanid-Therapie	28
3.4 Gruppe 4 – Furosemid-Therapie	30
3.5 Gruppe 5 – Xipamid-Therapie	32
<b>4. Diskussion</b>	<b>34</b>
4.1 Einfluss auf die Konzentrationen von Creatinin und Harnstoff und die Creatinin-Clearance	34
4.2 Einfluss auf die Kaliumkonzentration	35

4.3	Einfluss auf die Natriumkonzentration	38
4.4	Einfluss auf die Calciumkonzentration	40
4.5	Einfluss auf die Magnesiumkonzentration	42
4.6	Einfluss auf die Konzentration von Albumin und Gesamt-Protein im Urin	43
4.7	Einfluss auf die pH-Werte von Blut und Urin	44
4.8	Zusammenfassung	47
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>Tabellenanhang</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Thesen</b>	<b>61</b>

Tabellarischer Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Danksagung

## Verzeichnis der Abkürzungen

A	Beobachtungsbeginn
ACE	Angiotensin converting enzyme
ADH	antidiuretisches Hormon
Alb	Albumin
Ald	Aldosteron
ANV	akutes Nierenversagen
ATP	Adenosintriphosphat
B	Bumetanid
CA	Carboanhydrase
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CAI	Carboanhydrase-Inhibitor
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
CNI	chronische Niereninsuffizienz
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Crea	Creatinin
Crea Cl	Creatinin Clearance
d	Tag
D.m.	Diabetes mellitus
E	Beobachtungsende
Eiw	Gesamteiweiss
EHEC	enterohämorrhagische Escherischia coli
F / Furos	Furosemid
G1-5	Gruppen 1-5
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
GN	Glomerulonephritis
H <sup>+</sup>	Wasserstoff-Ion
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kohlensäure
H <sub>2</sub> O	Wasser
HCTZ	Hydrochlorothiazid
HI	Herzinsuffizienz

HUS	Hämolytisch urämisches Syndrom
i.S.	im Sinne
K <sup>+</sup>	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium
n	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
NaCl	Natrium-Chlorid
NI	Niereninsuffizienz
n.s.	nicht signifikant
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
NTx	Nierentransplantation
NV	Nierenversagen
pH	pH-Wert im Blut und Urin
PN	Pyelonephritis
PTH	Parathormon
R/MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
RPF	renaler Plasmafluß
SG	spezifisches Gewicht
Stabw	Standardabweichung
T	Torasemid
TGF	tubuloglomerulärer Feedback
U	Harnstoff
u.a.m.	und anderes mehr
u.ä.	und ähnliches
v.a.	vor allem
X	Xipamid

# 1. Einleitung

## 1.1. Ziel der Arbeit

Seit vielen Jahrzehnten stellen Diuretika einen wichtigen Pfeiler in der Behandlung der Herz- und Niereninsuffizienz dar. Während der letzten 20 Jahre hat sich das Behandlungsregime der Herzinsuffizienz infolge neu entwickelter Medikamentengruppen verändert, der Einsatz von Diuretika ist jedoch ein essentieller Bestandteil geblieben (61). Die stete Verbesserung der Diuretika hinsichtlich ihrer Effizienz, ihrer Bioverfügbarkeit, ihrer Wirkdauer und ihrer Nebenwirkungen sowie die Entdeckung neuer Substanzgruppen erfordern fundierte, praxisrelevante Studien in allen Anwendungsbereichen, um bestmögliche Therapieregimes herauszufinden.

Ziel der Arbeit war es, 5 verschiedene, im klinischen Alltag häufig angewandte Diuretika hinsichtlich ihrer therapeutischen Effizienz zu vergleichen. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden in diese prospektive Studie Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen einbezogen. Diese Vorgehensweise gestattet einen besseren Überblick hinsichtlich der Wirksamkeit der Diuretika im allgemeinen Patientengut, d.h. unabhängig von der primären Erkrankung, die zur Notwendigkeit der diuretischen Behandlung führte. Des Weiteren stellte sich die Frage, inwieweit es möglich ist, durch Kombination verschiedener Diuretika den therapeutischen Effekt zu erhöhen.

## 1.2 Die Niere

Die kleinste funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Das Nephron besteht aus dem Glomerulum mit seinem Gefäßknäuel und dem sich daran anschließenden Tubulussystem. Die Zuflüsse zum Gefäßknäuel stellen die Endäste der Arteriae arcuatae, die Arteriolae glomerulares afferentes dar. Der Abfluß erfolgt über die Arteriae glomerulares efferentes und ein Kapillarnetz in die Venae interlobulares. Bei marknahen Glomeruli gehen die Arteriolae efferentes in Vasa rectae über, mit deren Hilfe ein im Nierenmark gelegenes Kapillarnetz versorgt wird. Die zum und aus dem Mark ziehenden, langgestreckten Gefäße bilden gemeinsam mit der Henle-Schleife des epithelialen Tubulussystems die strukturellen Grundlagen (Abbildung 1), die den Aufbau eines Konzentrationsgradienten im Mark ermöglichen. Durch die Nutzung des Gegenstromprinzips wird ein Anstieg der Osmolalität von der Nierenrinde mit 290 mosmol/kg Wasser bis zum Mark mit 1300 mosmol/kg Wasser



enthält kleine, gelöst vorliegende Stoffe plasmatischer Herkunft (<5000 Dalton, z.T. nur 6-10 nm im Durchmesser). Wie wichtig die Podozyten für diese Eiweissretention sind, zeigen Untersuchungen mit Protaminsulfat. Protaminsulfat führt zur Schädigung der Podozyten und nachfolgend zu vermehrter Eiweissausscheidung im Urin (51).

Im weiteren Verlauf über den proximalen Tubulus, absteigenden und aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, distalen Tubulus und Sammelrohr unterliegt der Primärharn einer Vielzahl von Einflüssen, wie verschiedenen aktiven und passiven Transportsystemen, osmotischen Konzentrationsgefällen oder der Wirkung von Hormonen. All diese Mechanismen dienen der Konzentrierung und Volumenreduktion des Harns auf durchschnittlich 1,5 - 2 l/d, der Minimierung des Verlustes wiederverwertbarer Stoffe sowie der Stabilisierung des Säure-Basen-Haushaltes des Körpers. Die verschiedenen Bereiche des Tubulussystems übernehmen dabei spezifische Aufgaben. Im proximalen Tubulus werden nahezu isoosmotisch 60 - 70% des glomerulär filtrierte Natriums und des Wassers resorbiert, zusammen mit ca. 90% des filtrierte Bicarbonats ( $\text{HCO}_3^-$ ) (18). Im absteigenden Teil der Henle-Schleife wird Wasser, das dem im Marklager aufgebauten Konzentrationsgefälle folgt, weiterhin aus dem Tubuluslumen resorbiert. Im Gegensatz dazu ist der dicke, aufsteigende Teil der Henle-Schleife nicht wasserdurchlässig. Da in diesem Bereich jedoch weitere, ca. 25% des filtrierte  $\text{Na}^+$  resorbiert werden, wird so ein hypertones Interstitium erzeugt und ein hypotoner Harn in den distalen Tubulus entlassen. Im distalen Tubulus laufen  $\text{Na}^+$  - und Wasser - Resorption weitgehend unabhängig voneinander ab. Weitere ca. 5% des Filtrats werden auf diese Weise rückresorbiert. Gegen Ende des distalen Tubulus und im Bereich des Sammelrohrs nimmt der Einfluß von Hormonen, wie Aldosteron und antidiuretisches Hormon (ADH), auf die Resorption von  $\text{Na}^+$  und Wasser zu, wodurch eine maximale Konzentrierung des ursprünglichen Primärharns zum Sekundär- bzw. Endharn erreicht wird (20).

Wie kompliziert die Regulationsmechanismen in den einzelnen Abschnitten des renalen Tubulussystems sind, verdeutlichen zunehmend die vielfältigen Untersuchungen basierend auf optischen, elektrophysikalischen, funktionellen und immunologischen Methoden. So gibt es z.B. für die verschiedenen Elektrolyte wie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , die mit dem Harn filtrierte bzw. daraus reabsorbiert werden, nicht nur jeweils einen einzelnen, sondern verschiedene Transportmechanismen (47). Infolge des enormen Elektrolyttransportes, der entlang des Tubulussystems zwischen Harn und Interstitium/Plasma stattfindet, spielt die Niere eine zentrale Rolle im Erhalt der systemischen Elektrolytbalance. Nierenerkrankungen oder die Gabe von Medikamenten können dieses komplizierte, fein aufeinander abgestimmte System beeinflussen.

### 1.3 Diuretika

Diuretika sind Medikamente, die ihre Wirkung im Bereich der intra- und interzellulären Transportsysteme der Nierentubuli entfalten. Einige Diuretika können jedoch auch mit zellulären Transportsystemen anderer Organe interferieren (15, 40).

Diuretika hemmen die renale Salz- und Wasserresorption im allgemeinen durch Blockade der Natrium-Aufnahme in die Tubuluszelle (20). Sie stellen harntreibende, den Harnfluß fördernde Mittel dar. Diuretika können durch Steigerung der renalen Flüssigkeitsausscheidung zur Ausschwemmung von Ödemen führen. Auch vermögen sie den peripheren Gefäßwiderstand (extrarenale Wirkung bei Langzeittherapie) zu senken (Nachlastsenkung). Diese Wirkung ist laut Knauf et al. (29) jedoch zur Therapie des Bluthochdruckes im Vergleich zur Fähigkeit der Niere, auf Diuretika mit Natriurese zu reagieren, eher gering. Bei Dauertherapie hypertensiver Patienten ist sie aber infolge Abschwächung von Pressorhormonwirkung eindeutig als Teilkomponente nachgewiesen (29). Die Senkung der Vorlast ist durch zwei Mechanismen möglich: 1. „venöses Pooling“ und 2. Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens. Das „venöse Pooling“ gilt als frühzeitig eintretende, vaskuläre, nichtdiuretische Wirkung von Schleifendiuretika, die dadurch einen raschen positiven Einfluss auf die Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten besonders nach i.v.-Applikation haben (29). Vorsicht ist bei Ödemzuständen bzw. aktiviertem vasokonstriktorischen System mit Gefahr der Unwirksamkeit dieses Effektes bzw. passageren Verschlechterung der linksventrikulären Funktionen geboten. Zeitlich später setzt die diuresebedingte Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens ein, die die rechts- und linksventrikuläre Vorlast reduziert. Hier ist zu beachten, dass der Grad der Herzinsuffizienz negativ mit der Ansprechbarkeit der Niere auf Diuretika korreliert. D.h. ein niedriger Herzindex mit reduzierter Pumpleistung und damit verminderter Nierendurchblutung geht mit geringerer Ansprechbarkeit auf das Diuretikum durch veränderte Pharmakodynamik und damit geringerer Wirkung einher (29).

Eine Klassifizierung der Diuretika lässt sich nach verschiedenen Gesichtspunkten vornehmen: hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, ihrem Wirkmechanismus und Wirkort am Tubulussystem oder nach ihrer diuretischen Potenz (45). Entsprechend der chemischen Struktur der Diuretika werden 5 Substanzgruppen unterschieden (Tabelle 1) (27).

<b>Substanzgruppe</b>	<b>Ausgewählte Substanzen</b>
Xanthin-Derivate	<i>Theophyllin, Coffein</i>
Osmodiuretika	<i>Mannit, Sorbit, Harnstoff</i>
Sulfonamide	<i>Acetazolamid, Furosemid, Bumetanid, Piretamid, Hydrochlorothiazid, Xipamid</i>
Saluretika ohne Sulfonamidstruktur	<i>Etacrynsäure, Etozolin, Torasemid</i>
Kaliumsparende Diuretika	<i>Spironolacton, Amilorid, Triamteren</i>

Tabelle 1: Einteilung der Diuretika hinsichtlich ihrer chemischen Struktur (27)

Die **Xanthin-Derivate** (*Theophyllin, Coffein*) werden nur noch selten als Diuretika eingesetzt. Sie bewirken kurzfristig eine schwache bis mittelstarke Diurese und verlieren ihre Wirksamkeit bei Daueranwendung. Xanthin-Derivate erhöhen die GFR und den RPF, jedoch auch die Markdurchblutung mit der Gefahr der Auswaschung des Konzentrationsgradienten. Des weiteren üben sie stimulierende Effekte auf das Herz und das zentrale Nervensystem aus. Heute haben Xanthin-Derivate Bedeutung in der Therapie des Asthma bronchiale infolge ihrer relaxierenden Wirkung auf die Bronchialmuskulatur. (27)

Zu den **Osmodiuretika** (*Mannit, Sorbit, Harnstoff*) zählen Substanzen, die glomerulär filtriert, nicht metabolisiert und tubulär nicht rückresorbiert werden. Diese Eigenschaften führen dazu, daß das Wasser im Tubuluslumen zurückgehalten wird, wogegen nur ein geringfügiger Einfluß auf die Elektrolyte ausgeübt wird. Einsatzbereiche dieser Gruppe von Diuretika sind insbesondere die Ausschwemmung von Hirnödemen und die Therapie von Glaukomanfällen.

Vertreter der **Sulfonamide** sind die *Carboanhydrase-Hemmer (Acetazolamid)*, einige *Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Piretamid)* und die *Thiazide (Hydrochlorothiazid)*. *Xipamid* ist als ein *Thiazidanalogen* ebenfalls in diese Gruppe einzuordnen. Sulfonamide werden nicht nur glomerulär filtriert, sondern zusätzlich noch tubulär sezerniert, wodurch ihre tubuläre Konzentration größer wird als die im Plasma. Als unerwünschte Nebenwirkungen treten z.B. Hypokaliämie mit oft vergesellschafteter Hypomagnesiämie, sowie Hyperglykämie und Hyperurikämie (v.a. nach Thiazidgabe) auf (31).

Zur Gruppe der **Saluretika ohne Sulfonamidstruktur** gehören *Etacrynsäure, Etozolin* und das *Schleifendiuretikum Torasemid*. Im Gegensatz zu den Furosemid-ähnlichen Schleifendiuretika

mit deren typischen Sulfonamid- und Carboxylgruppen enthält Torasemid stattdessen eine Sulfonylharnstoffgruppe. In den 60er Jahren des 19. Jahrhunderts wurde die Etacrynsäure verwendet, die als inaktive Vorstufe in den Körper aufgenommen wird und ihre eigentliche Wirkung erst nach Reaktion mit dem körpereigenen Cystein entfaltet. Etozolin gilt als ein Schleifendiuretikum mit langer Wirkdauer. Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es in der Leber zu Ozolinon metabolisiert, einer Substanz mit stärkerem diuretischen Effekt als Etozolin selbst.

Die letzte Gruppe beinhaltet die **kaliumsparenden Diuretika**. Hierbei werden die *Aldosteron-Antagonisten (Spironolacton)* und die *Pteridin- und Pyrazin-Derivate (Amilorid, Triamteren)* zusammengefasst. Bei Anwendung dieser Substanzen kann es zu einer Hyperkaliämie bei relativ geringer diuretischer Wirkung kommen (27).

Eine weitere, häufig angewandte Einteilung der Diuretika erfolgt - unabhängig von ihrer chemischen Struktur - nach dem Wirkort im Verlauf des Tubulussystems (20). Hierbei wird das Tubulussystem in vier grosse Abschnitte gegliedert (Tabelle 2).

<b>Wirkort</b>	<b>Ausgewählte Substanzen</b>
Proximaler Tubulus	<i>Acetazolamid</i>
Henle-Schleife	<i>Furosemid, Bumetanid, Torasemid, Piretanid</i>
Frühdistaler Tubulus	<i>Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Xipamid</i>
Spätdistaler Tubulus	<i>Amilorid, Triamteren, Spironolacton</i>

Tabelle 2: Einteilung der Diuretika hinsichtlich ihres Wirkortes im Tubulussystem (20)

**Diuretika mit Angriff am proximalen Tubulus (Carboanhydrase-Hemmer)** wie *Acetazolamid* werden bei der Behandlung von Glaukomanfällen, Epilepsie und Höhenkrankheit angewandt. Die Carboanhydrase ist ein Enzym, das sich sowohl im Bereich der apikalen als auch der basolateralen Membran der proximalen Tubuluszellen befindet. Es katalysiert die Bildung/Verwertung von Kohlensäure ( $H_2CO_3$ ) aus/zu Kohlendioxid ( $CO_2$ ) und Wasser (Abbildung 2).

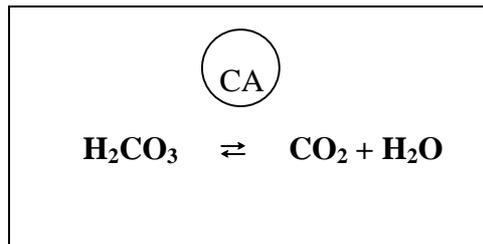


Abbildung 2: Carboanhydrase-vermittelte Bildung/Verwertung von Kohlensäure aus/zum Kohlendioxid und Wasser

Im proximalen Tubulus wird ca. 90% des filtrierten Bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) reabsorbiert (18). Im Tubuluslumen verbinden sich  $\text{HCO}_3^-$  und Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) zu  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Die dazu notwendigen  $\text{H}^+$  werden mit Hilfe einer  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - Pumpe aus der Tubuluszelle freigesetzt, wobei im Gegenzug  $\text{Na}^+$  aus dem Filtrat in die Tubuluszelle transportiert wird. Das luminal entstandene  $\text{H}_2\text{CO}_3$  wird für den Transport durch die apikale Zellmembran durch die Carboanhydrase in  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  umgewandelt, woraus intrazellulär erneut  $\text{H}_2\text{CO}_3$  gebildet wird, das unmittelbar in  $\text{H}^+$  und  $\text{HCO}_3^-$  dissoziiert. Die dabei freigesetzten  $\text{H}^+$  stehen nun der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - Pumpe wieder zur Verfügung, und das  $\text{HCO}_3^-$  wird unter nochmaliger Wirkung der Carboanhydrase durch die basolaterale Zellmembran transportiert und ins Plasma abgegeben (Abbildung 3).

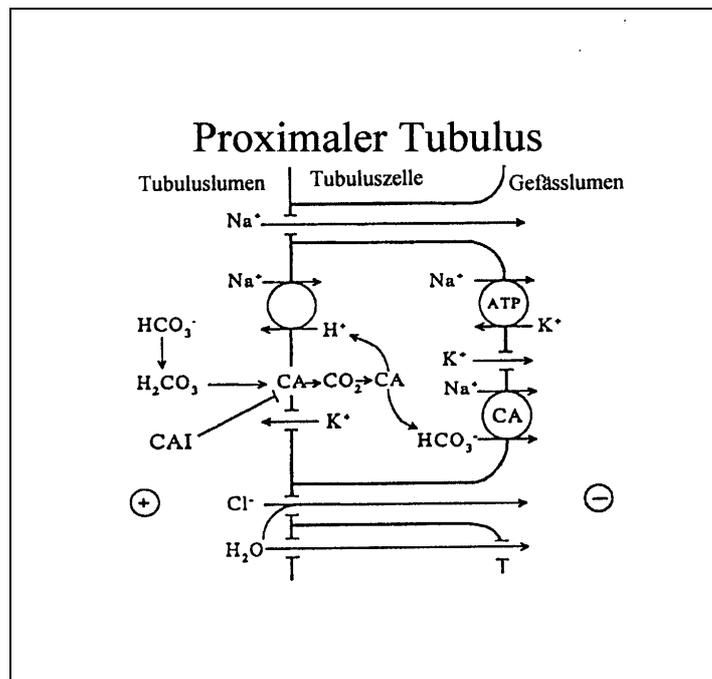


Abbildung 3: Ionentransport im Bereich des proximalen Tubulus (nach 19)

Bei Hemmung der Carboanhydrase wird  $\text{HCO}_3^-$  unzureichend reabsorbiert. Der dadurch entstehende intrazelluläre Mangel an  $\text{H}^+$  führt zu einer eingeschränkten Leistung der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Pumpe, so dass das luminale  $\text{Na}^+$  vermindert resorbiert wird. Eine vermehrte Diurese, aber auch eine metabolische Azidose ( $\text{HCO}_3^-$ -Verlust) sind die Folgen. Der diuretische Effekt der Carboanhydrase-Hemmer ist nicht sehr ausgeprägt (19, 20, 23). Der limitierende Faktor ist zum einen die folgend auftretende Azidose, die den Hemmeffekt begrenzt. Zum anderen wird die in diesem weit proximal gelegenen Tubulusabschnitt erreichte Natriurese und Diurese durch die Absorption von  $\text{Na}^+$  und  $\text{H}_2\text{O}$  in distaler gelegenen Nephronabschnitten in ihrer Ausprägung wieder deutlich vermindert. Außerdem ist die Resorption von  $\text{HCO}_3^-$  im proximalen Nephronabschnitt nie komplett gehemmt, was selbst schon eine nicht so stark ausgeprägte Salurese und Diurese bedingt. Genetische Defekte der Carboanhydrase führen zu Osteoporose in Verbindung mit der proximal renalen tubulären Azidose (23).

Zu den Diuretika mit Angriff im Bereich der **Henle-Schleife** (Schleifendiuretika) zählen *Furosemid, Bumetanid, Torasemid und Piretanid*, die in der Therapie des Lungenödems und der Behandlung des akuten Nierenversagens sowie in der Prophylaxe der Schockniere Anwendung finden; bei letzteren zwei i.S. der Diureseförderung bei manifester oder drohender Anurie. Grundprinzip der Wirkung dieser Diuretika ist die Hemmung des  $\text{Na}^+2\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$ -Cotransporters. Dieses Transportprotein existiert in zwei Hauptformen. Eine Form, der sogenannte Kolon-Typ, wird in nahezu jedem Gewebe exprimiert. Die zweite Form ist nierenspezifisch (19). Die Regulation des  $\text{Na}^+2\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$ -Cotransporters ist sehr komplex. Mutationen in diesem Protein führen zum Bartter-Syndrom Typ I. Der renale  $\text{Na}^+2\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$ -Cotransporter ist in der apikalen Zellmembran lokalisiert und ist für die gleichzeitige Reabsorption von  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , und  $\text{K}^+$  aus dem Harn verantwortlich. Dieses Carrier-System funktioniert jedoch nur, wenn ein ausreichender transmembranöser Konzentrationsgradient besteht. Zur Aufrechterhaltung des transmembranösen Ionengradienten existieren weitere Transportmechanismen. Basolateral wird  $\text{Na}^+$  via einer  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase ins Blut abgegeben, und 2  $\text{Cl}^-$ -Kanäle sorgen für die Ausschleusung von  $\text{Cl}^-$ . In der apikalen Zellmembran wird  $\text{K}^+$  via eines  $\text{K}^+$ -Kanals wieder in das Tubuluslumen sezerniert (Abbildung 4). Mutationen des  $\text{K}^+$ - bzw.  $\text{Cl}^-$ -Kanals rufen das Bartter-Syndrom Typ II bzw. Typ III hervor (19).

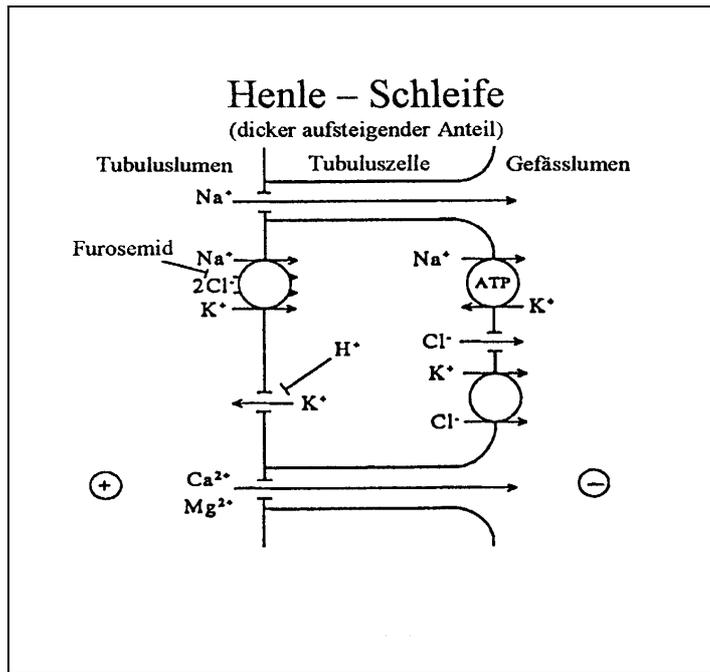


Abbildung 4: Ionentransport im Bereich der Henleschen Schleife (nach 19)

Von diesem Ionengradienten getrieben gelangen somit  $\text{Na}^+$  und gleichzeitig  $2\text{Cl}^-$  und  $\text{K}^+$  ins Zellinnere. Bei Hemmung des  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ -Cotransporters durch Schleifendiuretika sistiert der Transport aller drei Ionenarten in die Tubuluszelle. Resultat ist eine ausgeprägte Saluresis und Diuresis eines sauren und bicarbonatfreien Urins, eine Kaliuresis, aber auch Kalziuresis und Magnesiuresis. Der Grund für die beiden letzteren ist der Verlust des lumenpositiven Potentials, das für die Resorption von  $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{Mg}^{++}$  notwendig ist.

Die Blockade des  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ -Cotransporters führt zum Erliegen jeglicher transzellulärer Ionen-Bewegungen, in deren Folge nicht nur das Membranpotential zusammenbricht, sondern auch ATP eingespart wird und die Zelle ihre Substratabhängigkeit verliert. Daraus erwächst ein protektiver Nutzen für die Zelle bei Substrat- oder Sauerstoffmangel zumindest bei Gabe von Diuretika vom Furosemid-Typ (20). Die GFR wird durch Schleifendiuretika nicht beeinflusst. Der tubuloglomeruläre Feedback (TGF) ist auf der Ebene der Maculazellen unterbrochen.

*Torasemid* ist das einzige, sog. zweiseitig angreifende Schleifen-Diuretikum (20). Zusätzlich zur Hemmung des apikalen  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ -Cotransporters übt *Torasemid* auch eine direkte, hemmende Wirkung auf den in der basolateralen Membran gelegenen  $\text{Cl}^-$ -Kanal aus, allerdings mit deutlich geringerer Affinität von nur 1% im Vergleich zur Affinität zum  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ -Cotransporters (20). Zusätzlich ist die Wirkung am  $\text{Cl}^-$ -Kanal auch geringer als am

apikalen Kanal, weil auch Torasemid proximal sezerniert wird und damit eine höhere Konzentration im Tubuluslumen erreicht als auf basolateraler (Blut-)Seite.

Insgesamt gelten die Schleifendiuretika als sehr schnell und am stärksten wirksame Diuretika, die jedoch die Hypertonizität des Interstitiums aufheben.

Zu den Diuretika mit Angriff am *frühdistalen Tubulus* gehören die Thiazide *Hydrochlorothiazid* und *Chlorthalidon* sowie das Thiazidanalogen *Xipamid*, die als Therapeutika für Hypertonie, Herzinsuffizienz und zur Ausschwemmung renaler, kardialer und hepatogener Ödeme zur Verfügung stehen. Der Angriffspunkt dieser Gruppe von Diuretika ist der  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporter in der apikalen Zellmembran im Bereich des frühen bzw. mittleren distalen Tubulus. Der  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporter ist strukturell dem  $\text{Na}^+\text{-2Cl}^-\text{-K}^+$ -Cotransporter im Bereich der Henle-Schleife sehr ähnlich. Ebenso ist die Funktion des  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporters in gleicher Weise von einem ausreichenden transmembranösen Konzentrationsgradienten abhängig (Abbildung 5). Mutationen des  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransporters führen zum Gitelman-Syndrom mit den Hauptmerkmalen Hypokaliämie, Hypocalciurie, Hypomagnesiämie, Alkalose und Hypotonie (47).

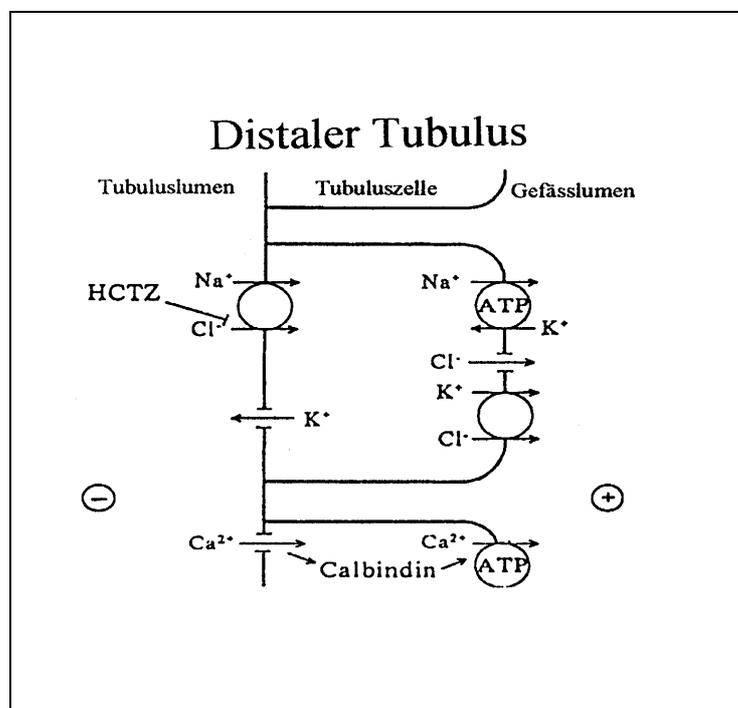


Abbildung 5: Ionentransport im Bereich des distalen Tubulus (nach 19)

Über die Blockade dieses Transportproteins hemmen die Thiazid-Diuretika die Resorption von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$ . Thiazid-Diuretika verursachen ähnliche Effekte und Komplikationen wie Schleifen-Diuretika, mit einem bedeutenden Unterschied. Während Schleifen-Diuretika Hyperkalziurie hervorrufen, erhöhen Thiazide die Absorption von  $\text{Ca}^{++}$ . Die transzelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Absorption wird durch eine Thiazid-vermittelte Aktivierung von Calbindin erleichtert (37).

Zu beachten ist die sinkende diuretische Wirksamkeit der Thiazide bei eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 30\text{ml/min}$ ) und die Eigenschaft der Senkung der GFR und Nierendurchblutung. Diese Aspekte machen den Einsatz von Thiazid-Diuretika bei reduzierter Nierenfunktion nicht bzw. nur in Kombination mit Schleifendiuretika empfehlenswert. Im Gegensatz dazu ist in solchen Fällen der Einsatz des Thiazidanalogs *Xipamid*, welches chemisch ein Salicylsäure-Derivat und bezüglich des Wirkmechanismus weder als ein echtes Thiazid noch als typisches Schleifendiuretikum einstuftbar ist (36), möglich. Seine Wirkung ist unabhängig von der Nierenfunktion bzw. von proximal-tubulären Sekretionsprozessen, da es von der peritubulären (Blut-)Seite des proximalen Teils des distalen Tubulus wirkt. Auch schränkt es die GFR und die Nierendurchblutung nicht ein. Somit kann es auch bei ANV bzw. CNI bis zur terminalen Niereninsuffizienz verwendet werden (34, 35).

Vertreter der Diuretika mit Angriff am *spätdistalen Tubulus und Sammelrohr* sind *Amilorid* und *Triamteren (kaliumsparende Diuretika)* sowie *Spironolacton (Aldosteron-Antagonist)*.

Der  $\text{Na}^+$ -Kanal im Bereich des spätdistalen Tubulus und des Sammelrohrs ist ein sog. epithelialer  $\text{Na}^+$ -Kanal, da er in vielen anderen, epithelialen Geweben gefunden wurde. Über diesen Kanal wird  $\text{Na}^+$  aus dem Harn absorbiert, während gleichzeitig, dem intrazellulären Ionengradienten folgend,  $\text{K}^+$  via einem  $\text{K}^+$ -Kanal und auch  $\text{H}^+$  von der Tubuluszelle sezerniert wird (Abbildung 6). Bei Blockieren des epithelialen  $\text{Na}^+$ -Kanals kommt es zur Natriurie und Retention von  $\text{K}^+$ . Das erklärt den  $\text{K}^+$ -sparenden Effekt dieser Diuretikagruppe. Wegen der relativ geringen eigenen diuretischen Wirksamkeit werden diese Medikamente vielfach in Kombination mit Thiazid-Diuretika angewendet ( $\text{K}^+$ -Effekte kompensieren einander, Salurese und Diurese ergänzen sich). Die physiologische Funktion des epithelialen  $\text{Na}^+$ -Kanals steht unter der Kontrolle des Nebennierenrindenhormons Aldosteron (50). Aldosteron führt als Mineralokortikoid an der Niere zu einer vermehrten  $\text{Na}^+$ -Rückresorption und  $\text{K}^+$ -Sekretion. Spironolacton schwächt durch Blockade des Aldosteron-Rezeptors in den

Sammelrohrzellen diese Wirkungen ab, weshalb es gut einsetzbar ist bei Zuständen mit vermehrter Aldosteronproduktion, z.B. Ascitetherapie bei Leberzirrhose, Ödembehandlung bei begleitendem Hyperaldosteronismus (27).

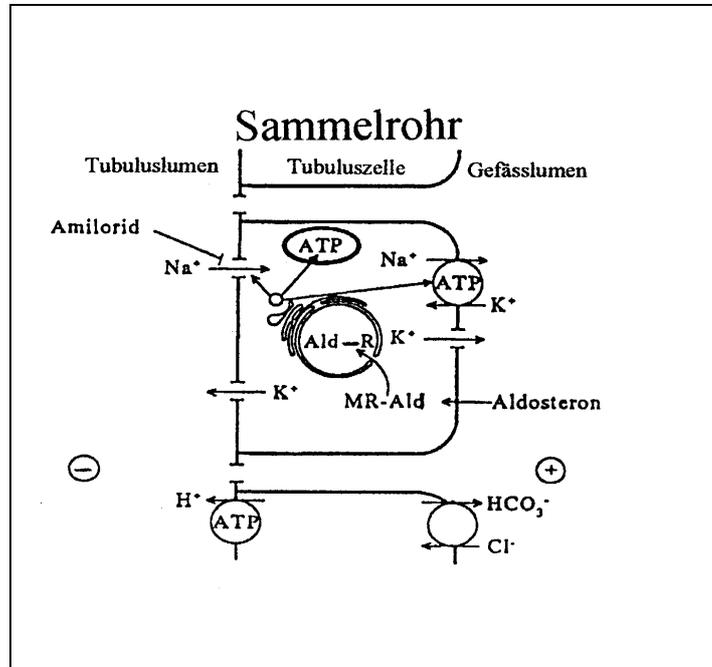


Abbildung 6: Ionentransport im Bereich des Sammelrohrs (nach 19)

Diuretika sind Medikamente, die ihre Wirkung zwar nicht ausschließlich, jedoch besonders am Tubulussystem der Niere entfalten. Erklärbar ist diese Eigenschaft dadurch, dass die Diuretika während der renalen Ausscheidung im Harn angereichert werden und dort deutlich höhere Konzentrationen als im Blut (20-100fache Anreicherung) erreichen (20). Die tubuläre Sekretion dieser Medikamente und die Harnkonzentrierung durch H<sub>2</sub>O-Rückresorption sind die Ursachen für die Anreicherung der Diuretika im renalen Tubulussystem (19). Deshalb können andere Medikamente, die die tubuläre Sekretion der Diuretika hemmen, wie z.B. Probenecid, die diuretische Wirksamkeit beeinträchtigen (20).

Auch wenn Diuretika recht selektiv an Strukturen der Niere angreifen und wegen eben beschriebener Mechanismen der Anreicherung v.a. dort ihre Wirkung entfalten, können auch bei ihrer Anwendung Nebenwirkungen auftreten. Abgesehen von speziellen Komplikationen einzelner Präparate werden im allgemeinen folgende unerwünschte Effekte beschrieben: Elektrolytverschiebungen wie Hypokaliämie und -natriämie oder Hypomagnesämie und -calcämie mit jeweils daraus möglicher Weise entstehenden Komplikationen, Entwicklung

einer metabolischen Alkalose, einer Hyperurikämie, einer Glucoseintoleranz oder Dyslipoproteinämie. Auch Blutdruckabfall, Gefahr der Exsikkose (Schwindel und Verwirrtheit bei älteren Menschen!), verstärkte Thromboseneigung oder prärenales Nierenversagen können auftreten. Daher sollte auf gute Patienten- und Laborwertüberwachung und exakte Flüssigkeitsbilanzierung nicht verzichtet werden. Des Weiteren wird ein Beginn der Therapie mit niedrigen Diuretikadosen propagiert. Die heute allgemein verwendeten niedrigeren Dosierungen der Diuretika führen aber auch dazu, dass unerwünschte Effekte wie z.B. die Glucoseintoleranz oder Dyslipoproteinämie weniger klinische Relevanz und Bedeutung haben, als es in Jahren mit höheren Dosierungsschemata noch typisch war (31).

Im Zusammenhang mit der Diuretika-Therapie ist auch die Möglichkeit zur Ausbildung einer Resistenz gegenüber dieser Medikamentengruppe zu erwähnen. Resistenzbildung bedeutet dabei ein vermindertes Ansprechen der Niere auf Diuretika, wobei durch Dosiserhöhung kein weiterer Effekt erzielt werden kann, jedoch keine Creatininerhöhung als Zeichen einer Nierenfunktionsstörung vorliegt (63). Die natriuretische Effizienz kann dadurch deutlich vermindert sein. Mögliche Ursachen der Resistenzentstehung und Adaptationsmechanismen der Niere sind (3, 47, 61, 62) :

- a) paralleler Einsatz vasoaktiver Arzneimittel,
- b) bestehende arterielle Hypertonie mit daraus folgend schlechter Nierendurchblutung und ausgeprägten Gegenregulationmechanismen,
- c) Rebound-Effekt kurz wirksamer Diuretika, wobei hier in der unwirksamen Phase des Diuretikums eine erhöhte  $\text{Na}^+$ -Rückresorption erfolgt,
- d) kompensatorische Hypertrophie des distalen Tubulusepithels nach langdauernder Anwendung von Schleifendiuretika mit folgend vermehrter Rückresorption von  $\text{Na}^+$  und Wasser,
- e) Proteinurie, wobei das Eiweiß intratubulär das Diuretikum bindet und so seine Aufnahme in die Tubuluszelle blockiert,
- f) schwere Nieren-, Herz und Leberinsuffizienz,
- g) eine erhöhte tubuläre  $\text{NaCl}$ -Konzentration infolge Diuretika-bedingter Hemmung der  $\text{NaCl}$ -Resorption in proximalen (Diuretika-sensitiven) Abschnitten stimuliert sekundär die Resorption von  $\text{NaCl}$  im distalen (Diuretika-insensitiven) Tubulussystem (5),
- h) postdiuretische  $\text{NaCl}$ -Retention nach Abklingen des akuten Diuretika-Effektes durch Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens,

- i) Diuretika-bedingte Stimulation von Ionentransportern,
- j) adaptive Veränderungen im Nephron selbst, wie Hypertrophie/Hyperplasie der Tubuluszellen nach chronischer Furosemid-Infusion (25), oder Apoptose/Nekrose der Tubuluszellen nach chronischer Thiazid-Infusion (41),
- k) Hyponatriämie.

Nicht ganz vergessen sollte man auch eine Variante, die eine scheinbar ungenügende Wirkung der Diuretika verursachen kann, nämlich eine mangelnde Patientencompliance.

Im Rahmen Prävention bzw. Therapie der Diuretikaresistenz ist das Therapiemodell der sequentiellen Nephronblockade zu erwähnen (62). Durch Kombination von Diuretika mit Angriff an verschiedenen Teilen des Tubulussystems ist es möglich, gezielt bestimmte Wirkungen zu potenzieren (z.B. Salurese oder Diurese). Am häufigsten aber werden Schleifen- mit Thiaziddiuretika kombiniert (3, 10), weil

- a) die Halbwertszeit der Thiazide länger ist als die der Schleifendiuretika, weswegen durch die Wirkung der Thiazide die postdiuretisch gesteigerte NaCl-Rückresorption nach den Schleifendiuretika vermindert wird,
- b) die Thiazide im distalen Tubulus die NaCl-Rückresorption hemmen und damit die Wirkung an eventuell hypertrophierten Nephronabschnitten mindern
- c) die Thiazide auch eine leichte Hemmwirkung auf die Carboanhydrase im proximalen Tubulus haben, wodurch die NaCl-Rückresorption in diesem Abschnitt vermindert wird, folgend das Angebot in der Henle-Schleife größer und somit die diuretische Wirkung der Schleifendiuretika besser ist.

Auch der Carboanhydrase-Hemmer Acetazolamid, der den Austausch  $H^+$ - mit  $Na^+$ -Ionen und die  $HCO_3^-$ -Rückresorption im proximalen Tubulus blockiert, wird in diesem Rahmen zunehmend wiederentdeckt und passager in Kombination mit Schleifendiuretika oder Thiaziden eingesetzt. Durch Azetazolamid erhöht sich der Natriumgehalt am Wirkort der anderen genannten Diuretika und die Diurese steigt (63), denn das tubuläre Angebot an Natrium bestimmt die maximale Wirkstärke der Diuretika.

Mittels Diuretika-Kombination lassen sich auch unerwünschte Wirkungen minimieren, so z.B. die Reduktion des Kaliumverlustes bei Kombination von Thiaziden mit Triamteren, Amilorid oder Spironoloakton (10), oder die Resistenzausbildung gegen ein in Monotherapie verwendetes Diuretikum besser vermeiden (47).

Das Escape-Phänomen ist eine mögliche Reaktion auf Diuretika und wird bei Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) beobachtet. Unter ihrem Einfluss wird Renin vermehrt gebildet und es entsteht folgend ein sekundärer Hyperaldosteronismus. Bei plötzlichem Absetzen der diuretischen Therapie mit diesen sehr effektiven Saluretika bleibt der Salz-resorbierende Mechanismus (mineralokortikoide Wirkung) aber erhalten und es entstehen Ödeme. Deshalb sollten potente Diuretika möglichst zurückhaltend, nur für kurze Zeit und niedrig dosiert eingesetzt und nach Langzeitverabreichung die Dosis langsam reduziert werden (4).

## 1.4 Niereninsuffizienz

Die Niereninsuffizienz ist ein Zustand der ungenügenden renalen Funktion, bei dem es zur Einschränkung der glomerulären Filtration mit Zunahme harnpflichtiger Substanzen im Serum kommt (64). Zu unterscheiden ist die **akute Form** (akutes Nierenversagen, ANV) von der **chronische Form** (chronische Niereninsuffizienz, CNI). Letztere ist die irreversible, in vier Stadien einteilbare Verlaufsform, die bei primärer Nephropathie mit fortschreitendem Parenchymuntergang, bei chronischer Harnwegsobstruktion sowie bei Systemerkrankungen auftreten kann (64).

Trennen muss man weiterhin die **kompensierte Form** einer Niereninsuffizienz, die durch Fehlen schwerer urämischer Symptomatik gekennzeichnet ist, von der **dekompensierten Form**, der Urämie (64).

Frühsymptom der Niereninsuffizienz ist häufig eine Nykturie infolge Isosthenurie. Als Isosthenurie bezeichnet man die Ausscheidung eines Harns mit fixiertem, d.h. von der zugeführten Flüssigkeitsmenge unbeeinflusstem spezifischen Gewicht um 1.010 (Normwert 1.016-1.022 (62)) und einer maximalen Harnosmolalität kleiner als 850 mosmol/kg Wasser (Normwert 855-1.335 mosmol/kg (62)) als Folge der mangelnden Konzentrationsfähigkeit der insuffizienten Niere (64). Im weiteren Verlauf einer Niereninsuffizienz kommen häufig zusätzlich kardiovaskuläre, gastrointestinale und neurologische Symptome hinzu.

Das **akutes Nierenversagen** ist als eine Form der Niereninsuffizienz gekennzeichnet durch eine rasche Progredienz der klinischen Symptomatik mit jedoch häufig vollständiger Reversibilität aller auftretenden Veränderungen. Die akute Niereninsuffizienz wird entsprechend dem Ort der ursächlichen Schädigung in drei Formen unterteilt (62).

Die **prärenal-zirkulatorische Form** kann durch Störungen im Gefäß- und Kreislaufsystem z.B. nach Schock, Volumenverlust, prolongierter arterieller Hypotonie und Nierenarterien-/Nierenvenenverschlüssen sowie durch gestörte Autoregulation nach ACE-Hemmer- oder NSAR-Gabe auftreten.

Als **renale Form** bezeichnet man ein Nierenversagen infolge entzündlicher, vaskulärer (Verschluss von Nierenvenen /-arterien oder Vaskulitiden) oder medikamentös-toxisch bedingter Nierenerkrankungen, tubulärer Obstruktionen (z.B. durch Leichtketten bei Plasmozytom) oder infolge eines GASSER-Syndroms v.a. bei Kindern (= HUS mit akuter hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen, Nephrosklerose infolge infektiös-toxischer Schädigung der Nierenarterien nach Infektion durch EHEC oder neuraminidasebildende Pneumokokken).

Die **postrenale Form** ist durch Steine, Tumoren, retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond) oder Strikturen anderer Genese mit daraus resultierender Obstruktion bedingt.

Hinsichtlich des Verlaufes der akuten Niereninsuffizienz können 4 Phasen unterschieden werden (62):

1. Schädigung der Niere (z.B. Schock, Nephrotoxine)
2. Oligurie/Anurie (Frühsymptom) mit der Gefahr der Überwässerung und Ausbildung einer Hyperkaliämie, metabolischen Azidose sowie Urämie
3. Polyurie (Spätsymptom) mit der Gefahr des Verlustes an Wasser und Elektrolyten
4. Restitutio ad integrum.

Die Therapie der akuten Niereninsuffizienz besteht in der Gabe von Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) oder eventuell auch Osmodiuretika (z.B. Mannitinfusion), der Behandlung der Grunderkrankung, einer exakten Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung sowie einer kalorienreichen Ernährung bis hin zur Kurzzeit-Dialyse.

Auf Grund eines progressiven Unterganges funktionsfähigen Parenchyms ist die **chronische Niereninsuffizienz** irreversibel. Als wesentliche Ursachen kommen folgende Erkrankungen in Frage: chronische Glomerulonephritis und Diabetes mellitus, interstitielle Nephritis und chronische Pyelonephritis, Zystennieren, Hypertonieschäden an renalen Gefäßen, selten Analgetikanephropathien oder Systemerkrankungen u.a. (62).

Auch bei dieser Form der Niereninsuffizienz werden verschiedene Stadien unterschieden (62).

#### ***1. kompensierte Niereninsuffizienz***

Es besteht eine leicht eingeschränkte Creatinin-Clearance und Konzentrationsfähigkeit des Harns bei sonst normalen Retentionswerten.

## ***2. Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention***

In diesem Stadium finden sich ebenfalls noch keine klinischen Zeichen einer Urämie. Allerdings sind Serum-Creatinin mit Werten bis 530,4 µmol/l (Normwert < 102 µmol/l) und Harnstoff mit Werten zwischen 17,8-53,5 mmol/l (Normwert 5,3-8,9 mmol/l) bereits erhöht.

## ***3. präterminale Niereninsuffizienz (dekompensierter Zustand)***

Auch dieses Stadium der chronischen Niereninsuffizienz ist noch durch konservative Maßnahmen beherrschbar. Ein weiterer Anstieg der Creatinin-Werte über 530,4 µmol/l (bei Werten über 707,2 µmol/l treten urämische Symptome auf) und der Harnstoff-Werte auf 53,5-89,2 mmol/l lassen die zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion deutlich werden.

## ***4. terminale Niereninsuffizienz = Urämie***

Die terminale Niereninsuffizienz ist durch konservative Maßnahmen nicht mehr beherrschbar und erfordert den Ersatz der renalen Funktion durch Dialyse. Mit Werten über 884 µmol/l bzw. 89,2 mmol/l sind Creatinin bzw. Harnstoff deutliche Indikatoren für die ausgeprägte Störung der Funktion der Niere.

Die Folgen der Nierenschädigung sind Versagen von exkretorischer und inkretorischer Nierenfunktion, Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt und toxische Organschäden infolge retinierter harnpflichtiger Stoffe. Allgemeine Symptome wie urämischer Foetor, Schwäche, Pruritus, Café au lait-Farbe der Haut infolge Anämie und Urämie sowie Rückgang von Diurese mit Gewichtsanstieg durch Ödemeinlagerung können ebenso auftreten wie organspezifische Symptome des ZNS (z.B. Konzentrationsschwäche, Somnolenz bis Koma, Krämpfe, Polyneuropathien), der Lunge (z.B. Lungenödem, Pleuritis), des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Hypertonie mit Linksherzbelastung, Perikarditis), des Gastrointestinaltraktes (z.B. urämische Gastroenteritis mit Exsikkosegefahr, intestinalen Blutungen), im hämatologischen Bereich (z.B. renale Anämie, Thrombozytopenie, immunologische Störungen) oder die renale Osteopathie.

Die Therapiepalette bei chronischer Niereninsuffizienz reicht von Eiweißrestriktion, Flüssigkeitssubstitution und Kontrolle von Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt über eine diuretische Therapie mit Schleifendiuretika in Kombination mit Thiaziden (sequentielle Nephronblockade) bis hin zur Nierentransplantation. Die Dialyse ist als verlaufsverlängernder, die Lebensqualität verbessernder und z.T. lebensrettender Baustein im Therapiespektrum fest verankert (62).

Die Urämie gilt als „Harnvergiftung“ mit nierenbedingter Ödembildung und Blutdruckanstieg, die durch Retentionsazotämie bei Niereninsuffizienz bedingt ist. Die akute Form ist durch Anurie und schnellen Anstieg von Harnstoff und Creatinin im Serum gekennzeichnet. Das Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz charakterisierend ist sie durch eine Vielzahl von Symptomen gekennzeichnet: Anorexie, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, urinösen Geruch, Verwirrtheit und motorischer Unruhe, Krampfneigung, Polyneuritis, Irritation von Lunge und Herz, Hyperkaliämie, Hirnödem und Anämie bis hin zum Coma uraemicum (64).

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

An dieser Studie nahmen 66 diuretika-pflichtige Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg teil. Die Daten wurden prospektiv im Verlauf eines Jahres (1998/1999) ausschließlich während stationärer Aufenthalte erhoben. Der individuelle Behandlungs-/ Beobachtungszeitraum jedes einzelnen Patienten betrug zwischen 3 - 33 Tage (durchschnittlich 25 Tage). Das Alter der 33 Männer und 33 Frauen lag zwischen 21 und 86 Jahren. Bei 57 der 66 Patienten war bereits im Vorfeld der Beobachtung eine Diuretika-Therapie durchgeführt worden. Begleittherapien wurden während des Untersuchungszeitraumes unverändert beibehalten. Die ursächlichen Erkrankungen der Patienten, die zur Notwendigkeit der Therapie mit Diuretika führten, waren sehr vielfältig und reichten von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit über chronische Niereninsuffizienz bis hin zur Pyelonephritis (Tabelle 3).

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Anzahl der betroffenen Patienten</b>
arterielle Hypertonie	32/66
Diabetes mellitus	25/66
Koronare Herzkrankheit	20/66
Chronische Niereninsuffizienz	58/66 (insgesamt betroffen) davon:
*Glomerulonephritis	3/58
*diabetische Nephropathie	13/58
*hypertone Nephropathie	5/58
*prärenale Ursachen	4/58
*Stauung/Lithiasis	4/58
*chronische Pyelonephritis	3/58
*sonstiges ( z.B. nephrotisches Syndrom, Z.n. Chemotherapie, Plasmozytom, Carcinom, Vaskulitis, Z.n. Nierentransplantation bzw. Nephrektomie, unklare Genese)	26/58
Herzinsuffizienz	10/66
Anämie	9/66
akutes Nierenversagen	4/66

Tabelle 3: Die Grunderkrankungen der Patienten (siehe auch Anmerkung S.20)

[Anmerkung zur Tabelle 3: Oftmals sind die Patienten von mehr als einer der aufgezählten Erkrankungen betroffen. Die Zahlen der Tabelle sollen jedoch die Häufigkeiten der einzelnen, vertretenen Erkrankungen anteilig am Gesamtkollektiv verdeutlichen.

Weiterhin ist bei Summation auffällig, dass nicht alle mit Diuretika behandelten Patienten eine renale Schädigung aufweisen. Hier wurde eine Diuretikatherapie bei Hypertonie bzw. koronarer Herzkrankheit bei noch unbeeinträchtigter Nierenfunktion veranlasst.]

<b>Stadien der chronische Niereninsuffizienz</b> (entsprechend Abschnitt 1.4)	<b>Anzahl der Patienten im jeweiligen Stadium</b>
Stadium I	4/52
Stadium II	30/52
Stadium III	6/52
Stadium IV	12/52

Tabelle 4: Verteilung der Patienten mit CNI auf die einzelnen Stadien

[Anmerkung zu Tabelle 4: In dieser Tabelle sind nur Patienten aufgeführt, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden. Das akuten Nierenversagen bleibt unberücksichtigt. Die Differenz der hier aufgeführten 52 Patienten zu den in Tabelle 3 aufgeführten 58 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kommt zustande, da in Tabelle 3 vereinzelt auch mehrere der aufgeführten Ursachen einer CNI bei einem Patienten zutreffen können und somit in die Summe eingehen, während in Tabelle 4 die CNI an sich bewertet wird.]

<b>CNI-Stadium</b> (nach 1.4)	<b>keine CNI</b> (andere Grunderkrankung)	<b>Stadium I</b>	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b>	<b>Stadium IV</b>
Gruppe 1	19,4%	8,3%	44,5%	2,8%	25%
Gruppe 2	11,5%	3,9%	61,5%	15,4%	7,7%
Gruppe 3	40%	-	40%	20%	-
Gruppe 4	16,7%	5,6%	38,9%	11,1%	27,7%
Gruppe 5	7,7%	-	69,2%	7,7%	15,4%

Tabelle 5: prozentuale Verteilung der Stadien der CNI innerhalb der einzelnen Therapiegruppen

## 2.2 Diuretika

Fünf verschiedene Diuretika wurden in dieser Studie angewandt und hinsichtlich ihrer Wirksamkeit miteinander verglichen. Da bei einigen Patienten (n=26) mehrere Therapiezyklen erfolgten, wurden neben Parallelgruppenvergleichen auch intraindividuelle Vergleiche möglich. Eingesetzt wurden die Schleifendiuretika Torasemid (Tozem<sup>®</sup> / Unat<sup>®</sup>), Furosemid (Lasix<sup>®</sup>) und Bumetanid (Burinex<sup>®</sup>) sowie Xipamid (Aquaphor<sup>®</sup>) und das Thiazid Hydrochlorothiazid (Disalunil<sup>®</sup>).

Dementsprechend wurden fünf Therapiegruppen gebildet:

	<b>Diuretikum</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Gruppe 1	Torasemid	37
Gruppe 2	Hydrochlorothiazid + Torasemid	26
Gruppe 3	Bumetanid	10
Gruppe 4	Furosemid	18
Gruppe 5	Xipamid	13

Tabelle 5: Einteilung der Patienten in 5 Therapiegruppen entsprechend des eingesetzten Diuretikums

[Anmerkung zu Tabelle 5: Einzelne Patienten wurden mit verschiedenen Diuretika behandelt, weswegen sie an mehreren Gruppen beteiligt sind und somit die Summe der Patienten aller Gruppen die absolute Patientenzahl überschreitet.]

Die Dosierungen der Diuretika waren auf die Schwere der gesundheitlichen Problematik sowie auf das Körpergewicht bezogen berechnet und überschritten die vorgeschriebenen Maximaldosierungen nicht.

## 2.3 Erfasste Parameter

Die Wirksamkeit der Diuretika wurde anhand verschiedener Parameter miteinander verglichen. Initial wurden Basisdaten, wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht,

Grunderkrankung, Begleiterkrankungen und Begleittherapie erfasst. Nach Entnahme von Blut- und Urinproben wurden folgende Werte erhoben: die Elektrolyte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$  im Serum sowie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$  im Urin, die Retentionswerte Creatinin und Harnstoff im Serum, die Creatinin-Clearance im Urin, der pH von Serum und Urin, die Gesamtproteinurie und die Albuminurie. Mittels der Discelektrophorese wurde das Proteinmuster im Urin untersucht und mittels Nephelometrie im weiteren quantifiziert. Die Blut- und Urinproben wurden zu Beginn der Therapie (A) und am Ende des Beobachtungszeitraumes (E) (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 25 Tage) entnommen und durch das Labor der Universitätsklinik analysiert.

### Zusammenfassung der Bedingungen als Grundlage für die Betrachtungen des Ergebnisteils

Die unter Punkt 3 betrachteten Ergebnisse wurden durch eine Datenerhebung erzielt, die möglichst nah den normalen Stationsalltag mit dort getroffenen Therapieentscheidungen durch die behandelnden Ärzte dokumentiert, ohne dass eine ausdrückliche Randomisierung der Patienten erfolgte. Dosierung und Dauer der Applikation richtete sich nach Schwere der Erkrankung und Körpergewicht und wurde somit jedem Patienten angepasst. Die begleitenden medikamentösen Therapien blieben während der Beobachtungszeit unverändert. Jedoch ist keine Aussage über durchgeführte Diäten möglich, da dieser Fakt während der Datenerhebung nicht aufgenommen worden war und eine Rückverfolgung nicht mehr sicher möglich ist. Einige Patienten wurden innerhalb des einen Jahres der Datenerhebung mehrfach stationär betreut und dabei mitunter auch mit unterschiedlichen Diuretika therapiert, sodass die Daten verschiedener Therapiegruppen durch sie beeinflusst wurden. Konkrete Überkreuzvergleiche unternahmen wir jedoch nicht, sondern betrachteten die zufällige Gesamtpopulation im Beobachtungsjahr. Damit liegt eine alltagsnahe Datenerhebung vor. Einer Charakterisierung der Patientenkollektive der Gruppen nach Schwere der CNI wurde bereits in Tabelle 5 dargestellt.

## 2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden der t-Test für abhängige und für unabhängige Stichproben sowie die Pearson-Korrelation verwendet.

### 2.4.1 t-Test für abhängige Stichproben

Mit diesem Test werden zwei, voneinander abhängige Stichproben miteinander verglichen. In dieser Arbeit wurden der oben aufgeführten Gruppeneinteilung folgend (Tabelle 4) für jeden Parameter der Wert des Therapiebeginns und der des Beobachtungsendes gegenübergestellt. Als statistisch signifikant werden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p < 0,05$ ) bezeichnet.

### 2.4.2 t-Test für unabhängige Stichproben

Der Vergleich zweier, voneinander unabhängiger Stichproben ist mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben möglich. Es wurden Vergleiche eines bestimmten Parameters jeweils unter zwei verschiedenen Therapieschemata durchgeführt, wobei Anfangs- und End-Daten getrennt betrachtet wurden. Auch hier gilt  $p < 0,05$  als Kriterium für die Signifikanz eines Ergebnisses.

### 2.4.3 Pearson – Korrelation

Mittels der Pearson-Korrelation kann ein Korrelationskoeffizient „r“ ermittelt werden, der ein Maß für die Stärke und Richtung des Zusammenhanges zweier metrischer Merkmale ist. Dabei bewegt sich „r“ als dimensionslose Größe zwischen  $r=+1$  und  $r=-1$ . Ein positives Vorzeichen ist Zeichen für eine gleichsinnige Beziehung zwischen zwei Wertegruppen x und y (je größer x, desto größer y). Ein negatives Vorzeichen spricht für eine gegensinnige Beziehung (je größer x, desto kleiner y). Bei  $r=0$  gilt, dass kein Zusammenhang zwischen x und y besteht.

Korreliert werden können nur Wertepaare. Bei der Umsetzung dieser Voraussetzung ist es z.T. notwendig geworden, Einzeldaten der kompletten Datenmatrices aus den Berechnungen heraus zu nehmen, um sinnvolle Berechnungen durchführen zu können. Dabei kam es zu Differenzen bei einzelnen Werten (z.B. dem Mittelwert) der kompletten Datenmatrices gegenüber den Berechnungsergebnissen der Korrelation.

### 3. Ergebnisse

Allgemein soll bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass neben den in den folgenden Abschnitten gezeigten Abbildungen weitere Tabellen und graphische Darstellungen zur Verbildlichung unserer Daten im Tabellen- und Abbildungsanhang unter Punkt 7a-c zu finden sind.

#### 3.1 Gruppe 1 – Torasemid-Therapie

Im Vorher-Nachher-Vergleich unter der Therapie mit Torasemid veränderten sich drei Parameter signifikant ( $p < 0,05$ ).

Das Serum-Creatinin sank unter Therapie von durchschnittlich  $299,08 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 216,31 \mu\text{mol/l}$ ) auf  $255,91 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 175,96 \mu\text{mol/l}$ ), was zwar noch immer deutlich über der Norm ( $< 120 \mu\text{mol/l}$ ) liegt, aber bereits einer relevanten Senkung entspricht (Abbildung 7).

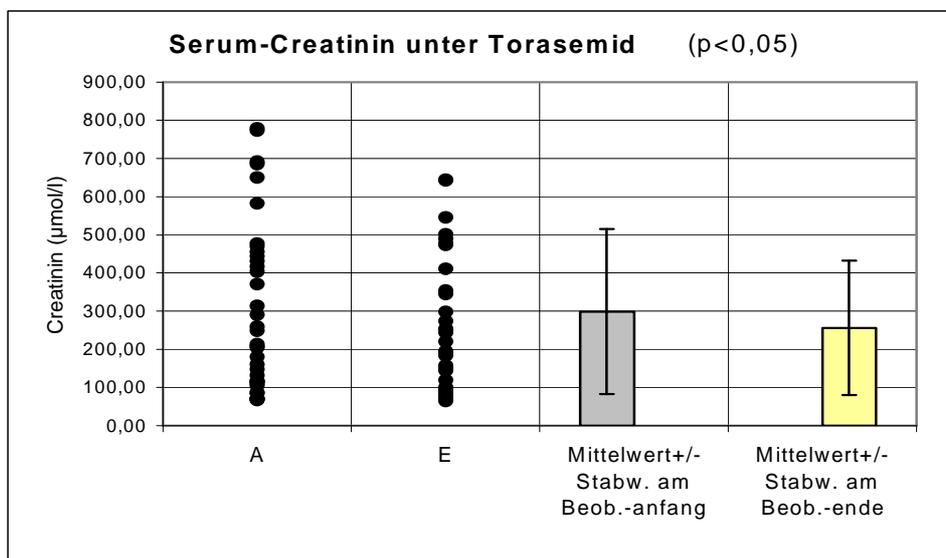


Abbildung 7: Gegenüberstellung von Anfangs (A)- und End (E)-werten des Serum-Creatinins unter Torasemidtherapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Ebenfalls signifikant ( $p < 0,05$ ) reduzierte sich der Serum-Harnstoff-Spiegel von durchschnittlich  $18,8 \text{mmol/l}$  ( $\pm 12,46 \text{mmol/l}$ ) auf  $16,2 \text{mmol/l}$  ( $\pm 8,78 \text{mmol/l}$ ), wobei auch hier der Normbereich mit  $5,3-8,9 \text{mmol/l}$  überschritten bleibt (Abbildung 8).

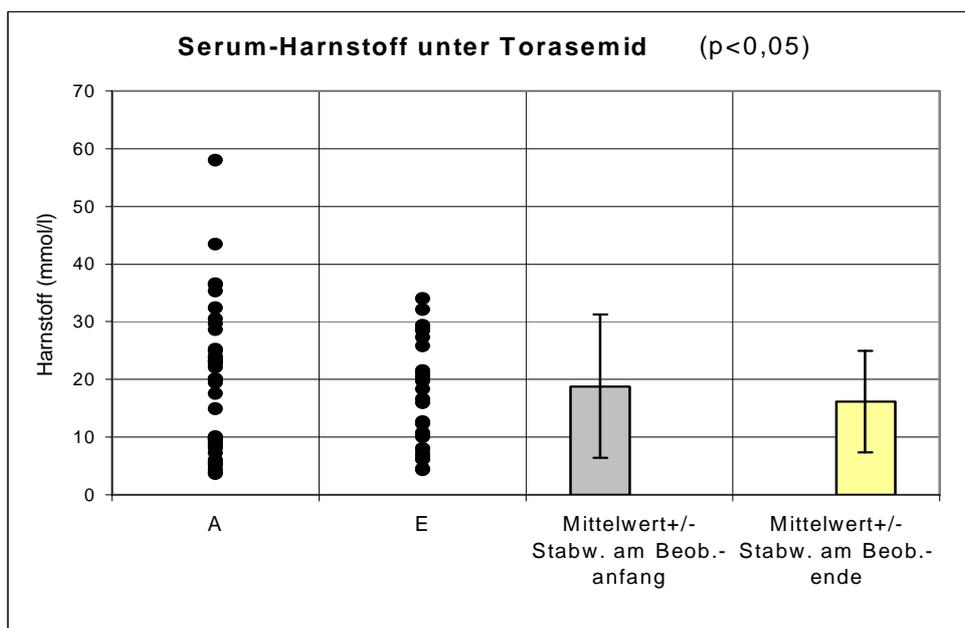


Abbildung 8: Anfangs (A)- und End (E)- Werte des Serum-Harnstoffs unter Torasemid-Therapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Betrachtet man weiterhin die pH-Werte des Serums, so zeigen sich ebenfalls signifikante Veränderungen ( $p < 0,05$ ). Im Mittel erhöhen sich die Werte von  $7,38 (\pm 0,087)$  auf  $7,44 (\pm 0,041)$ . Eine solche Verschiebung in den basischen Bereich war in den anderen Therapiegruppen nicht oder nur tendenziell nachweisbar (graphische Darstellung siehe unter Punkt 7c).

Nicht signifikant, jedoch Tendenzen aufzeigend waren Veränderungen bei den Serum-Elektrolyten. So erhöhte sich der Serumwert von Kalium leicht von durchschnittlich  $4,07 \text{ mmol/l} (\pm 0,59 \text{ mmol/l})$  auf  $4,18 \text{ mmol/l} (\pm 0,5 \text{ mmol/l})$ . Weiterhin sank unter Therapie der Serumwert von Calcium diskret im Mittel von  $2,25 \text{ mmol/l} (\pm 0,23 \text{ mmol/l})$  auf  $2,23 \text{ mmol/l} (\pm 0,2 \text{ mmol/l})$ .

Bei der Betrachtung der Parameter des Urins fielen nicht signifikante Veränderungen beim Vergleich vor und nach Therapie mit Torasemid auf. So wurde in unserer Studie ein Rückgang der Albuminurie von durchschnittlich  $1,01 \text{ g/l} (\pm 2,77 \text{ g/l})$  auf  $0,80 \text{ g/l} (\pm 1,62 \text{ g/l})$  ebenso registriert wie die Abnahme der Gesamtproteinurie unter diesem Schleifendiuretikum von  $2,72 \text{ g/l} (\pm 6,42 \text{ g/l})$  auf  $1,84 \text{ g/l} (\pm 3,70 \text{ g/l})$ . Gleichzeitig konnte eine Zunahme der

Natriumausscheidung von 72,3mmol/l ( $\pm 27,1$ mmol/l) auf 78,7mmol/l ( $\pm 30,4$ mmol/l) sowie eine Zunahme der Kaliumausscheidung von 31,1mmol/l ( $\pm 16,4$ mmol/l) auf 31,5mmol/l ( $\pm 25,5$ mmol/l) unter Torasemid festgestellt werden.

Betrachtet man nun die erhobenen Werte im Vergleich zu anderen Therapiegruppen, zeigten sich folgende signifikanten Befunde ( $p < 0,05$ ). Das Serum-Kalium zeigte unter Mono-Therapie mit Torasemid einen relativ geringeren Anstieg an als unter Mono-Therapie mit Bumetanid. Das Serum-Natrium ist unter Torasemid beinahe konstant, während unter der Kombinationstherapie mit Torasemid und Hydrochlorothiazid bzw. unter Xipamid eine deutlichere Reduktion des Serum-Natriums zu erreichen war. Die Summe der einzelnen Einflüsse führte zu einem signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) bezüglich der jeweiligen Parameter beim Vergleich Torasemid-Mono- mit Kombinationstherapie bzw. mit Xipamidtherapie. Nur unter einer Torasemid-Monotherapie ist eine leichte Anhebung des Magnesium-Spiegels im Serum von 0,86mmol/l ( $\pm 0,16$ mmol/l) auf 0,9mmol/l ( $\pm 0,15$ mmol/l) erkennbar bei sonst nachweisbaren Magnesiumverlusten, v.a. bei Furosemid.

Ebenfalls signifikant verschieden verhalten sich Torasemid und Bumetanid bezüglich des pH-Wertes im Urin, wobei unter Torasemid eine leichte Alkalisierung des Harns einer diskreten Ansäuerung unter Bumetanid gegenübersteht. Durch Anhebung des pH-Wertes im einen und Senkung des pH-Wertes im anderen Fall unter der jeweiligen Therapie entsteht hier durch den Vergleich beider Medikamente ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen den entsprechenden Gruppen.

Im weiteren Vergleich der Daten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Kalium und Aldosteron im Serum, die allerdings nur tendenziell und nicht signifikant erkennbar war. In der Discelektrophorese des Urins zeigte das Gesamteiweiß eine signifikante, positive Korrelation zum Albumin. Creatinin und die Creatinin-Clearance verhielten sich signifikant umgekehrt proportional zueinander.

**Zusammenfassung für Gruppe1 (Torasemid):**

- Senkung des Serumspiegels von Creatinin sowie Harnstoff
- Kein Serum-Kalium-Abfall
- Alkalisierung des Serums und Urins
- Rückgang von Albuminurie und Proteinurie

### 3.2 Gruppe 2 – Torasemid + Hydrochlorothiazid Kombinationstherapie

Bei der Betrachtung der erhobenen Gruppenwerte vor und nach Therapie mit dieser Kombination konnten keine Signifikanzen gefunden werden.

Auch hier war eine zunehmende Tendenz des Serum-Kaliumwertes zu finden. So stieg dieser von 4,13mmol/l ( $\pm 0,66$ mmol/l) auf 4,34mmol/l ( $\pm 0,79$ mmol/l). Das Serum-Calcium veränderte sich unter der Kombinationstherapie in beinahe signifikantem Ausmaß ( $p=0,051$ ). Zu verzeichnen war die Anhebung des Serumspiegels von Calcium von 2,18mmol/l ( $\pm 0,21$ mmol/l) auf 2,27mmol/l ( $\pm 0,23$ mmol/l). Nur diskret sank der Serum-Magnesiumspiegel von 0,84mmol/l auf 0,82mmol/l.

Auch im Urin sind keine Signifikanzen, doch aber Tendenzen sichtbar geworden.

Die Natriurese verminderte sich von 85,31mmol/l ( $\pm 30,17$ mmol/l) auf 78,73mmol/l ( $\pm 33,01$ mmol/l). Diese Abnahme unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur leichten Zunahme der Natriurese unter Mono-Therapie mit Torasemid führt zu dem signifikanten Unterschied beider Gruppen im Vergleich zueinander.

Unter Therapie mit der Kombination aus Thiazid und Schleifendiuretikum vermehrte sich die Calciurese von 0,66 ( $\pm 0,38$ mmol/l) auf 1,03mmol/l ( $\pm 0,52$ mmol/l) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,09$ . Weiterhin feststellbar waren die Abnahme der Albuminurie von 1,27g/l ( $\pm 1,7$ g/l) auf 0,85g/l ( $\pm 1,31$ g/l) und der Proteinurie von 3,06g/l ( $\pm 3,58$ g/l) auf 1,96g/l ( $\pm 2,93$ g/l).

Albumin korreliert signifikant ( $p<0,05$ ) positiv mit Gesamteiweiß und Creatinin negativ mit der Creatinin-Clearance.

#### **Zusammenfassung für Gruppe 2 (Torasemid / Hydrochlorothiazid):**

- Kein Serum-Kalium-Abfall
- Vermehrte Calciurese
- Rückgang von Albuminurie und Proteinurie

### 3.3 Gruppe 3 – Bumetanid-Therapie

In dieser Therapiegruppe sind einige, im Folgenden aufgeführten tendentiellen Veränderungen erkennbar. Besonders deutlich und durch die Berechnungen als allein signifikant ( $p < 0,05$ ) bestimmt ist die Abnahme der Albuminurie unter Bumetanid von  $0,42\text{g/l}$  ( $\pm 0,52\text{g/l}$ ) auf  $0,31\text{g/l}$  ( $\pm 0,44\text{g/l}$ ) (Abbildung 9).

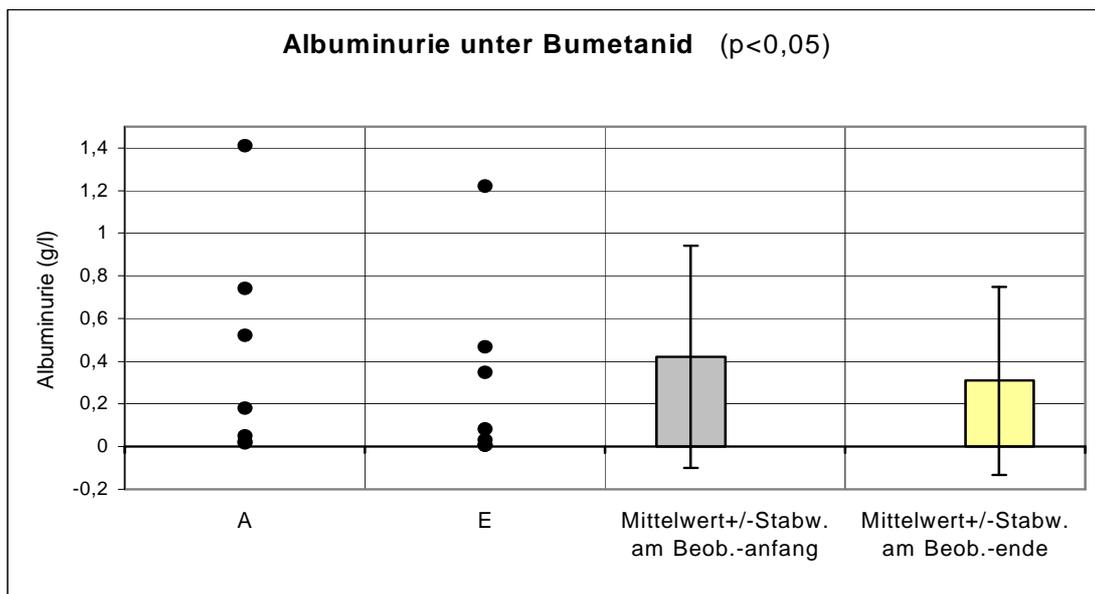


Abbildung 9: Gegenüberstellung der Anfangs (A)- und End (E)-Werte der Albuminurie unter Bumetanid-Therapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Die zu beobachtende Veränderung der Gesamt-Proteinurie war mit der Abnahme von  $0,90\text{g/l}$  ( $\pm 0,94\text{g/l}$ ) auf  $0,7\text{g/l}$  ( $\pm 0,69\text{g/l}$ ) nicht signifikant (Abbildung 10).

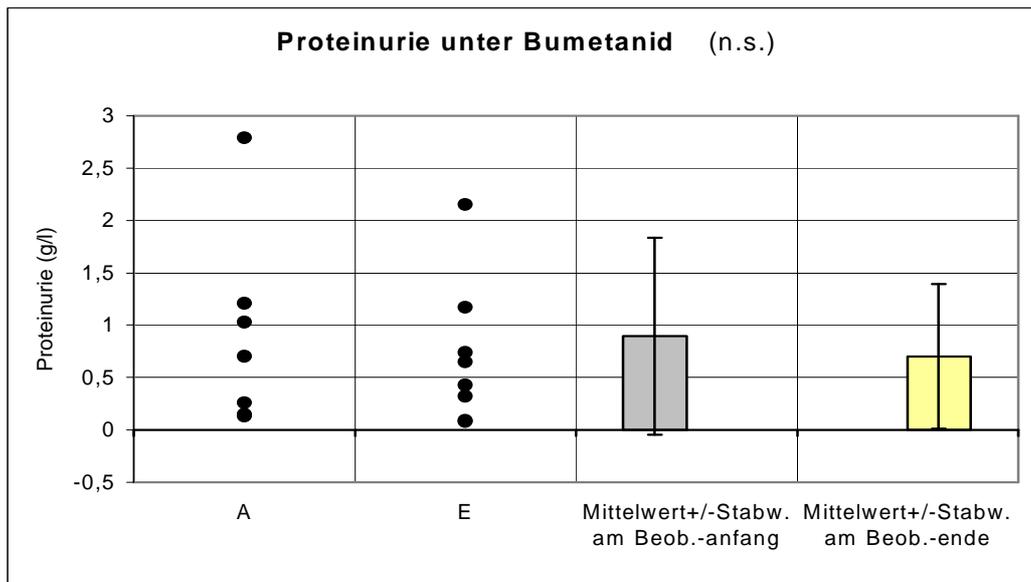


Abbildung 10: Gegenüberstellung von Anfangs (A)- und End (E)-werten der Gesamt-Proteinurie unter Bumetanid-Therapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Im Weiteren konnte ein Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels von 4,42mmol/l ( $\pm 0,52$ mmol/l) auf 4,69mmol/l ( $\pm 0,51$ mmol/l) gezeigt werden, der bereits bei Torasemid in Mono- bzw. Kombinationstherapie erkennbar gewesen war, jedoch stärker ausgeprägt ist als in diesen beiden Gruppen. Entsprechend dazu beobachteten wir eine abnehmende Kaliumausscheidung von 35,57mmol/l ( $\pm 9,95$ mmol/l) auf 27,86mmol/l ( $\pm 9,67$ mmol/l). Gegensätzlich zum Kalium entwickelte sich der Serumwert des Magnesiums i.S. einer Abnahme von 0,89mmol/l auf 0,82mmol/l.

Die Serumspiegel von Harnstoff und Creatinin sind ebenfalls positiv beeinflussbar durch Bumetanid. Beide Serumwerte nehmen im Therapieverlauf in nicht signifikantem Ausmaß ab. Die Creatinin-Clearance steigt unter Bumetanid von 0,73 ml/s ( $\pm 0,58$ ml/s) auf 1,91 ml/s ( $\pm 3,07$ ml/s). Somit korreliert das Serum-Creatinin auch unter diesem Schleifendiuretikum negativ mit der Creatinin-Clearance (Koeffizient von  $r = -0,88$ ).

Der Serum-Natriumspiegel sinkt nicht signifikant und eine Zunahme der Natriurese von 70,57mmol/l ( $\pm 28,27$ mmol/l) auf 78,43mmol/l ( $\pm 35,02$ mmol/l) ist zu verzeichnen.

Unter Bumetanid kam es weiterhin zu einer leichten pH-Verschiebung im Serum von 7,41 ins azidotische Milieu auf 7,40.

Zufinden ist hier auch eine negative Korrelation ( $r = -0,99$ ) zwischen Natrium und Aldosteron unter Therapie.

Proteinurie und Albuminurie korrelieren auch bei Bumetanid positiv ( $r = 0,96$ ) miteinander.

### Zusammenfassung für Gruppe 3 (Bumetanid):

- Abnahme von Albuminurie und Proteinurie
- Kein Kaliumverlust
- Vermehrte Natriurese mit Abnahme des Serum- Natriums
- Reduktion der Harn-Retentionswerte
- Steigerung der Creatinin-Clearance
- Ansäuerung des Urins

### 3.4 Gruppe 4 – Furosemid-Therapie

Diese Therapiegruppe zeigte häufiger signifikante Veränderungen unter Therapie, die im Folgenden gemeinsam mit nicht signifikanten Ergebnissen dargestellt werden.

Unter Furosemid wurde das Serum-Creatinin signifikant ( $p < 0,05$ ) von durchschnittlich  $386,22 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 270,4 \mu\text{mol/l}$ ) auf  $309,4 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 191,08 \mu\text{mol/l}$ ) gesenkt, wie in Abbildung 11 dargestellt.

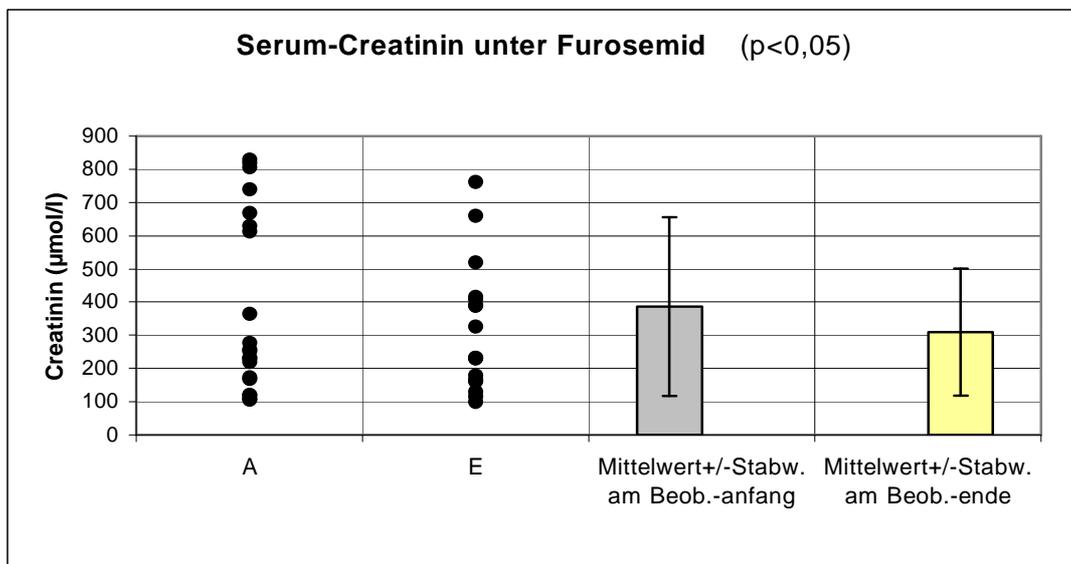


Abbildung 11: Gegenüberstellung von Anfangs (A)- und End (E)- werten des Serum-Creatinins unter Furosemidtherapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Auch der zweite Retentionswert, der Serum-Harnstoff, erfährt unter Furosemid eine Reduktion in signifikantem Ausmaß ( $p < 0,05$ ) von durchschnittlich 22,40 mmol/l ( $\pm 13,37$  mmol/l) auf 18,19 mmol/l ( $\pm 9,27$  mmol/l) (Abbildung 12).

Beide genannten Signifikanzen, die des Serum-Creatinins ( $p = 0,02$ ) und des Serum-Harnstoffs ( $p = 0,039$ ), waren ähnlich denen unter Therapie mit Torasemid (Creatinin  $p = 0,045$ , Harnstoff  $p = 0,029$ ) und deutlicher als bei Bumetanid, wo nicht signifikante Tendenzen sichtbar wurden.

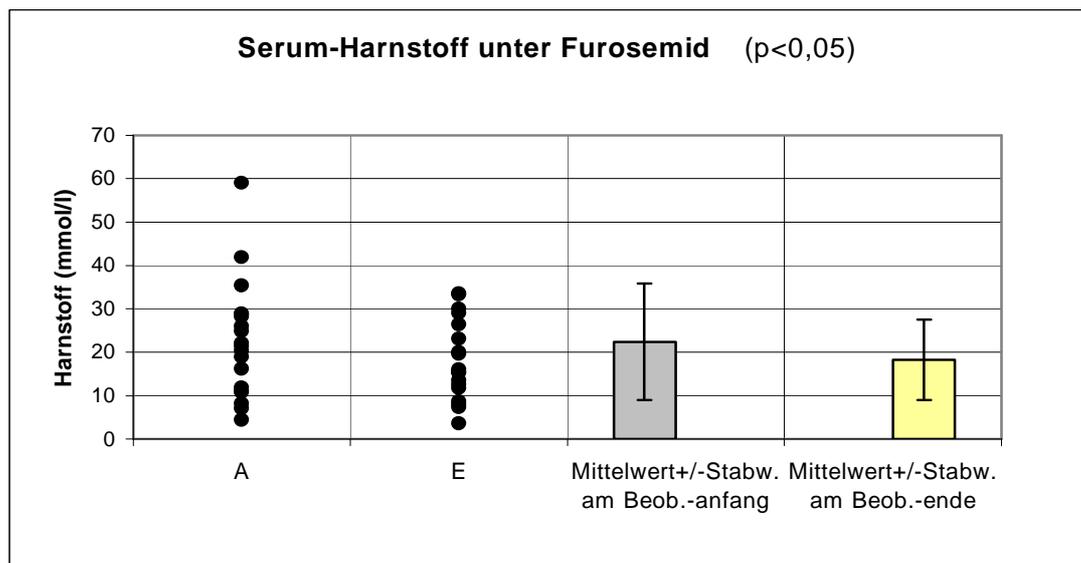


Abbildung 12: Gegenüberstellung von Anfangs (A)- und End (E)- werten des Serum-Harnstoffs unter Furosemidtherapie bei gleichzeitiger Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen

Der Serum-Kalium-Spiegel sank nicht signifikant unter der Therapie mit Furosemid von im Mittel 4,6 mmol/l ( $\pm 0,94$  mmol/l) auf 4,23 mmol/l ( $\pm 0,72$  mmol/l). Ein Calcium-Verlust deutete sich durch diskrete Senkung des Serumspiegels von durchschnittlich 2,2 mmol/l ( $\pm 0,27$  mmol/l) auf 2,17 mmol/l ( $\pm 0,3$  mmol/l) ebenso an wie der Verlust an Magnesium, der an den erniedrigten Serumspiegeln am Beobachtungsende von im Schnitt 0,76 mmol/l ( $\pm 0,14$  mmol/l) gegenüber zuvor gemessenen 0,85 mmol/l ( $\pm 0,18$  mmol/l) erkennbar wurde.

Die Creatinin-Clearance steigt nicht signifikant von durchschnittlich 0,33 ml/s ( $\pm 0,46$  ml/s) auf 0,99 ml/s ( $\pm 1,31$  ml/s). Bezüglich Proteinurie ist eine positive Tendenz ohne Signifikanz durch die Abnahme der Werte von durchschnittlich 1,14 g/l ( $\pm 0,91$  g/l) auf 1,09 g/l ( $\pm 1,09$  g/l) erkennbar.

Auch unter Furosemid wurde eine zunehmende Natriurese von 80,83mmol/l ( $\pm 14,92$ mmol/l) auf 94,4mmol/l ( $\pm 19,1$ mmol/l) wie schon in ähnlichem Ausmaß unter der Therapie mit Torasemid und Bumetanid nachweisbar.

Weiterhin lässt sich unter diesem Schleifendiuretikum eine diskrete Ansäuerung des Harns von 6,1 ( $\pm 1,3$ ) auf 5,6 ( $\pm 1,1$ ) beobachten.

Beim Vergleich von Furosemid mit anderen Diuretika zeigte sich, dass die Reduktion des Serum-Magnesium-Spiegels in oben beschriebenem Ausmaß zu einem signifikanten Unterschied von Furosemid gegenüber Torasemid führt. Weiterhin ist der Effekt von Furosemid auf das Serum-Kalium zwar nicht signifikant, aber im Vergleich zur Kombi-Therapie von Torasemid und HCTZ bzw. zu Xipamid doch deutlich erkennbar.

Zwischen Serum-Kalium und Aldosteron zeigte sich in den Berechnungen eine negative Korrelation unter Therapie mit Furosemid ( $r = -0,97$ ).

**Zusammenfassung für Gruppe 4 (Furosemid):**

- Senkung von Serum-Creatinin und –Harnstoff
- Senkung von Kalium, Calcium und Magnesium im Serum
- Anhebung der Creatinin-Clearance
- Senkung der Proteinurie

### 3.5 Gruppe 5 – Xipamid-Therapie

Diese Gruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen unter Therapie im Vergleich zu Werten vor Beobachtungsbeginn. Tendenzen sind aber auch hier erkennbar, wie der sinkende Serumspiegel für Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium.

So ist die Abnahme des Serum-Natriums unter Xipamid eindeutig höher als unter Torasemid oder Furosemid, darstellbar an der Abnahme von durchschnittlich 137,17mmol/l ( $\pm 4,06$ mmol/l) auf 135,12mmol/l ( $\pm 4,73$ mmol/l), was einem  $p=0,077$  entspricht. Beim Vergleich von Xipamid mit jeweils einem der beiden anderen bereits beschriebenen Diuretika besteht ein signifikanter Unterschied.

Die Senkung des Kalium-Spiegels fällt im Vergleich zu Bumetanid (zunehmende Serumspiegel für Kalium) signifikant ( $p<0,05$ ) ins Gewicht. Im Zuge dieser Senkung wurde

bei der Auswertung auch eine leicht vermehrte Kaliurese erkennbar. Auf Calcium und Magnesium wirkt Xipamid im Sinne einer diskreten Verminderungen der Serumspiegel.

Nicht signifikant in unseren Berechnungen ist die Senkung des Harnstoffspiegels von 18,81mmol/l ( $\pm 9,0$ mmol/l) auf 16,08mmol/l ( $\pm 6,43$ mmol/l).

Eine Verbesserung der Creatinin-Clearance von 0,41ml/s ( $\pm 0,33$ ml/s) auf 0,59ml/s ( $\pm 0,57$ ml/s) war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,067$  errechenbar, wobei diese Werte jedoch weiterhin deutlich unter dem Normwert von 2,6-3 ml/s liegen.

Auch Xipamid führt wie Bumetanid und Furosemid tendenziell eher zu einer Ansäuerung des Urins von durchschnittlich 6,5 ( $\pm 1,0$ ) auf 6,2 ( $\pm 1,0$ ).

Einen eher negativen Einfluss hatte in unserer Untersuchung Xipamid auf die Höhe der Proteinurie und Albuminurie. Die Proteinurie nimmt unter Therapie nicht signifikant von durchschnittlich 1,94g/l ( $\pm 2,05$ g/l) auf 2,5g/l ( $\pm 3,39$ g/l) zu, während der Wert der Albuminausscheidung über den Urin unter Xipamid von im Mittel 552,9g/l ( $\pm 1109$ g/l) auf 766g/l ( $\pm 1374$ g/l) ansteigt. Diese Tatsache unterscheidet Xipamid von allen bisher besprochenen Diuretikagruppen.

Auch hier fand sich eine negative Korrelation zwischen Serum-Creatinin und Creatinin-Clearance, die nach Therapie sogar deutlicher wird.

**Zusammenfassung für Gruppe 5 (Xipamid):**

- Abnahme der Serumspiegel für Natrium, Kalium (einschließlich erhöhter Kaliurese)
- Senkung des Serumspiegels von Harnstoff
- Verbesserung der Creatinin-Clearance
- eher negativer Einfluss auf Proteinurie, Albuminurie

## 4. Diskussion

### 4.1 Einfluss auf die Konzentrationen von Creatinin und Harnstoff und die Creatinin-Clearance

Betrachtet man die Retentionsparameter Creatinin und Harnstoff im Serum, so zeigt sich eindrücklich, dass alle getesteten Schleifendiuretika eine Senkung dieser Parameter bewirkten, wie es auch in anderen Studien zu finden ist (11, 49). Besonders deutlich und auch signifikant konnte diese Tendenz für beide Retentionswerte für Furosemid, gefolgt von Torasemid aufgezeigt werden. Nicht signifikant, aber mit gleicher Tendenz traf dies auch für Bumetanid zu. Für alle drei Diuretika fanden wir die bekannte negative Korrelation zwischen Creatinin und Creatinin-Clearance (58 - S. 1135), was ein gutes Zeichen für die Datenvalidität ist. Bei unter allen drei Diuretika sinkenden Werten des Serum-Creatinins tritt auch ein Anstieg der Creatinin-Clearance unter Therapie auf. Das bedeutet, dass die Niere unter Therapie mit diesen Diuretika zunehmend in der Lage ist, größere Mengen an Creatinin und Harnstoff auszuscheiden.

Auch unter Therapie mit einem Thiaziddiuretikum in Kombination (T / HCTZ) bzw. in Monotherapie (X) zeigen unsere Daten den erwünschten Anstieg der Creatinin-Clearance mit entsprechender negativer Korrelation zum Serum-Creatinin. Jedoch sind die Veränderungen der einzelnen Retentionswerte bei weitem nicht so prägnant, wie unter der Monotherapie mit einem der Schleifendiuretika. Die Kombinationstherapie vermag lediglich eine Reduktion des Creatinins zu bewirken, die nicht an das Ausmaß der Monotherapien mit einem der Schleifendiuretika heranreicht. Stattdessen steigt sogar der Serumwert für Harnstoff an. Möglicher Weise ist dabei allerdings auch eine katabole Stoffwechsellage der oft multimorbiden Patienten mitbeteiligt. Ob eine erhöhte Proteinzufuhr im Rahmen einer Diät ebenfalls eine Rolle spielen könnte, kann leider nicht beurteilt werden, da keine darauf ausgerichtete Datenerhebung erfolgte. Insgesamt liegen unseren Daten zufolge bezüglich dieser Retentionswerte entgegen den Erwartungen keine Vorteile in der Verabreichung der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum. Unter Xipamid steigt in unserer Studie sogar das Creatinin diskret an, was allerdings als passagere Nebenwirkung beschrieben wird und in gesonderter Betrachtung über einen eventuell noch längeren Zeitraum beurteilt werden müsste. Lijnen et al. (36) fanden in ihrer Studie heraus, dass unter Xipamid eine zwar nicht signifikante, jedoch diskret zunehmende Tendenz der Creatinin-Serumkonzentration erreicht wird, ebenso wie der Serum-Harnstoff-Wert leicht ansteigt.

Bezüglich der Retentionswerte im Blut haben die Schleifendiuretika in der Reihenfolge Furosemid>Torasemid>Bumetanid einen deutlich besseren Einfluss als die Thiaziddiuretika.

## 4.2 Einfluss auf die Kaliumkonzentration

Bei beiden von uns untersuchten großen Diuretikagruppen mit Angriff zum einen an der Henle-Schleife und zum anderen am frühdistalen Tubulus ist ein vermehrter Verlust von Kalium über die Niere mit drohender Hypokaliämie eine bekannte Nebenwirkung (20, 27, 30, 31, 58 - S. 2221-2225). Für die Schleifendiuretika spielen dabei zwei Mechanismen eine Rolle: a) die Wirkort-bedingte Hemmung der Resorption und b) die erhöhte distal-tubuläre Kalium-Sekretion bedingt durch ein erhöhtes Natrium-Angebot in distalen Tubulusabschnitten und die dort erhöhte Strömungsgeschwindigkeit. Auch Aldosteron hat bei chronischer Medikamentengabe seinen Teileffekt darauf, denn bei Diuretika-Dauertherapie kann ein Hyperaldosteronismus entstehen, der entsprechend der Wirkung des Aldosterons die Entstehung einer Hypokaliämie unterstützt (31, 58 - S. 439-440). Auch die Alkaloseentstehung, wie wir sie in unserer Studie bei der Behandlung mit Torasemid, Furosemid und geringfügig auch unter Xipamid ebenfalls nachweisen konnten, ist ein Stimulus für die Kaliumausscheidung über die Niere (31, 58 - S. 440-442).

In unserer Studie ist der kaliuretische Effekt bei den Schleifendiuretika geringer ausgeprägt als zu erwarten und auch geringer als bei den Thiaziden. Diese Tatsache wird auch bei Knauf (31) bzw. Knauf und Mutschler (30) beschrieben, die ebenfalls verdeutlichen, dass Thiazide (wie z.B. Hydrochlorothiazid) häufiger und ausgeprägter Hypokaliämien im Vergleich zu Schleifendiuretika verursachen. Sowohl in der Kombination T/HCTZ als auch in der Monotherapie mit Xipamid kann eine Zunahme der Kaliurie unter Therapie nachgewiesen werden. Damit einhergehend ließ sich bei Xipamid eine Abnahme des Serum-Kaliums aufzeigen. Mit einem Wert um 4,0mmol/l befindet er sich zwar im unteren Normalbereich und ist somit noch nicht als manifeste Hypokaliämie einzustufen. Tendenzen sind aber eindeutig und entsprechen dem erwarteten Wirkprofil voll, wie auch in pharmakologischen Fachinformationen (über Aquaphor) und verschiedenen Literaturquellen (44, 56) auffindbar. Bei Voltz (56) ist diesbezüglich von einem entstehenden „latenten Kaliumdefizit“ mit einem Absinken des Serum-Kaliums auf niedrig normale Werte bei deutlichem Abfall der Erythrozyten-Kalium-Konzentration die Rede. In Kombination z.B. mit Triamteren, einem

Kalium-sparenden Diuretikum, kann diese Hypokaliämie-Tendenz des Xipamids aufgehoben werden (16), während eine Kombination mit einem Schleifendiuretikum u.a. dieses Nebenwirkungsrisiko erhöhen würde (52).

HCTZ in Kombination mit Torasemid scheint unseren Daten zu folge, die eine leichte Anhebung des Serumwertes von Kalium zeigen, einen weniger stark ausgeprägten senkenden Einfluss auf den Spiegel des Serum-Kaliums zu entwickeln. Dies muss im Zusammenhang mit der Wirkung des Torasemids stehen, das in seiner Monotherapie ebenfalls einen leichten Anstieg des Kaliums im Serum verursachte. Somit scheint die Wirkung des Torasemids den senkenden Effekt der Thiazide auf das Serum-Kalium zu übertreffen. Torasemid gilt in der Literatur als relativ  $K^+$ -neutrales Schleifendiuretikum (9, 55), was es von den anderen Schleifendiuretika unterscheidet. Besonders in kleinen Dosierungen steigert es die Kaliurese nicht oder nur transient, wie auch Dunn et al. in ihrer Arbeit berichteten (9). Demnach zeigte sich dort in Dosierungen >10mg pro Tag lediglich eine transiente Kaliurese, die nach ca. 7 Tagen zurückgeht (im Unterschied zu HCTZ) und erst in Dosierungen >20 mg pro Tag über längere Zeit kommt es infolge der vermehrten Kaliurese auch zu gering messbarer Abnahme des  $K^+$ -Serumspiegels. In unserer Arbeit wurde überwiegend, d.h. in mehr als der Hälfte der Patienten dieser Gruppe, mit Torem 200<sup>®</sup> therapiert, was die durchschnittlich leicht vermehrte Kaliurie unter Torasemid erklären kann. Das Serum-Kalium steigt dennoch in unseren Untersuchungen an. Dieser leichte Anstieg des Serum-Kaliums ist auch durch folgenden Sachverhalt erklärbar:

Generell hat Aldosteron durch einen mineralokortikoiden Effekt im Sinne einer Kalium-Sekretion Einfluß auf den Kaliumhaushalt des Körpers. Es wird mehr Kalium bei Aldosteronanwesenheit über die Niere ausgeschieden, wodurch eine vermehrte Kaliurese resultiert. Wie bereits beschrieben, kann eine Diuretikatherapie einen Hyperaldosteronismus bewirken. Allerdings ist der Effekt von Aldosteron im Falle Torasemid zu relativieren, denn in der Literatur gibt es Hinweise auf einen dosisabhängigen Aldosteron-antagonistischen Effekt von Torasemid, der die geringeren Serum-Kalium-Verluste (gleichbedeutend einem höherem Serum-Spiegel) im Vergleich zu Furosemid erklären könnte (9, 55).

Unter Furosemid ließ sich, dem Wirkprofil entsprechend, ein (nicht signifikanter) Abfall des Serum- $K^+$ -Spiegels nachweisen. Die Kaliurie ist dabei unter Therapie unverändert, was in Widerspruch zu den Erwartungen und zu anderen Studien steht. Z.B. berichten Radò und Haris (46) in ihrer Arbeit von nicht signifikanten  $K^+$ -Verlusten über die Niere bei Monotherapie mit Furosemid. Bereits die Kombination mit einem Thiazid führte in dieser Studie zu signifikanten  $K^+$ -Verlusten. Unseren Daten ähnliche Veränderungen des Serum-

Kaliums und der Kaliurie sind in einem Artikel zu finden, in dem Furosemid an Pferden getestet wurde. Auch hier war eine Abnahme des Serumspiegels von Kalium bei gleichzeitig abnehmender Konzentration des Kaliums im Urin festgestellt worden (14). Dieses Verhalten der Kaliumdaten scheint widersinnig, wird jedoch verständlich, wenn man der Erklärung von Freestone et al. (14) folgt: die Hypokaliämie unter Furosemid spiegelt den Einfluss auf das Verhältnis von intra- zu extrazellulärem Kalium wieder, welches unterstützend beeinflusst wird von der sich unter Furosemid entwickelnden milden metabolischen Alkalose (wie auch in unseren Daten nachweisbar). Ein transmembranöser Übertritt von extrazellulärem Kalium in den Intrazellularraum führt so zu einer messbaren Hypokaliämie und fehlender vermehrter Ausscheidung im Harn bei Anstieg der intrazellulären Kalium-Konzentration.

Bei Betrachtung der Daten der Bumetanid-Gruppe zeigte sich wiederum eine Anhebung der Serumspiegel von Kalium sowie ein verminderte Kaliurie. Diese Tatsache ist ebenso wie bei Torasemid möglicherweise durch eine kompensatorische Reabsorption zu erklären. In der Literatur findet man kontroverse Ergebnisse. Zum einen existieren alte Studien, die keine Hinweise auf die Entstehung einer Hypokaliämie unter Bumetanid aufzeigen können, was unserer Datenlage entsprechen würde (42). Ein anderer, unsere Ergebnisse unterstützender Diskussionsansatz könnte in der gegenseitigen Beeinflussung von Chlorid-Ionen und Bumetanid liegen. Beide konkurrieren um die Bindungsstellen des Kationen-Chlorid-Co-Transporters. Ist die Chlorid-Konzentration erhöht, so lässt die Hemmwirkung des Bumetanid nach, die Kaliurie sinkt (21). Auf der anderen Seite gibt es Literatur, die eine zunehmende Kaliurese beschreibt (1, 8). Sogar Harnstoff kann in physiologischen Konzentrationen den Bumetanid-abhängigen  $K^+$ -Einstrom in die Zellen der dicken aufsteigenden Henleschleife konzentrationsabhängig hemmen, indem es die Anzahl der Bumetanid bindenden Cotransporter reduziert (26). Dieser Mechanismus würde ebenfalls in einer vermehrten Kaliurese münden.

Für die Thiazide (X>HCTZ) ist auch nach unseren Daten von einem effektiven Verlust von Kalium über die Niere auszugehen, was eine regelmäßige Kontrolle der Kaliumwerte notwendig macht. Günstig würde sich eine Kombinationstherapie mit Kalium-sparenden Diuretika, eine Kalium-reiche Kost oder die medikamentöse Substitution von Kalium auswirken. Gleiches gilt für Furosemid. Torasemid nimmt bezüglich des Kaliumhaushaltes auch in unserer Studie eine neutrale Stellung ein. Regelmäßige Laborkontrolle sollten aber, wie auch bei allen anderen Diuretika-unterstützten Therapien, erfolgen. Das Wirkprofil von Bumetanid stellt sich in unserer Studie überraschend anders, als das der anderen

Schleifendiuretika dar, wobei in einschlägiger Literatur differierende Angaben gemacht werden (26, 21, 42).

Allgemein ist zu beachten, dass bei einer Kalium-Substitution stets auch an eine Magnesium-Substitution gedacht werden muss, da bei Hypomagnesiämie eine alleinige Kaliumsubstitution wenig erfolgreich ist (31). Andererseits kann durch eine wirksame Antikaliurese auch ein unnötiger Verlust von Magnesium verhindert werden (30).

### 4.3 Einfluss auf die Natriumkonzentration

Die für Schleifen- und Thiaziddiuretika bekannte Beeinflussung des Natriumhaushaltes besteht gleichsinnig mit dem zuvor beschriebenen Kalium in einer vermehrten Natriurese und Gefahr einer Hyponatriämie.

Auffallend in unseren Untersuchungen ist die Stabilität bzw. diskrete Zunahme des Serum-Natriums unter Furosemid und Torasemid bei vergleichsweise starker Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  in den Urin. Ursachen könnten folgende Mechanismen sein:

Wie bereits beschrieben, führen Schleifendiuretika intraluminal zu höheren  $\text{NaCl}$ -Konzentrationen im Macula densa - Bereich. Dort kommt es infolge dieser Konzentrationsanhebung zur Aktivierung der tubulo-glomerulären Rückkopplung mit Reduktion der GFR bzw. zu kompensatorisch verstärkter Rückresorption in distal gelegenen Tubulusabschnitten, wodurch die Wirksamkeit der Schleifendiuretika bezüglich Natriurese deutlich eingeschränkt ist (30). In unserer Studie kann durch diesen Mechanismus zwar die komplette Aufhebung der zuvor erreichten Natriurese nicht registriert werden, d.h. die Natriurese nimmt weiterhin unter Therapie zu, aber die Serumwerte für Natrium bleiben für Torasemid und Furosemid in unserer Untersuchung weitgehend stabil.

Bumetanid zeichnete sich in unserer Studie durch einen sinkenden Natriumgehalt im Serum sowie eine vermehrte Natriurese aus. Die Tendenz zur Hyponatriämie ist eine der bekannten Nebenwirkungen eines Schleifendiuretikums. Auch könnte eventuell eine Eigenschaft des Bumetanid dafür verantwortlich sein. Demnach führt laut Literatur - zumindest für die Bumetanid-Infusion beschrieben – Bumetanid zu einer vermehrten Natrium-Exkretion in den Urin und einer Hemmung der Natrium-Rückresorption im proximalen und distalen Tubulus (54). Entsprechend dieser Möglichkeit kann die zunehmende Natriurese unter Bumetanid erklärbar sein. Des weiteren soll gerade in den ersten acht Stunden nach Gabe von Bumetanid

die Natriurese wesentlich größer sein als unter Furosemid, was an Frühgeborenen untersucht und stundengenau getestet wurde (53).

Ebenfalls eine Hyponatriämie-Tendenz ist in unseren Untersuchungen sowohl in der Gruppe der mit der Kombinationstherapie T / HCTZ therapierten Patienten als auch besonders deutlich in der Gruppe der mit Xipamid therapierten Patienten zu erkennen. Zu beiden Diuretika HCTZ und Xipamid lässt sich im Gegensatz zu den Schleifendiuretika feststellen, dass bei diesen Diuretika schon auf Grund der Hemmung von Transportmechanismen im distalen Tubulus die Möglichkeit wirkungsaufhebender kompensatorischer Rückresorption von Natrium reduziert ist. Außerdem ist der nachgeschaltete, für kompensatorische Rückresorption verfügbare Nephronabschnitt nur noch kurz, wodurch die Effektivität ebenfalls eingeschränkt ist (30).

Gegensätzlich zum erwarteten Wirkprofil verhalten sich in unseren Auswertungen allerdings die Natriurese-Parameter unter beiden Thiaziden. Die hier gefundene Abnahme der Natriurese widerspricht Literaturangaben (33, 56). Diesem zufolge haben Thiazide wie HCTZ und auch Xipamid als Diuretika mit Angriff an den distalen Nierentubuli eine stärkere Netto-Wirkung auf Diurese und Natriurese als Schleifendiuretika. Die beschriebenen Wirkungen der Thiazide auf Natriurese und Natriämie sind eventuell auch beeinflusst durch die Zufuhr von NaCl. Bei primär bereits niedrigen Natrium-Serumspiegeln und zusätzlich salzarmer Diät wird NaCl sparsam über die Niere ausgeschieden und größtmöglich rückresorbiert. Nicht notwendiger Weise muss dadurch der niedrige Natrium-Spiegel des Serums ausgleichbar sein und dennoch kommt eine geringere Natriurese zustande. Möglicherweise spielen hier auch parenterale Natriumverluste oder verhältnismäßig größere Flüssigkeitsresorptionen im Sinne einer Verdünnungshyponatriämie eine Rolle.

Sowohl die Thiaziddiuretika als auch Bumetanid verursachen tendenziell in unseren Untersuchungen eine Hyponatriämie. Lediglich Furosemid und Torasemid zeigen laut unserer Daten trotz zunehmender Natriumverluste über die Niere einen nahezu konstanten Natrium-Serumspiegel. Dieser gewährleistet, dass ausreichend Flüssigkeit in das Gefäßsystem übertritt und somit die Gefahr einer Hypovolämie vermindert ist, was möglicherweise ein Positivum für beide Diuretika in der klinischen Anwendung ist. Andererseits könnte dadurch aber auch als unerwünschter Nebeneffekt eine Erhöhung des Blutdruckes zu verzeichnen sein. Eine Überwachung diesbezüglich ist empfehlenswert.

#### 4.4 Einfluss auf die Calciumkonzentration

Schleifendiuretika verursachen allgemein eine Hypocalcämie durch gesteigerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausscheidung (19, 58 - S. 536, S. 2222): a) durch Verminderung des lumenpositiven Potentials (entspricht Lumennegativierung), wodurch das Potential, das den parazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Transport im Sinne einer Calcium-Resorption forciert, reduziert ist, und b) durch reduzierte, NaCl-unabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Reabsorption. Auch in unseren Untersuchungen ist unter Torasemid- und Furosemid-Monotherapie jeweils ein leichter Verlust von Serum-Calcium erkennbar geworden. Diese Änderungen unter Therapie sind zwar nicht signifikant, aber sie zeigen das zu erwartende Wirkprofil der Schleifendiuretika und sind auch hier verursacht durch eine vermehrte tubuläre Ausscheidung von Calcium, wie wir bei Furosemid anhand sich entsprechend verändernder Werte der Calcium-Ausscheidung erkennen können. Torasemid hat offenbar einen geringeren Einfluss auf die Calciurie im Vergleich zu den anderen Schleifendiuretika (33).

Auch unter Bumetanid nimmt die Calciurie in diskretem Umfang zu. Der fehlende Abfall des Serum-Calciums unter Bumetanid kann wie folgt erklärt werden: Bumetanid führt u.a. auch zu einem Anstieg des Serum-PTH und Vitamin D (48). PTH und Vitamin D wiederum haben die Eigenschaften, durch Mobilisation von Calcium aus dem Knochen sowie durch enterale Resorption den Spiegel des Serum-Calciums zu erhöhen und die Calciurese zu senken (48). Diese Tatsache kann als ein möglicher Gegenspieler die eigentlichen Schleifendiuretika-Wirkung aufheben.

Die Tendenz der Entstehung einer Hypocalcämie durch Calciurese unter Schleifendiuretika wird im Rahmen deren Einsatzes bei hypercalcämischen Krisen genutzt (58 - S. 2234, S. 2243).

Im Gegensatz dazu bewirken die Thiaziddiuretika bei wiederholter Verabreichung eine Retention von Calcium im Serum (6, 19, 58 - S. 2224, S. 2234). Erreicht wird dies durch drei Mechanismen (19, 58 - S. 2224): a) Vermehrung des cytosolischen Calbindins, was die transzelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Absorption erleichtert, b) Reduktion der cytosolischen  $\text{Na}^{+}$ -Konzentration, wodurch der Austausch über den  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ -Cotransporter angetrieben wird, und c) durch Förderung der proximalen Calcium-Resorption als Reaktion auf reduziertes Extrazellulärvolumen. Die Thiazidtherapie ist eine mögliche Differentialdiagnose der medikamentös ausgelösten Hypercalcämien sowie des primären Hyperparathyreoidismus. Allerdings verursacht die relative Hypercalcämie (6) unter HCTZ in der Folge eine Verminderung des Parathormons, was als diagnostisches Mittel zur Unterscheidung eingesetzt

werden kann. Bei Betrachtung der zweiten Therapie-Gruppe mit der Kombinationstherapie aus Torasemid und HCTZ kann dieser Einfluss der Thiazid-Diuretika erkannt werden. Im Vergleich zur Mono-Therapie mit Torasemid steigt hier nämlich der Serum-Calcium-Spiegel an, was durch das Hinzunehmen des Thiazids in die Therapie erklärbar ist und für ein Überwiegen der Wirkung des Thiazids bezüglich des Serumparameters steht. Auch Thiazide und PTH beeinflussen sich gegenseitig (47, 58 - S. 2234). So stimulieren HCTZ und PTH gemeinsam die Ca-Rückresorption.

Die letztlich doch zunehmende Calciurese unter der Kombination T/HCTZ widerspricht den Erwartungen nach obigen Überlegungen. Möglicherweise konnte bei den Patienten dieser Therapiegruppe die tubuläre Calciumexkretion durch Torasemid den Calcium-retinierenden Effekt des HCTZ überdecken. Wahrscheinlich aber wird auch eine Zufallskomponente durch unsere limitierte Gruppengröße bzw. Zusatztherapien eine Rolle spielen.

Für Xipamid muss eine gesonderte Betrachtung erfolgen, denn wir fanden sinkende Calcium-Serumspiegel. Hierzu ist festzustellen, dass es in der Literatur sowohl gegensätzliche als auch unterstützende Erkenntnisse gibt. Owens et al. (44) haben in ihrer Arbeit zumindest für die Dosis von 40mg einen Anstieg des Serum-Calciums und einen Abfall des mit dem Harn ausgeschiedenen Calciums feststellen können und begründen somit einen günstigen Effekt in der Vorbeugung einer Osteoporose. Es gibt jedoch auch andere Literaturangaben, die unsere Ergebnisse bestätigen. So wird für dieses Thiazidanalogen eine anhaltende Erhöhung der Calcium-Ausscheidung unter längerer Xipamidtheapie mit daraus folgendem sinkendem Calciumspiegel im Blut beschrieben, vermutlich wegen unterschiedlicher Wirkmechanismen im Vergleich zu anderen Thiaziden (34, 35). Ursächlich könnte eine mögliche Modulation der Hauptwirkung von Thiaziddiuretika durch zusätzliche Beeinflussung basolateraler neben luminaler Transportprozesse im Sinne einer „peritubulären Kinetik“ sein (34).

Bezüglich der Calciumhomöostase findet man folgende Zusammenfassung in der Literatur (19): Schleifendiuretika führen zu einer Hypercalciurie, während Thiazide eine vermehrte Absorption von Calcium (Anticalciurese) verursachen. Auch unsere Daten der im Vergleich betrachteten Diuretika bestätigen, dass sehr wohl Unterschiede in diesem Sinne zwischen Schleifen- und Thiaziddiuretika bestehen, die eine Abwägung der einen versus der anderen Diuretikaklasse rechtfertigen. So kann, wie bereits erwähnt, ein Schleifendiuretikum positiven Einfluss im Rahmen einer hypercalcämischen Krise haben (58 - S. 2234, S. 2243). Zu bedenken ist aber auch die potentiell schädigende Wirkung von Schleifendiuretika auf Knochen i.S. einer Mobilisierung von Calcium mit einhergehender verminderter Festigkeit

des Knochens. Besonders relevant ist dies z.B. bei Frauen in der Postmenopause mit oftmals ohnehin schon reduzierter Festigkeit des Stützapparates, aber auch bei Patienten mit einer CNI, bei denen bereits der Knochen i.S. einer renalen Osteopathie (Osteomalazie bei bestehendem Vitamin D<sub>3</sub>-Mangel und Osteoklasie bei PTH-Überschuss) (62) angegriffen sein kann. Dagegen wird der Calcium-retinierende Effekt der Thiazide als vermutlich positiv diskutiert, da dadurch das Risiko osteoporotisch bedingter Knochenbrüche vermindert sein soll (58 - S. 2224, S.2243).

Xipamid wiederum kann eine Minderung der Calcium-Konzentration und eine pH-Anhebung innerhalb von Kardiozyten bewirken und sich somit positiv auf die Relaxationsfähigkeit des Myokards in der Diastole bzw. auf ischämische Prozesse im Herzen auswirken (34).

#### 4.5 Einfluss auf die Magnesiumkonzentration

Die Magnesiumausscheidung hängt gleichsinnig mit der Kaliumausscheidung zusammen, d.h. eine vermehrte Kaliurie geht mit einer Mehrausscheidung von Magnesium einher und umgekehrt.

Die Schleifendiuretika verursachen eine vermehrte Magnesiumurie mit Gefahr der Entstehung einer Hypomagnesiämie. Auch die Thiazide haben die Hypomagnesiämie in ihrem Nebenwirkungsspektrum enthalten, verursachen aber auch eine nur transiente Hypermagnesiumurie (53), die nach Langzeit-Gabe nicht mehr nachweisbar sein soll. Andere Literaturstellen (24, 38) geben an, dass der Magnesium-Verlust, der unter Thiazid-Therapie besteht und auch bei uns sichtbar wurde, zuerst das intrazelluläre Magnesium und damit die Körperspeicher betrifft, während Serum-Spiegel-Veränderungen sich anfänglich nicht nachweisen lassen. Sind aber die Serum-Spiegel erniedrigt, sind immer auch die Gewebespeicher bereits reduziert. Zur Beurteilung des gesamten Magnesium-Körperspeichers hat man Magnesium in Blutzellen oder Muskelzellen, im Knochen oder auch im Urin gemessen. Laut Cohen et al. (6) ist jedoch dabei die Messung des Knochen-Magnesiums am aussagekräftigsten.

In unserer Studie konnten wir für die Schleifendiuretika Furosemid und Bumetanid und für Xipamid ebenso wie für die Kombination T/HCTZ eine Reduktion des Serumspiegels, also einen Verlust von Magnesium nachweisen. Torasemid in Monotherapie jedoch zeigt eine diskrete Anhebung dieses Serumspiegels. Bei Summation einzelner Literaturstellen (17, 30, 33) kann vermutet werden, dass Torasemid einen ebenso sparenden Einfluss auf Magnesium

zu haben scheint wie auf Kalium. Es soll nach Gozzi et al (17) keinen Einfluss auf das gesamte Plasma-Magnesium, auf das ionisierte Plasma-Magnesium und auch nicht auf die freie Magnesium-Fraktion haben. Bezieht man diese Betrachtung in den Vergleich der Daten der beiden Gruppe mit zum einen der Kombinationstherapie mit T/HCTZ und zum anderen der Therapie mit Xipamid ein, so kann man sogar feststellen, dass der geringste Magnesiumverlust bei Patienten entstand, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, was der Wirkung des Torasemid-Anteils zuzuschreiben wäre. Eine gleichsinnige Veränderung des Serum-Magnesium-Spiegels unter Xipamidtherapie wurde von Owens et al. (44) gefunden.

Insgesamt betrachtet ist die Wirkung beider Diuretikagruppen auf Magnesium im Sinne einer Hypomagnesiämie-Entstehung recht einheitlich (58 - S. 545-546, S. 2234). Lediglich Torasemid scheint positiv im Sinne geringerer Magnesiumverluste zu agieren. Auch hier sei angemerkt, dass eine Serumspiegelveränderung den Blick auf das Kalium lenken und eine Substitution von Magnesium immer auch eine Kalium-Substitution mit einbeziehen sollte.

#### 4.6 Einfluss auf die Konzentrationen von Albumin und Gesamt-Protein im Urin

Proteinurie ist ein Zeichen für eine Störung der Integrität des glomerulären Filters, wie z.B. bei Glomerulonephritiden. Sonst nicht oder nur im geringen Maße filtrierte Proteine (v.a. das relativ kleine Albuminmolekül) werden durch diese defekte Filtermembran vermehrt ausgeschieden, können aber nicht ausreichend rückresorbiert werden und gehen in Form einer Mehrausscheidung über die Niere dem Körper verloren (Albuminurie). Eine Regredienz der Werte spricht für die positive Einflussnahme der Diuretika auf die Nierenfunktion, während eine Zunahme der Albumin- und Proteinurie für eine Progredienz der Nierenerkrankung spricht (58 - S. 1148-1150). Die Verminderung der Eiweißausscheidung über die Niere hängt sicher mit der Blutdruck-senkenden Wirkung der Diuretika zusammen. Ein niedrigerer Blutdruck bewirkt renal, dass das Blut mit weniger großem Druck durch die Kapillaren in den Glomerula fließt und so weniger Albumin / Protein durch das durchlässiger gewordene Filter gepresst wird.

In unserer Studie finden wir bei fast allen verwendeten Medikamenten (ausschließlich Xipamid) eine Senkung der Gesamt-Proteinausscheidung unter Therapie. Ebenso ist ein Abfall der Albuminurie bei Bumetanid, Torasemid und der Kombinationstherapie feststellbar

gewesen. Bezieht man in die Interpretation dieser Fakten den bekannten, verschieden ausgeprägten, senkenden Einfluss auf das Serum-Creatinin und die damit steigende Creatinin-Clearance unter allen getesteten Diuretika ein, zeigt die Senkung von Protein- und Albuminurie ebenfalls den, die Nierenfunktion verbessernden Effekt dieser Diuretika. Auch in Literaturangaben (13, 14) steigen die Serumwerte für das Gesamt-Protein an. In unserer Studie wurden zwar keine Serumwerte eruiert, aber die reduzierte Nachweisbarkeit von Serum-Proteinen im Urin unterstreicht diese Aussage.

Xipamid verursacht keine als positiv einzustufende Veränderung. Sowohl Albumin als auch das Gesamtprotein nehmen im Urin zu. Eine Beeinflussung der Nierenfunktion ist also bei diesen Parametern ebenso wenig ablesbar wie bereits am Retentionswert Creatinin.

Besonders Bumetanid, aber auch Torasemid und die Kombination mit HCTZ zeigen anhand abnehmender Proteinurie und Albuminurie ihre positive Wirkung auf die Nierenfunktion. Auch Furosemid zeigte positive Einflüsse, allerdings weniger markant. Xipamid scheint diesbezüglich weniger Bedeutung zu haben.

#### 4.7 Einfluss auf den pH-Wert von Blut und Urin

Für die Diuretika, die Kaliumverluste verursachen, kann man in der Literatur finden, dass sie eine metabolische Alkalose induzieren (31). Ursachen können in Folgendem liegen: a) Stimulation der Ammoniakgenese und  $H^+$ -Sekretion, b) vermehrte Aldosteronfreisetzung, c)  $Na^+$ -Verarmung mit Volumendepletion und folgender „Kontraktionsalkalose“, d) gesteigerte proximal-tubuläre  $HCO_3^-$ -Resorption und e) relativ stärkere  $Cl^-$ -Ausscheidung. Kaliumsparende Diuretika würden eine gegenteilige pH-Verschiebung verursachen können (31). Kaliumverlust gekoppelt mit einer für Diuretika typischen  $H^+$ -Sekretion sind also Ursache für einen sauren Urin.

In unserer Studie ist für Torasemid, Furosemid und geringfügig auch für Xipamid eine alkalisierende Tendenz nachzuweisen gewesen, wenn auch nur diskret. In der Literatur findet man z.B. bei Nakatsuka et al. (43) die Anhebung des Blut-pH unter Furosemid beschrieben. Auch bei Pferden ließ sich die Alkalisierung des Blutes unter Furosemid bestätigen (13). Torasemid verursacht ebenfalls eine Alkalose des Blutes (17).

In der Zellphysiologie gibt es eine wechselseitige Abhängigkeit von  $K^+$  und  $H^+$  in dem Sinn, dass zu wenig extrazelluläres Kalium, also eine Hypokaliämie, eine Mobilisierung von Kalium aus dem intrazellulären Raum notwendig macht und dieses im Austausch mit  $H^+$  des Extrazellulärtraumes gewinnt (Abbildung 13).

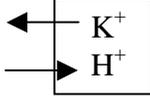
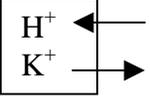
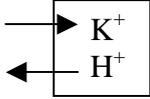
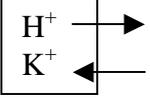
a) Ursache: Hypokaliämie Folge: metabolische Alkalose			c) Ursache: Azidose Folge: Hyperkaliämie
b) Ursache: Hyperkaliämie Folge: metaolische Azidose			d) Ursache: Alkalose Folge: Hypokaliämie

Abbildung 13: Beziehungen zwischen  $K^+$ - und  $H^+$ -Iontentransport und dem Säure-Basen-Haushalt unter Vernachlässigung anderer beteiligter Ionen (vereinfachte Darstellung nach 60).

Auf zellphysiologischer Ebene bedeutet dies für die Tubuluszelle, die z.B. von Hypokaliämie auf der Blutseite und erhöhter  $K^+$ -Konzentration auf Urinseite tangiert wird, dass als zellulärer Ausgleichsversuch der Hypokaliämie auf der Blutseite Kalium von intra- nach extrazellulär ins Blut im Austausch mit  $H^+$  sezerniert wird – eine Alkalose des Blutes resultiert - und dass auf der Lumenseite Kalium im Austausch mit  $H^+$  resorbiert wird – saurer Urin resultiert. Bei Duchin et al. (8) heißt es unterstützend, dass ein ansteigender Urin-pH im distalen Tubulus einen Anstieg der renalen K-Ausscheidung und ein abfallender Urin-pH eine abfallende K-Ausscheidung bedingt. Eine Änderung des Blut-pH um 0,1 führt nach (60) zu einer gegensinnigen Veränderung der Serum-Kaliumkonzentration von 0,4-0,5mmol/l.

In unserer Studie trifft diese Beziehung zwischen Änderung des Serum-Kaliums und des Blut-pHs sowohl für Furosemid und Xipamid (erzeugt Hypokaliämie mit folgend alkalisch werdendem Blut und sauer werdendem Urin) als auch für Bumetanid und die Kombinationstherapie aus T/HCTZ (Serum-Kalium-Anstieg mit folgend azidotisch werdendem Blut-pH) zu. Bestätigend findet man in der Literatur z.B. für die Therapie mit Furosemid Angaben über eine verstärkte Säureexkretion, die ebenfalls zu einem Abfall des Urin-pHs führt (2). Auch für Bumetanid ist unterstützende Literatur zu finden (8).

Dutchin und Hutcheon (8) haben zusätzlich in ihrer Untersuchung Bumetanid mit HCTZ verglichen und für das Thiazid herausgefunden, dass es eine pH-Anhebung im Urin

(Alkalisierung) und eine vermehrte  $\text{HCO}_3^-$ -Exkretion durch eine geringere Aktivität der Carboanhydrase (8) bedingt. Nur sehr diskret ist eine solche Tendenz auch anhand unserer Daten für die Kombinationstherapie T/HCTZ nachweisbar, wobei dieser Effekt auch der Torasemid-Teilwirkung zugeschrieben werden könnte, wie im Rückschluss aus den Daten der Therapie mit Torasemid gefolgert werden kann. Außerdem gilt für das Thiazid HCTZ, dass es ebenfalls ein Diuretikum ist, welches zu renalem Kaliumverlust führt, wie auch wir in unseren Daten nachweisen konnten und dass damit die gleiche Argumentation wie bereits beschrieben gültig sein kann. Die Anhebung des Serum-Kaliums, die nicht ganz in das Erklärungsschema passt, ist eher auf die Torasemid-Komponente zurückzuführen.

Für Torasemid gilt in unserer Studie, dass es sowohl den Blut-pH als auch den Urin-pH ins alkalische Milieu verschiebt. Da Torasemid als relativ Kalium-neutrales Diuretikum gilt, ist obige Erklärung nicht zutreffend. Zwar kommt es in unserer Therapiegruppe zu einem leichten Kaliumverlust über die Niere, dennoch nimmt der  $\text{K}^+$ - Spiegel des Serums zu. Die verstärkte Kaliurie führt vermutlich durch die in Abbildung 13 gezeigte Abhängigkeit der Ionenflüsse zu einem nach intrazellulär gerichteten  $\text{H}^+$ -Strom und ein alkalischerer Urin resultiert. Jedoch ist genügend Kalium im Serum vorhanden, sodass ein Austausch zwischen  $\text{H}^+$  und  $\text{K}^+$  nicht dringend notwendig wird und das erwartete Absinken des Blut-pHs entfällt.

Insgesamt ist also eher von einer Tendenz zu saurem Harn unter Diuretika-Therapie auszugehen, wobei lediglich Torasemid eine Ausnahme bildet.

Für Furosemid und geringfügig auch Xipamid war ein leicht ins alkalische Milieu verschobener Blut-pH aufgefallen. Bei Betrachtung beider Parameter (pH im Urin und Blut) liegt nahe, dass die Menge an sauren Valenzen im Blut weniger wird, da sie vermehrt im Urin ausgeschieden wird, was einem positiven, Säure ausschwemmenden Effekt bei Behandlung der Azidose im Rahmen einer Urämie entsprechen könnte. Unter Bumetanid kommt es zum Absinken des Blut-pHs, wobei saure Valenzen vermehrt auch ausgeschieden werden. HCTZ dagegen scheint bezüglich der pH-Werte den schlechtesten Einfluss zu haben: bei maximal diskreter Ansäuerung des Urin-pH scheint die Niere unter dieser Therapie definitiv weniger Säuren ausscheiden zu können, was sich in dem niedrigen pH des Blutes widerspiegelt.

Allgemein ist jedoch der pH-Wert ein sehr leicht zu beeinflussender Parameter, sodass bei einem klinischen Ansatz einer Studie, wie in unserem Fall, nicht alle Einflüsse erfassbar sind und somit nicht jede Änderung eindeutig erklärbar ist.

## 4.8 Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte den Vergleich verschiedener Diuretika-Wirkungen zum Ziel. Im Rahmen eines, dem klinischen Alltag möglichst nahen Studiendesigns wurden Patienten mit unterschiedlichster Ausprägung einer zur Niereninsuffizienz führenden Erkrankung und verschiedenen Begleiterkrankungen als Studienkollektiv gewählt. Damit ist die im Alltag typische Inhomogenität der Patientenpopulation versucht worden zu präsentieren. Fünf verschiedene Therapieschemata mit Torasemid-Mono-Therapie, Kombinationstherapie aus Torasemid und HCTZ, Therapie durch Bumetanid, Furosemid und schließlich Xipamid in den Gruppen 1-5 wurden verglichen. Somit sind sowohl die Schleifendiuretika (vertreten durch Furosemid, Bumetanid und Torasemid) als auch die Thiazide (vertreten durch HCTZ und Xipamid) in die Betrachtungen einbezogen gewesen.

**Torasemid** weist auch in unseren Untersuchungen sehr positiv zu bemerkende Eigenschaften auf. Einen, die Nierenfunktion verbessernden Effekt konnten wir anhand der signifikanten Senkung der Serum-Creatinin- und Serum-Harnstoffspiegel genauso nachweisen, wie anhand des Rückganges von Gesamt-Proteinurie und Albuminurie. Ferner bestätigt sich auch bei uns, dass unter Torasemid die Kalium-Konzentration im Serum kaum beeinflusst wird und damit die Hypokaliämiegefahr im Vergleich zu den anderen Diuretika deutlich geringer ist. Gerade dieser Punkt stellt einen Vorteil dieses Diuretikums dar. Auch eine Hypomagnesiämie ist unter Torasemid weniger wahrscheinlich. Trotz zunehmender Natriumverluste über die Niere bleibt unter Torasemid der Serumspiegel stabil. Insgesamt ist Torasemid als günstig im Einfluss auf die Nierenfunktion und bezüglich der Elektrolytverschiebungen einzuschätzen. Der pH-Wert wird sowohl im Blut, als auch im Harn ins alkalische Milieu verschoben, was günstig für den Urämiker ist.

In der **Kombination mit HCTZ** kann der u.a. auch für Thiazide typische Kaliumverlust unter Therapie durch das Hinzunehmen des Kalium-neutralen Diuretikums Torasemid günstig beeinflusst werden. Zwar wird Kalium vermehrt ausgeschieden, jedoch kommt es nicht zu einer Hypokaliämie. Auch die Albumin- und Proteinurie werden positiv beeinflusst, d.h. sie nehmen ab. Allerdings ist kein senkender Effekt auf die Serumspiegel von Creatinin und Harnstoff erkennbar. Unter der Kombination kam es zum Absinken von Serum-Natrium und -Magnesium, während trotz Calciurese keine Hypocalcämie resultierte. Saure Valenzen werden unter dieser Therapie nicht ausgeschieden und führen so zur Verschiebung des Blut-pHs ins saure Milieu, was ein eher weniger günstiger Einfluss dieser Kombinationstherapie gerade auch für Urämiker ist.

**Bumetanid** zeichnet sich durch signifikante Senkung von Protein- und Albuminurie, sowie durch Reduktion der Serum-Retentionswerte bei steigender Creatinin-Clearance aus. Das Serum-Kalium wird nicht in Richtung Hypokaliämie verändert bei gleichzeitiger Abnahme der Kaliurie, was dem Effekt von Torasemid gleicht. Auch der Serum-Calciumspiegel bleibt unter Therapie stabil. Es kommt zu Natrium- und Magnesiumverlust. Bumetanid ist auch in der Lage, eine Mehrausscheidung von sauren Valenzen bei nahezu unverändertem Blut-pH zu bewirken.

Zu den positiv zu bemerkenden Seiten des Schleifendiuretikums **Furosemid** lässt sich feststellen, dass es die Serumwerte für Creatinin und Harnstoff signifikant und die Proteinurie nicht signifikant senkt, deutliche Merkmale für einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion. Die Albuminurie jedoch nimmt eher zu. Gesteigert wird die Creatinin-Clearance durch dieses Medikament ebenso wie dies unter Bumetanid beobachtet werden konnte. Bezüglich der Serumelektrolyte jedoch müssen Abstriche hingenommen werden, da es sowohl für Kalium, als auch für Calcium und Magnesium im Serum zu Verlusten kommt, die eine gute Überwachung der Serumelektrolyte oder aber die Bevorzugung z.B. von Torasemid bedeuten müssen.

Für **Xipamid** konnten keine signifikanten Wirkungen eruiert werden. In geringem Maße senkt es den Harnstoff-Spiegel im Blut, ohne jedoch senkenden und damit positiv zu wertenden Einfluss auf Creatinin zu haben. Die Creatinin-Clearance wird jedoch geringfügig verbessert. Auf die Protein- und Albuminurie wirkt sich die Therapie mit diesem Medikament eher negativ aus, indem es beide Parameter erhöht. V.a. Natrium, aber auch Kalium, Calcium und Magnesium gehen dem Körper durch Xipamid-Therapie verloren. Eine vermehrte Ausscheidung saurer Valenzen ist jedoch erreichbar.

Zusammenfassend ist sicher Torasemid als günstigstes Diuretikum bezüglich des Einflusses auf Nierenfunktion und –protektion, aber auch auf den Ionenhaushalt des Körpers zu werten, gefolgt von Bumetanid, dessen Vorteil im Vergleich dazu in der Anhebung des Serum-Calciumspiegels und der effektiveren Ausscheidung saurer Valenzen liegt. Furosemid ist sicher renoprotektiv, muss jedoch kritisch wegen der ausgeprägten Verluste von Kalium, Calcium und Magnesium betrachtet werden. HCTZ hat weniger positive Einflüsse auf die pH-Werte, aber auch andere Serumparameter, wobei jedoch die Kombination mit Torasemid den Kaliumverlust auszugleichen vermag und auch Protein- und Albuminurie sinken. Die geringsten positiven Einflüsse sind unter Xipamid in dieser Studie zu verzeichnen gewesen, was dazu führt, den Einsatz dieses Diuretikums nicht zu favorisieren.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Abrahamsen AM: Haemodynamics and renal function following injection of bumetanide, *Acta Med Scand* 201, 1977, 481-485
2. Battle DC: Sodium dependent urinary acidification in patients with aldosterone deficiency and adrenalectomized rats-effects of furosemide, *Metabolism*, 35, 09/1986, 852-860
3. Brater DC: Diuretic therapy, *N Engl J Med*, 339, 1998, 387-395
4. Chan MK, Sweny P, Varghese Z, Fernando ON, Moorhead JF: Diuretic escape and rebound oedema in renal allograft recipients, *British Medical J*, 06/1979, 1604-1605
5. Chen ZF, Vaughn DA, Beaumont K, Fanestil DD: Effects of diuretic treatment n dietary sodium on renal binding of <sup>3</sup>H-metolazone, *J Am Soc Nephrol*, 1, 1990, 91-98
6. Cohen L, Kitzes R, Shnaider H: The myth of long-term Thiazide-induced magnesium deficiency, *Journal-Article, Magnesium*, 4, 1985, 176-181
7. Dodion L, Ambroes Y, Lameire N: A comparison of the pharmacokinetics and diuretic effects of two loop diuretics, torasemide an furosemide, in normal volunteers, *Eur J Clin Pharmacol*, 1986, Suppl 31, 21-7
8. Duchin KL, Hutcheon DE: Comparison of bumetanide and hydrochlorothiazide on renal potassium and hydrogen ion excretion, *J Clin Pharmacol*, 17, 08-09/1977, 453-460
9. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN: Torasemid – an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 49, 1995, 121-142
10. Ellison DH: Diuretic therapy and Resistance in congestive heart failure, *Cardiology*, 96, 01/2001, 132-143
11. Fairhurst G: Comparison of the loop diuretics bumetanide / potassium and frusemide / amiloride in congestive cardiac failure, *Current therapeutic research*, 50, 1991, Suppl. A, 27-33
12. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E: Gleichzeitige Gabe von Thiaziden erhöht die Effektivität von Schleifendiuretika sogar bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, wissenschaftliche Arbeit aus „Unat Die Kraft Fakten“, mannheim boehringer

13. Freestone JF, Carlson GP, Harrold DR, Church G: Furosemid and sodium bicarbonate-induced alkalosis in the horse and response to oral KCl or NaCl therapy, *Am J Vet Res*, 50, 08/1989, 1334-1339
14. Freestone JF, Carlson GP, Harrold DR, Church G: Influence of furosemide treatment on fluid and electrolyte balance in horses, *Am J Vet Res*, 49, 11/1988, 1899-1902
15. Galan L, Ferrer T, Artiles A, Talavera K, Salinas E, Orta G, Garcia-Barreto D, Alvarez JL: Cardiac cellular actions of hydrochlorothiazide, *Fundam Clin Pharmacol*, 15, 02/2001, 9-17
16. Gilfrich HJ: Behandlung der arteriellen Hypertonie mit der Diuretikakombination Xipamid und Triamteren: Fettstoffwechsel und Kaliumspiegel nicht beeinflusst, *Therapiewoche*, 39, 1989, 1924-1927
17. Gozzi T, Durler S, Truttman AC, Colombo JP, Bianchetti MG: Free circulating magnesium and loop diuretics in humans, *Eur J Clin Pharm*, 53, 11-12/1997, 275-276
18. Greger R: Physiology of renal sodium transport, *Am J Med Sci*, 319, 01/2000, 51-62
19. Greger R: New insights to the molecular mechanism of the action of diuretics, *Nephrol Dial Transplant*, 14, 03/1999, 536-540
20. Greger R: Renale Wirkmechanismen der Diuretika, *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, 25, 04/1996, 136-146
21. Haas M, McManus TJ: Bumetanide inhibits (Na+K+2Cl) co-transporter at a chloride site, *Am J Physiol*, 245, 09/1983, 235-240
22. Herchuelz A, Deger F, Douchamps J, Ducarne H, Broekhuysen J: Vergleichende Pharmakodynamik von Torasemid und Furosemid bei Patienten mit Ödemen, wissenschaftliche Arbeit aus „Unat Die Kraft Fakten“, mannheim boehringer
23. Hildebrandt F: Molecular genetics and clinical phenotype in heritable disorders of tubular Na<sup>+</sup> transport, *Kidney Blood Press Res*, 21, 1998, 217-221
24. Hollifield JW: Magnesium depletion, diuretics and arrhythmias, *Am J Med*, 82, 03/1987, 30-37
25. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W: Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment, *Am J Physiol*, 248 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 17), 1985, 374-381
26. Kaji DM, Diaz J, Parker JC: Urea inhibits Na-K-2Cl cotransporter in medullary thick ascending limb cells, *Am J of Physiol*, 272, 02/1997, 615-621
27. Hropot M, Ullrich E, Mutschler E: Diuretika – Chemie und Klassifizierung , *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* , 25, 04/1996, 129-135

28. Knauf H, Greger R, Mutschler E, Paliege R, Thureau K: Diuretika und tubuloglomeruläre Rückkopplung, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 25, 04/1996, 147-153
29. Knauf H, Hasenfuss G, Mutschler E: Kardiovaskuläre Wirkungen von Diuretika, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 25, 04/1996, 154-161
30. Knauf H, Mutschler E: Das Wirkprofil von Diuretika, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 25, 04/1996, 162-170
31. Knauf H: Nebenwirkungen der Diuretika, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 25, 04/1996, 184-191
32. Knauf H, Mutschler E: Low-dose segmental blockade of the nephron rather than high dose diuretic monotherapy, aus: J.B.Puschett, A.Greenberg: Diuretics IV Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1993, 449-456
33. Krück F, Puschett JB: Symposium on Torasemid: pharmacology and clinical application of loop diuretics, Drugs Supplement 41 (3), 1991, 1-97
34. Kult J, Larrat V: Xipamid bei chronischem Nierenversagen: Therapeutische Erfahrungen, Sonderdruck aus Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 24, 01/1995, 1-11
35. Kult J: Xipamid beim akuten Nierenversagen: eine retrospektive Beobachtung, Sonderdruck aus Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 21, 01/1992, 1-7
36. Lijnen P, Hespel P, Fagard R, Staessen J, Goossens W, Lissens W, Amery A: Erythrocyte and leukocyte sodium and potassium transport systems during long-term diuretic administration in men, J of Hypertension, 02/1988, 639-645
37. Loffing J, Loffing-Cueni D, Hegyi I, Kaplan MR, Hebert SC, Le Hir M, Kaissling B: Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule, Kidney Int, 50, 1996, 1180-1190
38. Malini PL, Strocchi E, Valtancoli G, Ambrosiani E: Angiotensin convertine enzyme inhibitors, thiazide diuretics and magnesium balance. A preliminary study, Magnes Res, 3, 09/1990, 193-196
39. Mc Lay JS, Mc Murray JJ, Bridges AB, Fraser CG, Struthers AD: Acute effect of captopril on the renal actions of furosemide in patients with chronic heart failure, Am Heart J, 126, 10/1993, 879-886
40. Morita H, Fujiki N, Miyahara T, Lee K, Tanaka K: Hepatoportal bumetanide-sensitive  $K^+$ -sensor mechanism controls urinary  $K^+$ -excretion, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 278, 05/2000, 1134-1139

41. Morsing P, Velázquez H, Wright FS, Ellison DH: Adaptation of distal convoluted tubule of rats, II. Effects of chronic thiazide infusion, *Am J Physiol* 261 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 30), 1991, 137-143
42. Murchison LE, Bewsher PD: Lack of effect of bumetanide on body potassium content in hypertension, *Br J Clin Pharmacol*, 02/1975, 87-91
43. Nakatsuka T, Fujikake N, Hasebe M, Ikeda H: Effects of sodium bicarbonate and ammonium chloride on the incidence of furosemide-induced fetal skeletal anomaly, wavy rib, in rats, *Teratology*, 48, 08/1993, 139-147
44. Owens CWI, Tomlinson B, Liu J-B, Graham BR, Gillham C, Smith CCT, Betteridge DJ, Prichard BNC: A long-dose-response study of xipamide and its effect on metabolic parameters, *J of Hypertension*, 07/1989, Suppl. 6, 320-321
45. Puschett JB: Pharmacological classification and renal actions of diuretics, *Cardiology*, 84, 1994, Suppl 2, 4-13
46. Radò JP, Haris À: Patterns of potassium (K) wasting in response to stepwise combinations of diuretics in nephrotic syndrome, *Nephrol Dial Transplant*, 14, 4/1999, Suppl., 12-13
47. Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: Physiology, Pathophysiology and Molecular Anatomy, *Physiological Reviews*, 80, 01/2000, 277-313
48. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L: Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis : a randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women, *Eur J Clin Invest*, 33, 01/2003, 41-50
49. Rizvi SNA, Parmod Prasad, Gulati PD, Vaishnava H: High dosage frusemide therapy in acute and chronic renal failure, *J.Indian Medical Association*, 61, 10/1973, 302-306
50. Rossier B: 1996 Homer Smith award lecture. Cum grano salis: the epithelial sodium channel and the control of blood pressure, *J Am Soc Nephrol*, 8, 1997, 980-992
51. Rudiger F, Greger R, Nitschke R, Henger A, Mendel P, Pavenstadt H: Polycations induce calcium signalling in glomerular podocytes, *Kidney Int*, 56, 11/1999, 1700-1709
52. Sandhofer A, Kaehler C, Heininger D, Bellmann R, Wiedermann CJ, Joannidis M: Severe electrolyte disturbance and renal failure in elderly patients with combined diuretic therapy including Xipamid, *Wiener klinische Wochenschrift*, 114, 11/2002, 938-942

53. Shankaran S, Liang KC, Ilagan N, Fleischmann L: Mineral excretion following furosemid compared with bumetanid therapy in premature infants, *Pediatr Nephrol*, 9, 04/1995, 159-162
54. Staalsen NH, Steiness E: Bumetanide-induced natriuresis and antinatriuresis in the proximal and distal parts of the human nephron. Investigations in acute and chronic bumetanide treatment, *J Pharmacol Exp Ther*, 253, 06/1990, 1222-1228
55. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, Ohtaki Y, Kido H, Watanabe M: Anti-aldosteronic effect of torasemide, *Eur J Pharmacol*, 205, 11/1991, 145-150
56. Voltz G: Verhalten von Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt unter besonderer Berücksichtigung des Kaliumhaushaltes während der Behandlung mit Xipamid (4-Chlor-5-sulfamyl-2',6'-salicyloxyloidid), *Drug Res*, 25, 1975, 256-258
57. Weger W, Kotanko P, Weger M, Deutschmann H, Skrabal F: Prevalence and characterization of renal tubular acidosis in patients with osteopenia and osteoporosis and in non-porotic controls, *Nephrol Dial Transplant*, 15, 07/00, 975-980
58. Brenner BM and Rector's: *The Kidney*, 6.Auflage, Volume 1+2
59. Bucher O, Wartenberg H: *Cytologie, Histologie und Anatomie des Menschen*, 11. Auflage, Abschnitt: Mikroskopische Anatomie, Kapitel VI. Harnapparat, 464-492
60. Fülgraff G, Palm D: *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie*, Kapitel 5 von Ravens U und Stein G, 10.Auflage, 1997, 63-73
61. *Geriatric Praxis Spezial* 4/1995: Diuretikatherapie, altes Prinzip, neue Erkenntnisse
62. Herold G: *Lehrbuch der Inneren Medizin*, 1998, 516-524
63. *MMW Letter Diuretika-Resistenz*, Hintergrund, Ursachen, therapeutische Strategien, Nr. 23, 05/1996
64. *Roche Lexikon Medizin*, 3.Auflage

## 6. Tabellen- und Abbildungsanhang

a) Tabelle A (Teile A.1 und A.2) mit Übersicht der Mittelwerte (Blutwerte)

<b>Blutwerte</b>								
	$Na^+$ A	$Na^+$ E	$K^+$ A	$K^+$ E	$Ca^{2+}$ A	$Ca^{2+}$ E	$Mg^{2+}$ A	$Mg^{2+}$ E
Gruppe1	137,65	137,91	4,07	4,18	2,25	2,23	0,86	0,86
Gruppe2	135,73	134,78	4,13	4,34	2,18	2,27	0,83	0,82
Gruppe3	137,90	137,13	4,42	4,69	2,20	2,26	0,89	0,82
Gruppe4	138,20	138,83	4,61	4,23	2,20	2,17	0,85	0,76
Gruppe5	137,17	135,12	4,12	4,08	2,25	2,23	0,85	0,83

Tabelle A.1

<b>Blutwerte</b>								
	Crea A	Crea E	U A	U E	pH A	pH E	Ald A	Ald E
Gruppe1	299,08	255,91	18,84	16,16	7,42	7,45	1392,43	844,00
Gruppe2	263,50	262,36	16,92	18,44	7,43	7,36	260,29	186,33
Gruppe3	251,22	231,38	14,23	13,17	7,41	7,40	378,00	657,00
Gruppe4	386,22	309,43	22,4	18,19	7,40	7,42	213,50	326,73
Gruppe5	266,24	296,12	18,81	16,08	7,44	7,46	186,50	364,17

Tabelle A.2

<b>Legende zur Tabelle A (Teile A.1 und A.2)</b>
Natrium ( $Na^+$ ), Kalium ( $K^+$ ), Calcium ( $Ca^{2+}$ ), Magnesium ( $Mg^{2+}$ ), Harnstoff (U) in mmol/l
Creatinin (Crea) in $\mu$ mol/l
Aldosteron (Ald) in pmol/l
A = Beobachtungsbeginn, E = Beobachtungsende
Gruppe 1 = Torasemidtherapie
Gruppe 2 = Torasemid / Hydrochlorothiazid-Therapie
Gruppe 3 = Bumetanidtherapie
Gruppe 4 = Furosemidtherapie
Gruppe 5 = Xipamidtherapie

b) Tabelle B (Teile B.1 und B.2) mit Übersicht der Mittelwerte (Urinwerte)

<b>Urinwerte</b>								
	<i>Na<sup>+</sup> A</i>	<i>Na<sup>+</sup> E</i>	<i>K<sup>+</sup> A</i>	<i>K<sup>+</sup> E</i>	<i>Ca<sup>2+</sup> A</i>	<i>Ca<sup>2+</sup> E</i>	<i>Crea Cl A</i>	<i>CreaCl E</i>
<i>Gruppe1</i>	72,33	78,69	31,06	31,54	1,04	1,06	0,77	0,53
<i>Gruppe2</i>	85,31	78,73	31,31	35,00	0,66	1,03	0,53	0,41
<i>Gruppe3</i>	70,57	78,43	35,57	27,86	2,32	2,36	0,73	1,91
<i>Gruppe4</i>	80,83	94,40	30,67	28,30	0,83	0,98	0,33	0,99
<i>Gruppe5</i>	84,93	79,70	28,36	31,80	0,92	0,90	0,41	0,59

Tabelle B.1

<b>Urinwerte</b>								
	<i>Eiw A</i>	<i>Eiw E</i>	<i>Alb A</i>	<i>Alb E</i>	<i>pH A</i>	<i>pH E</i>	<i>SG A</i>	<i>SG E</i>
<i>Gruppe1</i>	2,72	1,84	1,01	0,80	5,81	6,25	1013,40	1013,08
<i>Gruppe2</i>	3,06	1,96	1,27	0,85	6,34	6,43	1010,00	1014,29
<i>Gruppe3</i>	0,90	0,70	0,42	0,31	5,63	5,00	1017,86	1017,50
<i>Gruppe4</i>	1,14	1,02	0,16	0,43	6,07	5,57	1014,62	1017,00
<i>Gruppe5</i>	1,94	2,50	0,80	0,73	6,46	6,22	1015,36	1013,13

Tabelle B.2

<b>Legende zur Tabelle B (Teile B.1 und B.2)</b>
Natrium (Na <sup>+</sup> ), Kalium (K <sup>+</sup> ), Calcium (Ca <sup>2+</sup> ) in mmol/l
Spezifisches Gewicht (SG)
Creatinin-Clearance (Crea Cl) in ml/s
Gesamteiweiß (Eiw), Albumin (Alb) in g/l
A = Beobachtungsbeginn, E = Beobachtungsende
Gruppe 1 = Torasemidtherapie
Gruppe 2 = Torasemid / Hydrochlorothiazid-Therapie
Gruppe 3 = Bumetanidtherapie
Gruppe 4 = Furosemidtherapie
Gruppe 5 = Xipamidtherapie

c) Graphischen Darstellung der Daten

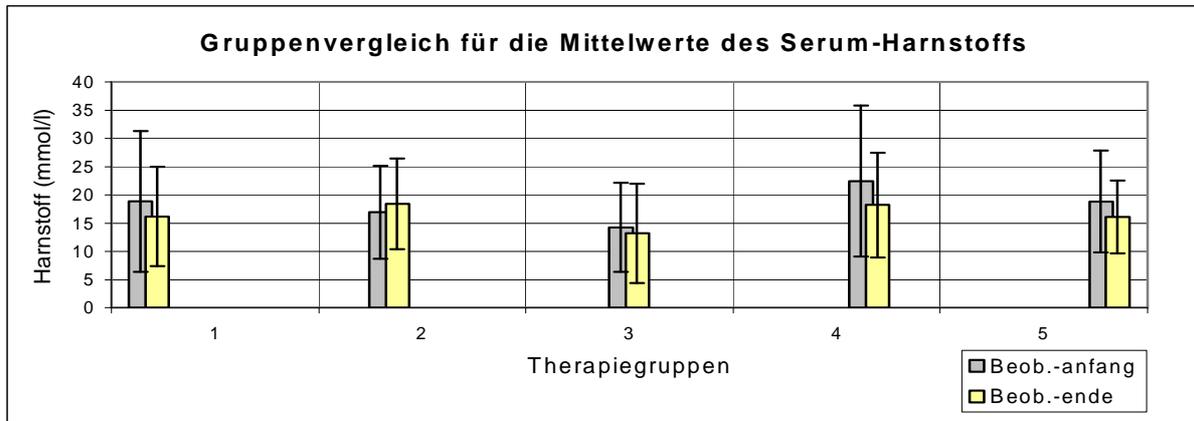


Abbildung 14

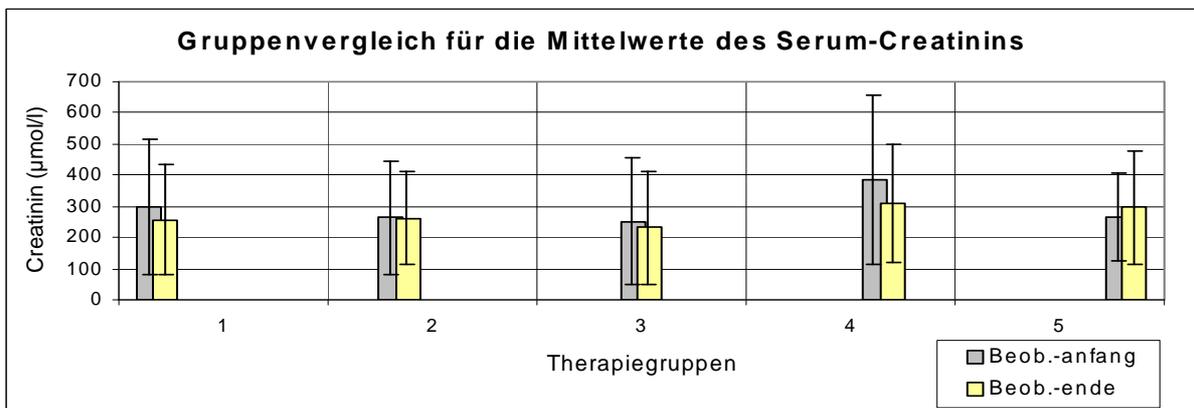


Abbildung 15

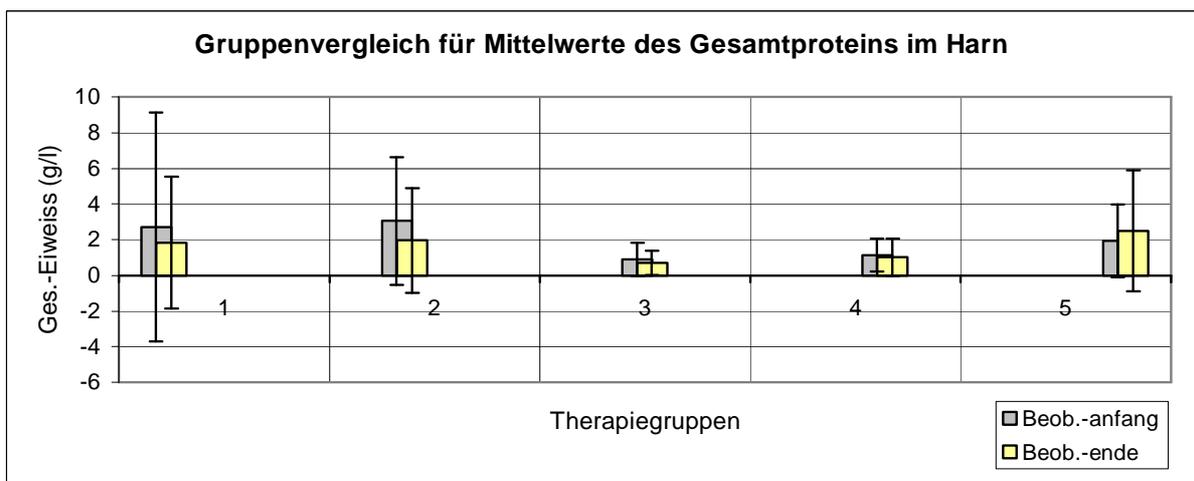


Abbildung 16

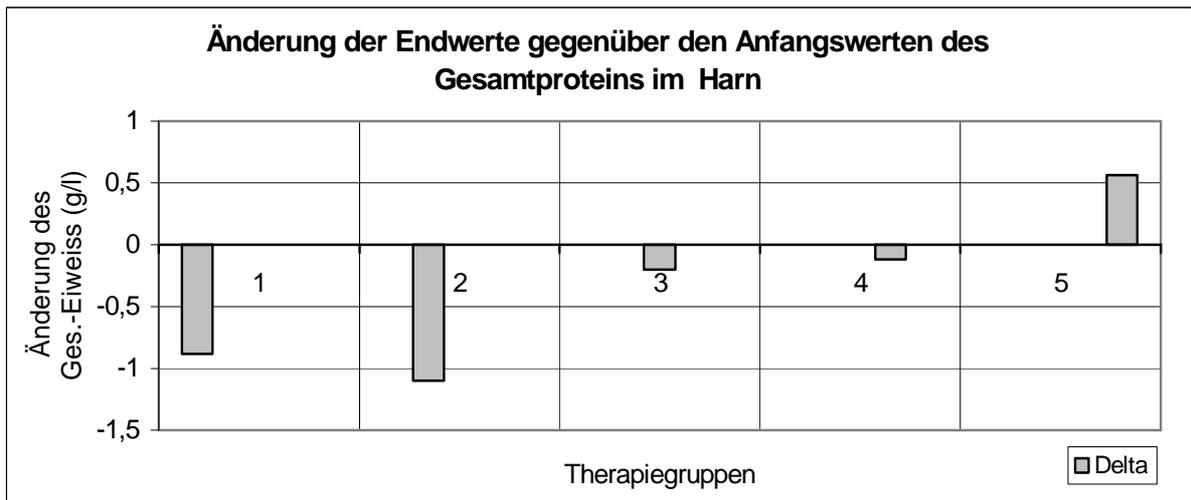


Abbildung 17

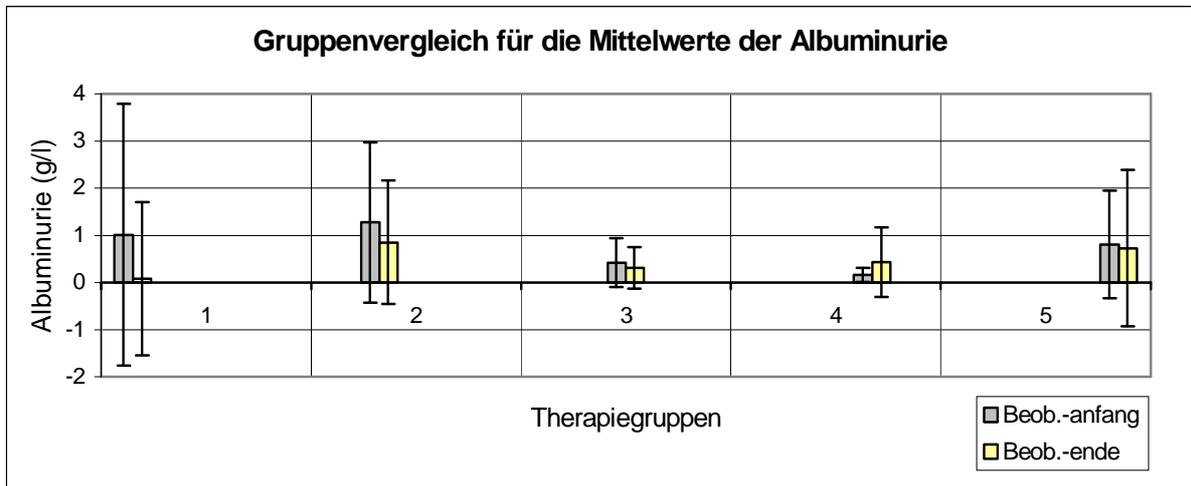


Abbildung 18

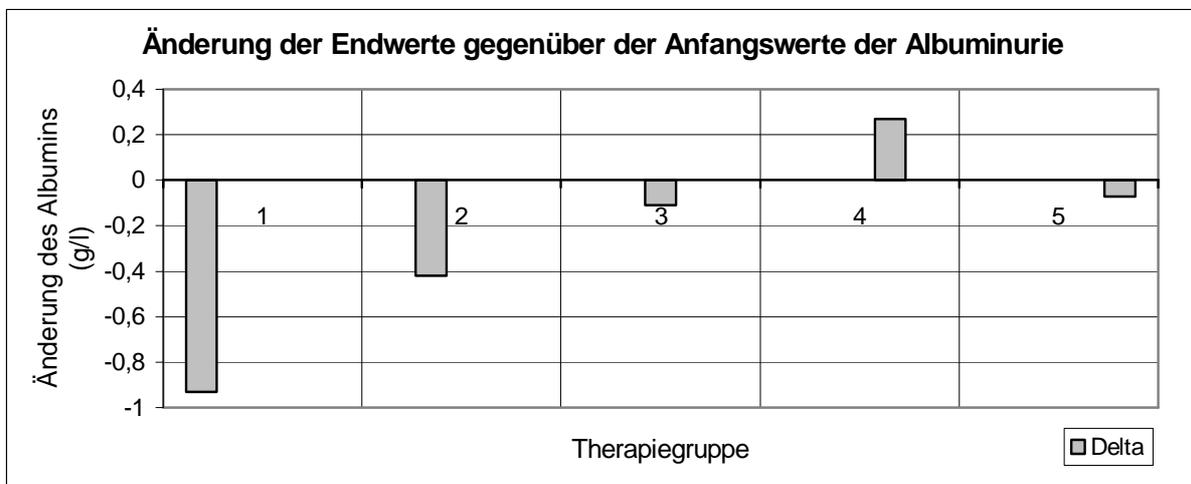


Abbildung 19

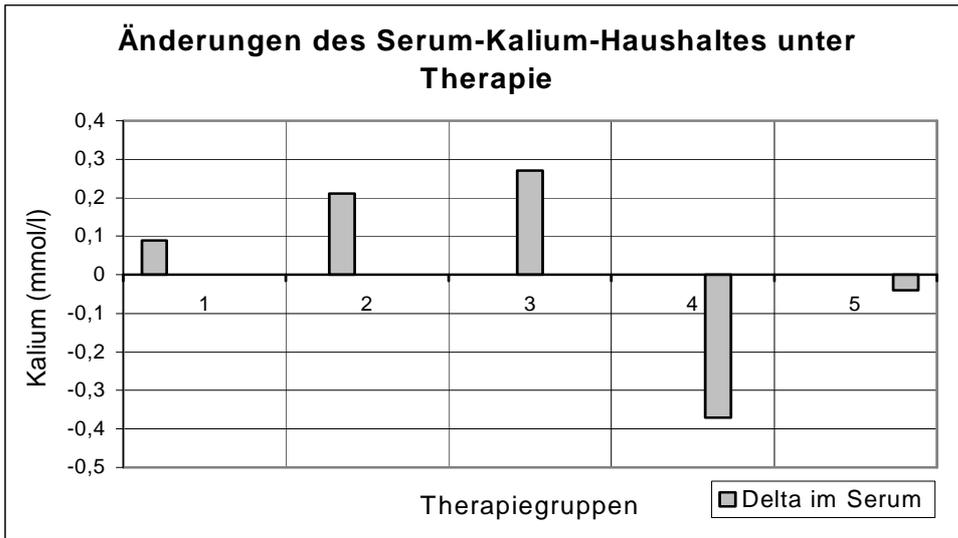


Abbildung 20

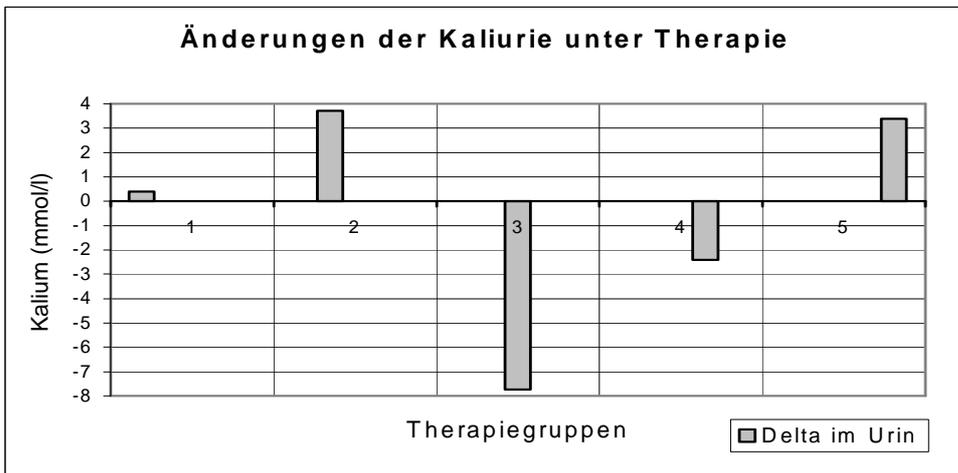


Abbildung 21

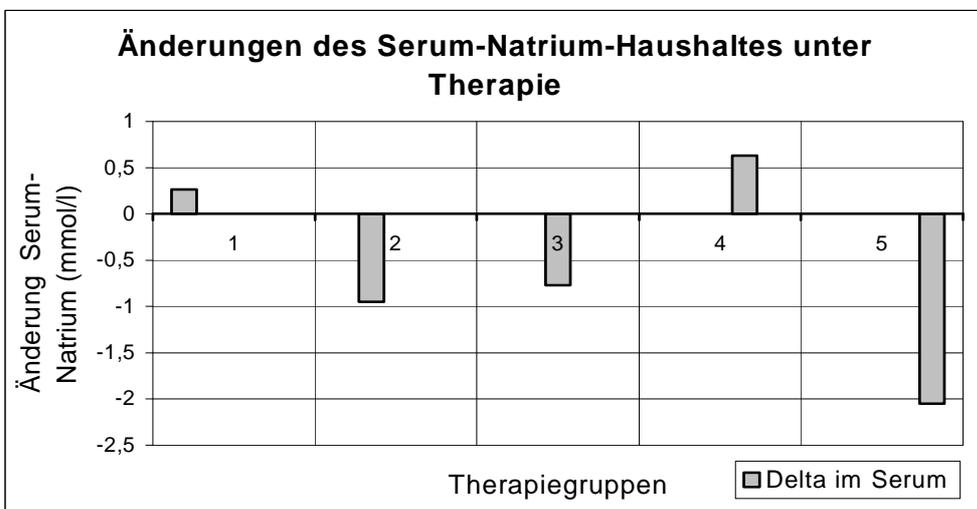


Abbildung 22

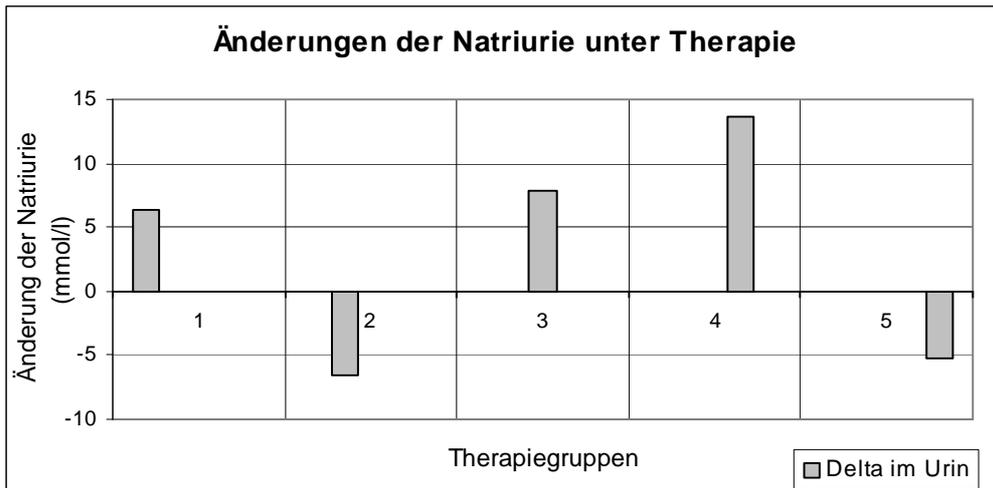


Abbildung 23

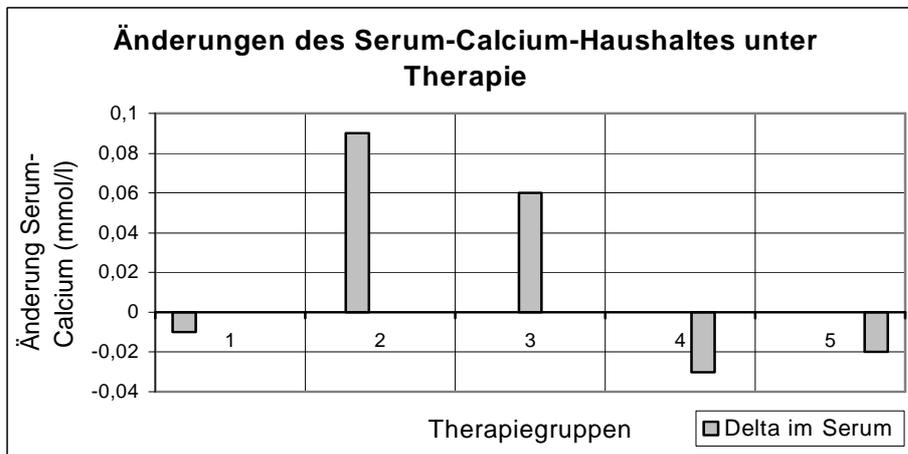


Abbildung 24

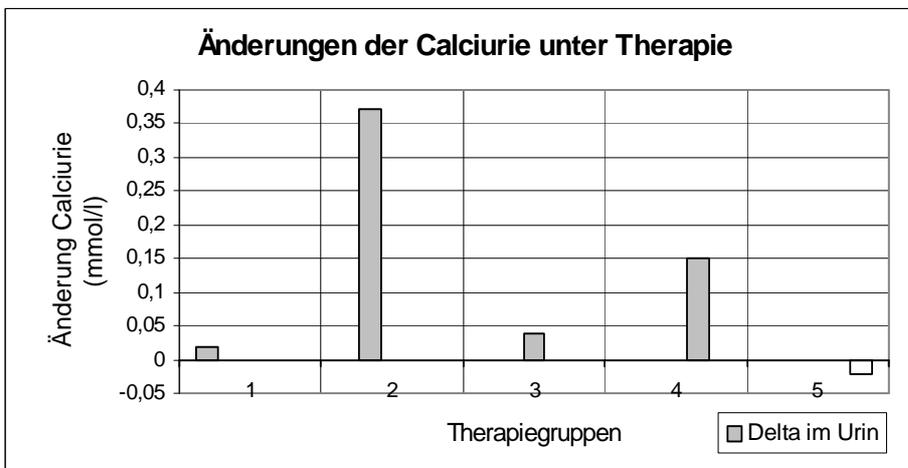


Abbildung 25

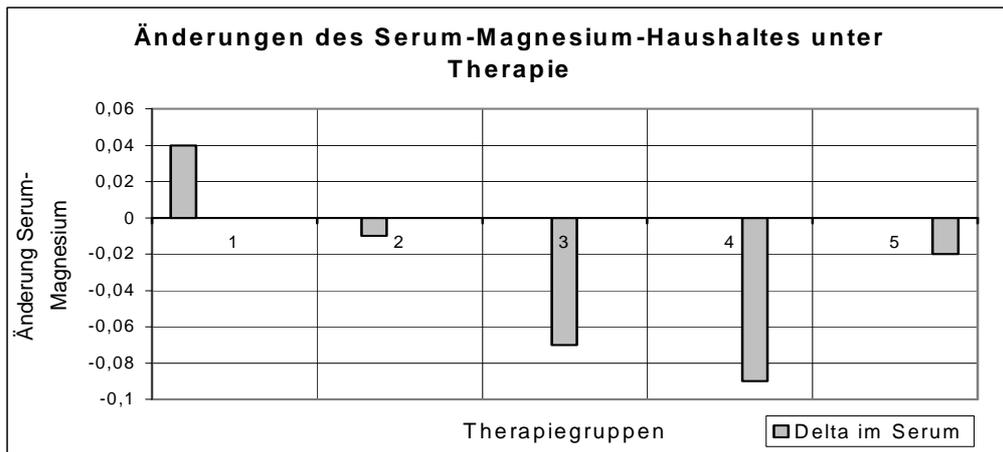


Abbildung 26

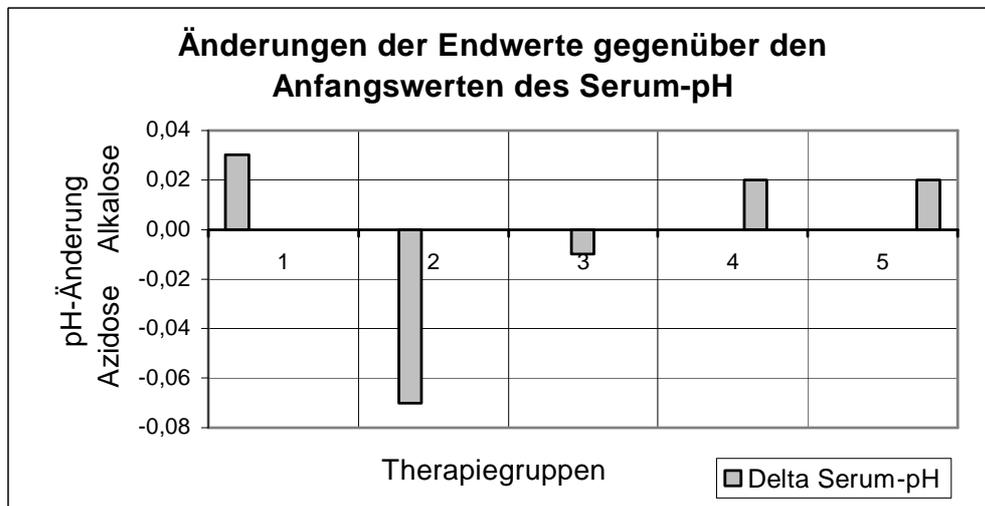


Abbildung 27

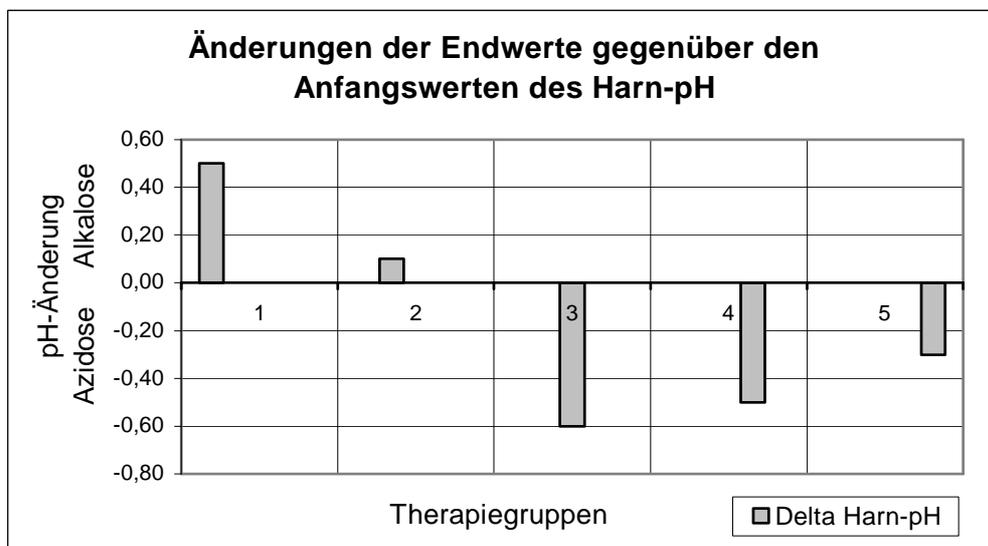


Abbildung 28

## 7. Thesen

- 1) Grundanliegen der Arbeit war es, unter sehr alltagsnahen Bedingungen einen Vergleich der Wirkungen verschiedener, in der Praxis häufig verwendeter Schleifen- und Thiaziddiuretika vorzunehmen mit dem Ziel, ein möglichst günstiges Wirkungsmuster bezüglich der Veränderungen von Serum- und Urinparameter mit möglichst wenigen unerwünschten Effekten herauszufinden.
- 2) Einen, den Serum-Spiegel senkenden Einfluss auf die Retentionswerte Creatinin und Harnstoff haben Torasemid, Bumetanid und Furosemid. Xipamid konnte lediglich eine Abnahme des Harnstoffspiegels in unseren Untersuchungen erreichen, während die Kombination aus Torasemid und Hydrochlorothiazid nur eine Abnahme des Serum-Creatinins bewirkte.
- 3) Die Creatinin-Clearance verbesserte sich unter Bumetanid, Furosemid und Xipamid.
- 4) Unter Torasemid in Mono- und Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid bzw. unter Bumetanid fehlte der Kaliumverlust über die Niere. Furosemid und Xipamid führten zu geringgradigen Senkungen des Serum-Kaliumspiegels.
- 5) Bumetanid führt zu einer vermehrten Natriurese bei gleichzeitiger Senkung des Serum-Natriumwertes. Auch unter Torasemid in Kombination mit HCTZ und unter Xipamid kommt es zu einer Abnahme des Serum-Natriumspiegels. Unter Torasemid Mono- und Furosemid-Therapie fallen zwar erhöhte Natriumverluste über die Niere auf, die Serumspiegel bleiben jedoch weitgehend unverändert.
- 6) Furosemid und Xipamid senken das Calcium im Serum. Die Kombinationstherapie (T / HCTZ) führt zu einer Anhebung des Serum-Calciumspiegels bei gleichzeitig vermehrter Calciurese. Unter Bumetanid bleibt der Serum-Spiegel für Calcium stabil bei diskret gesteigerter Calciurie. Durch Torasemid scheint das Serum-Calcium kaum beeinflusst zu werden.

- 7) Recht einheitlich wird der Magnesium-Haushalt unter Diuretikatherapie beeinflusst. Bis auf Torasemid, was zu geringeren Magnesiumverlusten zu führen scheint, wird Magnesium vermehrt ausgeschieden.
- 8) Einen Rückgang der Proteinurie zeigten Patienten unter Torasemid in Mono- und Kombinationstherapie, aber auch unter der Therapie mit Bumetanid und Furosemid. Die Albuminurie wurde sowohl bei der Therapie mit Torasemid allein, als auch in Kombination mit Hydrochlorothiazid sowie auch in der Bumetanid-Gruppe reduziert. In unseren Untersuchungen hatte Xipamid insgesamt einen eher ungünstigen Einfluss auf die Proteinurie und Albuminurie.
- 9) Eine diskrete Verschiebung des Urin-pHs ins saure Milieu erfolgt unter Bumetanid, Furosemid und Xipamid. Eine leichte metabolische Alkalose im Serum entsteht unter Torasemid, Furosemid und Xipamid.

## Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. H.J. Deuber für die Überlassung des Themas, für die Hilfe bei der Bearbeitung aufgetretener Probleme, für die Anregungen, die konstruktive Kritik und die gute und geduldige Betreuung.

Herrn Professor Dr. med. B. Osten danke ich für die abschließende, aktive Unterstützung dieser Arbeit.

Für die Unterstützung bei der Datenerhebung danke ich Frau Oberärztin Dr. Markau und dem Team der Klinik für Innere Medizin II.

## Tabellarischer Lebenslauf

Name: Mährlein  
Vorname: Susanne  
Geburtsdatum: 21.11.1976  
Geburtsort: Halle / Saale  
Familienstand: ledig

### Schulische Ausbildung

September 1983 – Juli 1987      Grundschule  
September 1987 – Juli 1991      Sekundarschule  
September 1991 – Juni 1995      Gymnasium  
Juni 1995                              Abitur

### Universitäre Ausbildung

Oktober 1995                      Beginn des Medizinstudiums an der „Martin-Luther-  
Universität Halle -Wittenberg“ (MLU)  
September 1997                  Physikum  
April 1998                          Promotionsbeginn in der Nephrologie (klinische Studie)  
August 1998                        1. Staatsexamen  
September 2000                  2. Staatsexamen  
November 2001                  3. Staatsexamen

### Praktische, klinische Tätigkeiten

Februar 1994                      Ferientätigkeit Pädiatrie (St. Barbara-KH, Halle)  
September 1995 / März 1996      Pflegepraktika Orthopädie (Martha-Maria-KH, Halle)  
August 1996                        Ferientätigkeit Neurologie (Martha-Maria-KH, Halle)  
Februar – März 1998              Famulatur Gynäkologie/Geburtshilfe (Städtischen KH,  
Kiel)  
September 1998                  Famulatur Pädiatrie (Martha-Maria-KH, Halle)  
Februar – März 1999              Famulatur Allgemeinmedizin (Praxis, Halle)  
Juli – August 1999                Famulatur Chirurgie (Birmingham Heartlands Hospital,  
Birmingham / Großbritannien)  
September 1999                  Famulatur HNO (Universitätsklinik der MLU, Halle)

1999 / 2000	außeruniversitäre Tag- und Nachtdienste (Zentrum für Rückenmarkserkrankungen, Klinik Bergmannstrost, Halle)
Oktober 2000 – Februar 2001	1. PJ - Tertial Chirurgie (Diakonisches KH, Halle)
Februar – Mai 2001	2. PJ - Tertial Innere Medizin (Schwerpunktspital Zimmerberg, Wädenswil / Zürich, Schweiz)
Mai – September 2001	3. PJ - Tertial Pädiatrie (St. Barbara-KH, Halle)
19.11.2001 – 18.05.2003	AiP - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (St. Elisabeth und St. Barbara – KH, Halle)
seit 01.06.2003	Ärztin in Weiterbildung – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (St. Elisabeth und St. Barbara – KH, Halle)
außerdem	regelmäßige Anwendung englischer Sprachkenntnisse und Computerfertigkeiten

Wesentliche Freizeitbeschäftigungen und Hobbys:

1980 – 1990	Geräteturnen im Leistungszentrum Halle
1985 – 1997	musikalische Ausbildung im Fach Violine am Konservatorium G.F.Händel in Halle, Mitglied im „Jugendsinfonieorchester“ des Konservatoriums
seit 2000	Mitglied in der „Kammermusikvereinigung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg“