

**Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten -
Klinische Immunologie
Klinikum Harlaching, Städtisches Klinikum München GmbH
der Ludwig-Maximilians-Universität München,
Akademisches Lehrkrankenhaus**

Chefarzt: Prof. Dr. med. J. E. Scherberich

**Morbidität und Mortalität von Hämodialysepatienten –
Klinische und immunologische Risiko-Indikatoren**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Eva Birk

aus

München

Jahr

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. E. Scherberich

Mitberichterstatter: PD Dr. med. H.-J. Anders
PD Dr. med. C. Cohen
Prof. Dr. med. W. Samtleben

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: ---

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2009

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	ZIELSETZUNG	3
3	MATERIAL UND METHODEN	5
3.1	Selektionskriterien für das Patientenkollektiv und Studiendesign	5
3.2	Ausgewertete Parameter sowie deren Definition und Erhebung	5
3.3	Spezielle Labordiagnostik zur Monozytenphänotypisierung	9
3.3.1	Material	9
3.3.2	Aufbereitung	10
3.4	Statistische Auswertung	11
4	ERGEBNISSE	12
4.1	Deskriptive Patientendaten und Gruppenzuordnung	12
4.2	Auswertungen am Gesamtkollektiv	12
4.2.1	CRP und KHK	12
4.2.2	CRP und Myokardinfarkt	13
4.2.3	CRP und BMI	13
4.3	Vergleich des Patientenguts von 1992-93 und 1999-2004	14
4.3.1	Altersverteilung	14
4.3.2	Grunderkrankung	18
4.3.3	Komorbiditäten	22

4.4	Vergleich der lebenden vs. verstorbenen Patienten des Kollektivs 1999-2004	25
4.4.1	Vergleich der Komorbiditäten und Überlebenskurven	25
4.4.1.1	Diabetes und Überleben	25
4.4.1.2	BMI und Überleben	27
4.4.1.3	pAVK und Überleben	29
4.4.1.4	KHK und Überleben	31
4.4.1.5	Herzinfarkt und Überleben	33
4.4.1.6	CRP und Überleben	34
4.4.2	HLA-DR-Analysen	37
4.4.2.1	Gesamt-HLA-DR	37
4.4.2.2	HLA-DR1, HLA-DR2 und HLA-DR3 Überlebenskurven	42
4.4.2.3	CD86 und Überleben	48
4.5	TLR-Auswertungen	49
4.5.1	TLR 2	50
4.5.2	TLR 3	53
4.5.3	TLR 4	56
4.5.4	TLR-Vergleiche von Normalpersonen und Hämodialysepatienten	59
4.5.5	TLR-Vergleiche von Lebenden vs. Verstorbenen HD-Patienten	66
5	DISKUSSION	69
5.1	CRP im Bezug auf Komorbiditäten und Überleben	69
5.2	Verschiebung von Alter, Grunderkrankung und Komorbiditäten im Verlauf der letzten 12 Jahre	74
5.3	Auswirkung der Komorbiditäten auf die Überlebenszeit	79

5.4	HLA-DR-Expressionen auf nicht-aktivierten und aktivierten Blutmonozyten in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeit unter Hämodialysebedingungen	82
5.5	TLR-Messungen	87
6	ZUSAMMENFASSUNG	90
7	ANHANG	94
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	113
9	TABELLENVERZEICHNIS	115
10	LITERATURVERZEICHNIS	117
11	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	128
12	DANKSAGUNG	129

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Jahre 2007 publiziert.

Birk E, Scherberich JE: Komorbiditätsspektrum und Indikatoren der Sterblichkeit bei Hämodialysepatienten (abstr.).

Nieren- & Hochdruckkrankh. 2007; 36: 439.

1 Einleitung

In Deutschland ereilt das Schicksal eines terminalen, dialysepflichtigen Nierenversagens pro Jahr etwa 16 000 Menschen. Dieses einschneidende Ereignis im Lebens eines Menschen senkt die Überlebenswahrscheinlichkeit ebenso wie dessen Lebensqualität. Je nach Land und epidemiologischer Datenlage sind (z.B. in Deutschland, Österreich, Schweiz, Belgien) etwa die Hälfte der erstdialysepflichtigen Patienten derzeit Patienten mit Diabetes mellitus Typ II. Nach einer WHO-Schätzung von 1998 lag die weltweite Diabetesprävalenz damals schon bei 300 Millionen Patienten. Heutzutage ist diese Zahl sicherlich noch höher anzusetzen. Bei Dialysekosten von etwa 30 000 Euro pro Patient im Jahr ist dies ein erheblich großer Anteil am jährlichen Gesundheitsbudget. Und nicht nur die (lebenserhaltende) Dialysetherapie an sich, sondern auch die damit verbundenen Komorbiditäten und letztendlich die Mortalität nierenersatzpflichtiger Patienten stellen besonders hohe ärztliche und pflegerische Ansprüche sowie erhebliche Anforderungen an die medizinisch-organisatorische Infrastruktur.

Abgesehen vom renalen funktionellen Endstadium, dem der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD), führt bereits schon eine leichtgradige bis moderate Niereninsuffizienz zu einem dramatischen Anstieg des relativen Mortalitätsrisiko dieser Patienten (Raymond 2007). Eine besondere Rolle bei diesen Risikoberechnungen stellen hierbei „Gefäßrisikofaktoren“ dar. Auf sogenannte kardiorenale bzw. renokardiale Syndrome im Hinblick auf die erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit wird immer wieder hingewiesen (Schrier 2008). So wurde z. B. in der Heinz Nixdorf Recall Studie zusätzlich zur Prävalenz bekannter und neuerer kardiovaskulärer Risikofaktoren auch die Prävalenz subklinischer Atherosklerosezeichen untersucht (Erberl 2008).

Versuche einer Ursachenklärung der erhöhten Morbidität und Mortalität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind vielfältig (Vanholder 2005, 2008). Weit mehr als 22 sogenannte biologisch aktive Mittelmoleküle (Molekulargewicht. > 3 bis ca. 40 kDa), die bei chronischer Niereninsuffizienz im Serum akkumulieren, stehen mehr oder weniger in Zusammenhang mit der vermehrten Sterblichkeit dieser Hochrisikopatienten. Viele weitere Substanzen werden darüber hinaus verdächtigt, die akzelerierte Arteriosklerose, Mediasklerose, die Mikro- inflammation, die (partiell) humorale und zelluläre Immundefizienz nierenersatzpflichtiger Patienten zu begründen (z. B. Boehme et al. 2007, Cheung et al. 2006, Deppisch et al. 2001, Kimmel et al. 1998, Yoshihara et al. 2005).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den möglichen Bezug zwischen Hämodialyse und Risikofaktoren insbesondere kardiovaskulärer Genese genauer zu beleuchten.

Als neuartigen Schwerpunkt untersuchten wir den möglichen Einfluß der Präsenz sogenannter proinflammatorischer Blutmonozyten, d.h. deren immunologischen Phänotyp, für die Sterblichkeit von Patienten unter chronischer Hämodialysebehandlung. Diese Zellen, die verstärkt proinflammatorische Zytokine freisetzen, wurden zuvor detailliert untersucht und beschrieben (Nockher und Scherberich 1995, 1997, 1998; Scherberich 1998, 2000, 2003, 2005; Wiemer et al. 2000, 2001, URL: <http://monozyten.de>).

Tatsächlich korrelierte der Phänotyp peripherer Blutmonozyten mit der einer erhöhten Infektionsrate (Nockher und Scherberich 1997) sowie einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit chronisch niereninsuffizienter Patienten (Heine et al. 2008)

Die erhaltenen Befunde machen deutlich, wie wichtig die Früherkennung des Komorbiditätenspektrums bei Hämodialysepatienten für deren Überleben ist. Nach wie vor fehlen auch verlässliche Risikoindikatoren, die mögliche klinisch komplikative Verläufe früher erkennen helfen. Jüngst wurden sogar zwischenzeitlich eher traditionelle Indikatoren einer erhöhten Herz-Kreislaufsterblichkeit wie z. B. des C-reaktive Protein (CRP) infrage gestellt (Pepys 2008).

Da jedoch jeder Ansatz und jede Idee der Prävention auf Grundlagenforschungen aufbaut, ist diese von besonderer Bedeutung für Gesundheitssystem und Ökonomie und dazu möchte diese Studie einen Beitrag leisten.

2 Zielsetzung

Da sowohl Alter, Ernährungszustand, nephrologische Grunderkrankung als auch jede andere Art von zusätzlicher Erkrankung vom geringsten Entzündungsreiz bis hin zum Myokardinfarkt oder großen Operationen für den Organismus eine additive Stresssituation darstellen, ist es ausschlaggebend zu wissen, welche einzelnen Risikofaktoren in welcher Ausprägung für eine erhöhte Mortalität während der Dialyse verantwortlich sind. Nur wenn die möglichen pathophysiologischen Hintergründe einer akzelerierten Arteriosklerose, hypoxischer und inflammatorischer Ereignisse (einmündend in Komplikationen wie instabile KHK, Myokardinfarkt, Apoplex) ausreichend bekannt sind, wird es möglich sein, Dialysepatienten ein längeres Überleben zu gewährleisten. Entscheidend hierfür sind neben begleitenden Erkrankungen (Komorbiditäten) besonders individuelle immunologische, humorale und zelluläre Reaktionsformen des Patienten (Haag-Weber et al 1996, Ulrich et al. 2008, Scherberich et al. 1999, 2000). Hinzukommen die mit der Dialysebehandlung selbst einhergehenden Veränderungen der zellulären Immunantwort (Nockher und Scherberich 1995, 1997; Nockher et al. 2001, Schindler et al. 2004). Urämie per se ist assoziiert mit einem chronischen Entzündungsstatus und mit erhöhter Anzahl proinflammatorischer zirkulierender Blutmonozyten eines bestimmten Immunphänotyps (CD14+CD16+). Dieser Subtyp ist auch beteiligt an der mikroinflammatorisch bedingten Arteriosklerose. Zudem führt die extrakorporale Nierenersatztherapie über Membrankontakt von Leukozyten zu deren Aktivierung (u.a. Hochregulierung von Complementrezeptoren und Adhäsionsmolekülen).

Zielsetzung dieser Arbeit war es, anhand zellimmunologischer Analysen der monozytären Expression von CD14 (pleiotroper Endotoxinrezeptor), CD16 (niedrigaffiner Fc-gamma-III Rezeptor; Phagozytose), HLA-DR, CD86 (kostimulierendes Molekül) und sogenannte toll-like-Rezeptoren (TLR, s.u.) mehr Einsicht in den Immunstatus chronisch Nierenkranker zu erlangen. Beziehungen zwischen bestimmter monozytärer Immunphaenotypen zu klinischen Ereignisse belegen die Bedeutung dieser Zellen (Ulrich et al. 2008, Heine et al. 2008).

In bisherigen Untersuchungen standen eher die Freisetzung bestimmter proinflammatorischer Zytokine (TNF-alpha, Interleukin-6) als Antwort der Zellen auf äußerliche Reize (z.B. Lipopolysaccharid, LPS-Fragmente, Hitzeschockproteine, Urämitoxine etc.) im Vordergrund. Zu berücksichtigen ist jedoch hierbei, dass lösliche Mediatoren wie Zytokine nur über Voraktivierung immunkompetenter bzw. antigenpräsentierender Zellen (Monozyten, Makrophagen) entstehen. Zytokinanalysen ermöglichen daher nur eine indirekte Aussage über den Zu-

stand der Mikroinflammation als Ursache einer akzelerierten Arteriosklerose und kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Die hier erarbeiteten Befunde hingegen untersuchten definierte Oberflächenmoleküle antigenpräsentierender Blutzellen (Monozyten Subsets) und deren Beziehung zur Immunantwort bei chronisch dialysepflichtigen Patienten. Somit war möglich, die direkt auf Zellebene vermittelten Prozessierungen nachzuvollziehen. Diese Studie sollte ausgehend von phänotypischer Strukturveränderungen zirkulierender peripherer Blutmonozyten Vorhersagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit und -dauer von Dialysepatienten treffen.

Ähnlich dem AB0-System bei der Blutgruppentypisierung sind die HLA-Antigene Strukturen auf der Membranoberfläche menschlicher Zellen, die für den Körper eine Unterscheidung zwischen selbst und fremd zulassen. Die HLA-Antigen-Expression wird durch das Chromosom 6 auf dem sogenannten MHC (major histocompatibility complex) geregelt. Man unterscheidet hier 3 Genklassen, wobei wir uns auf Genklasse II spezialisieren, d.h. auf das sogenannte HLA-DR, das auf B-Lymphozyten, Makrophagen und Monozyten exprimiert wird. Es soll mithilfe dieser Antigene mehr Klarheit darüber geschaffen werden, ob bei der Dialyse die Immunabwehr in dauernder Bereitschaft ist und ob ein chronischer Entzündungs- bzw. Reizzustand besteht. Um dieser Frage weiter nachzugehen, wurde auch das für Lymphozyten auf Monozyten lokalisierte kostimulierende CD86-Molekül und die Expression zellständiger Toll-like-Rezeptoren (TLR) gemessen. Toll like receptors (TLR) leiten sich namentlich von einem Protein der *Drosophila melanogaster* namens *toll* ab und gehören zum angeborenen Immunsystem. Sie sind Teil des Pattern Recognition Receptor Systems und erkennen pathogen associated molecular patterns, kurz PAMPs, die auf der Oberfläche von Krankheitserregern lokalisiert sind. Sie aktivieren das antigenspezifische, erworbene Immunsystem, modulieren es und dienen wie die HLAs auch der Einteilung in selbst und fremd. Sie lösen eine Signalkaskade zur Hochregulierung von Transkriptionsfaktoren der Immunabwehr aus. In der folgenden Studie soll unter anderem erforscht werden, wie hoch TLR auf periphere Blutmonozyten bei dialysepflichtigen Patienten exprimiert sind und ob es zu einer Veränderung der TLR bei diesem Patientengut im Rahmen der Dialysetherapie kommt. TLR stehen u.a. im Zusammenhang mit der Infektabwehr, der Progression der Arteriosklerose sowie über verschiedene TLR-Polymorphismen in Beziehung zu kardiovaskulären Risiken (Methe et al. 2005, Timmers et al. 2008, Versteed et al. 2008).

3 Material und Methoden

3.1 Selektionskriterien für das Patientenkollektiv und Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung beinhaltet alle Patienten des Kuratoriums für Hämodialyse (KfH) und des Klinikums München-Harlaching, bei denen im Zeitraum von 1999 bis einschließlich 2004 eine Erstdialyse durchgeführt wurde. Diese Gruppe umfasst 201 Personen. Dieses Kollektiv wurde unterteilt in über den Betrachtungszeitpunkt am 31.12.2004 noch lebende Patienten (n = 174) und im Betrachtungszeitraum Verstorbene (n = 27). Daneben wurde ein Vergleichskollektiv erstellt aus denjenigen Patienten, die in den Jahren 1992 und 1993 in den oben erwähnten Einrichtungen dialysepflichtig wurden (n = 83). Sofern sich diese Patientenzahlen bei den einzelnen Auswertungen zum Teil verringerten, so ist dies auf fehlende Dokumentationen in den Krankenblättern zurückzuführen. Sämtliche Erhebungsdaten stammen aus dem Bestand des KfH, aus Verwaltungsdateien und Archiven der beiden Einrichtungen.

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine Längsschnittstudie. Die Patienten wurden nur nach dem Zeitpunkt der Erstdialyse den Gruppen zugeordnet und die Einteilung nach Überleben erfolgte erst im Laufe der Betrachtung.

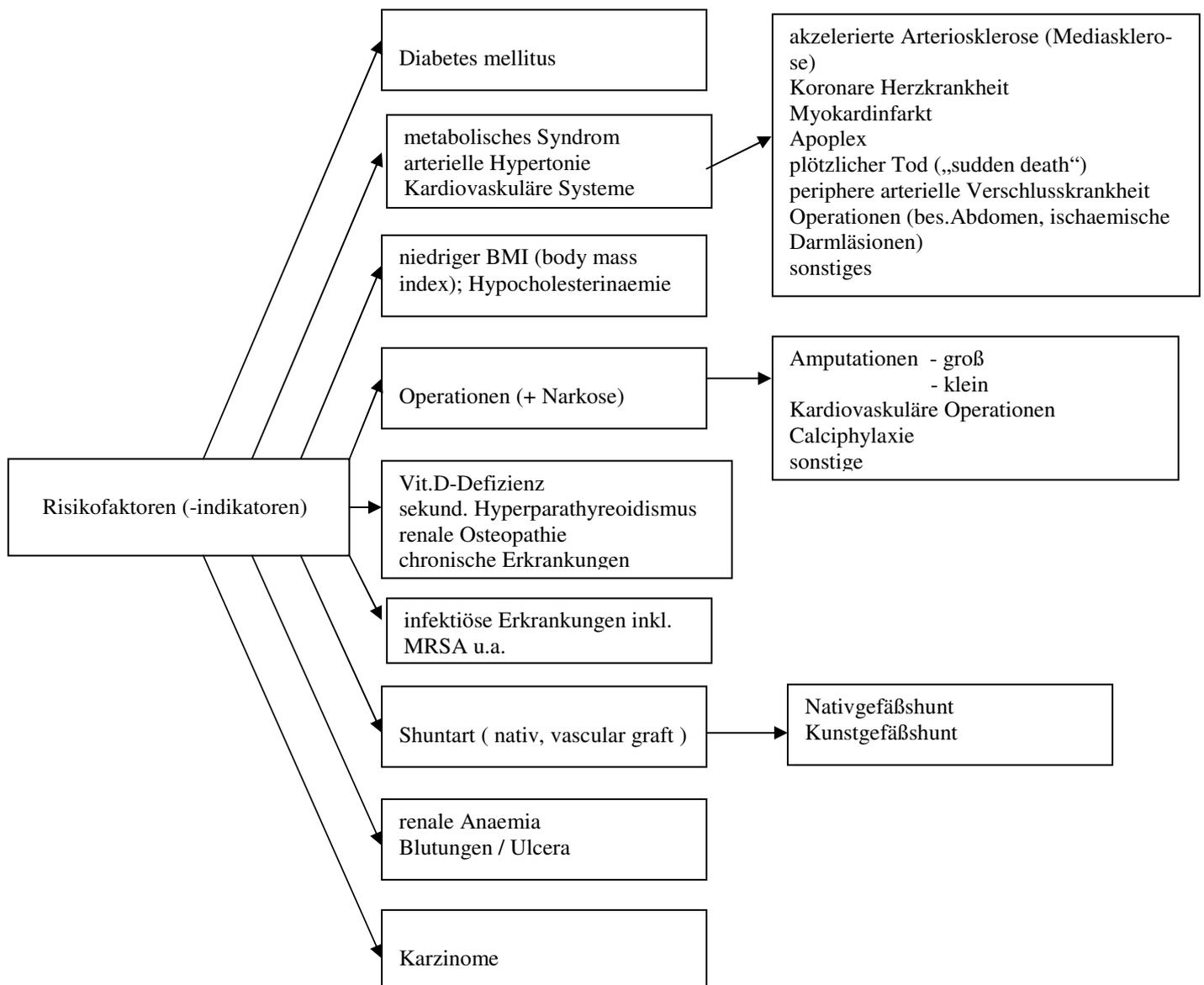
3.2 Ausgewertete Parameter sowie deren Definition und Erhebung

Zur Erhebung der Zielkriterien diente zum einen das Dialyseverwaltungssystem DVS, das Patienten des KfH erfasste und sowohl allgemeine Patientendaten als auch Vorerkrankungen und Labormessungen beinhaltete. Zum anderen wurden bei stationär im Klinikum München Harlaching behandelten Patienten die Informationen aus den dort verwendeten Softwareprogrammen (KIS) extrahiert. Bei weiterführenden Fragestellungen wurden die Krankenakten aus dem Archiv des KfH und dem Zentralarchiv des Krankenhauses München-Harlaching hinzugezogen.

Neben persönlichen Angaben der Patienten beinhalten die Erhebungsdaten die verschiedenen Ursachen der Nierenschädigung und aufgetretene Komorbiditäten. Letztere wurden eingeteilt in kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Hirninfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Operationen, Amputationen, chronische Erkrankungen und Infektionskrankheiten. Eine weitere Betrachtungskomponente stellte ferner der Laborwert

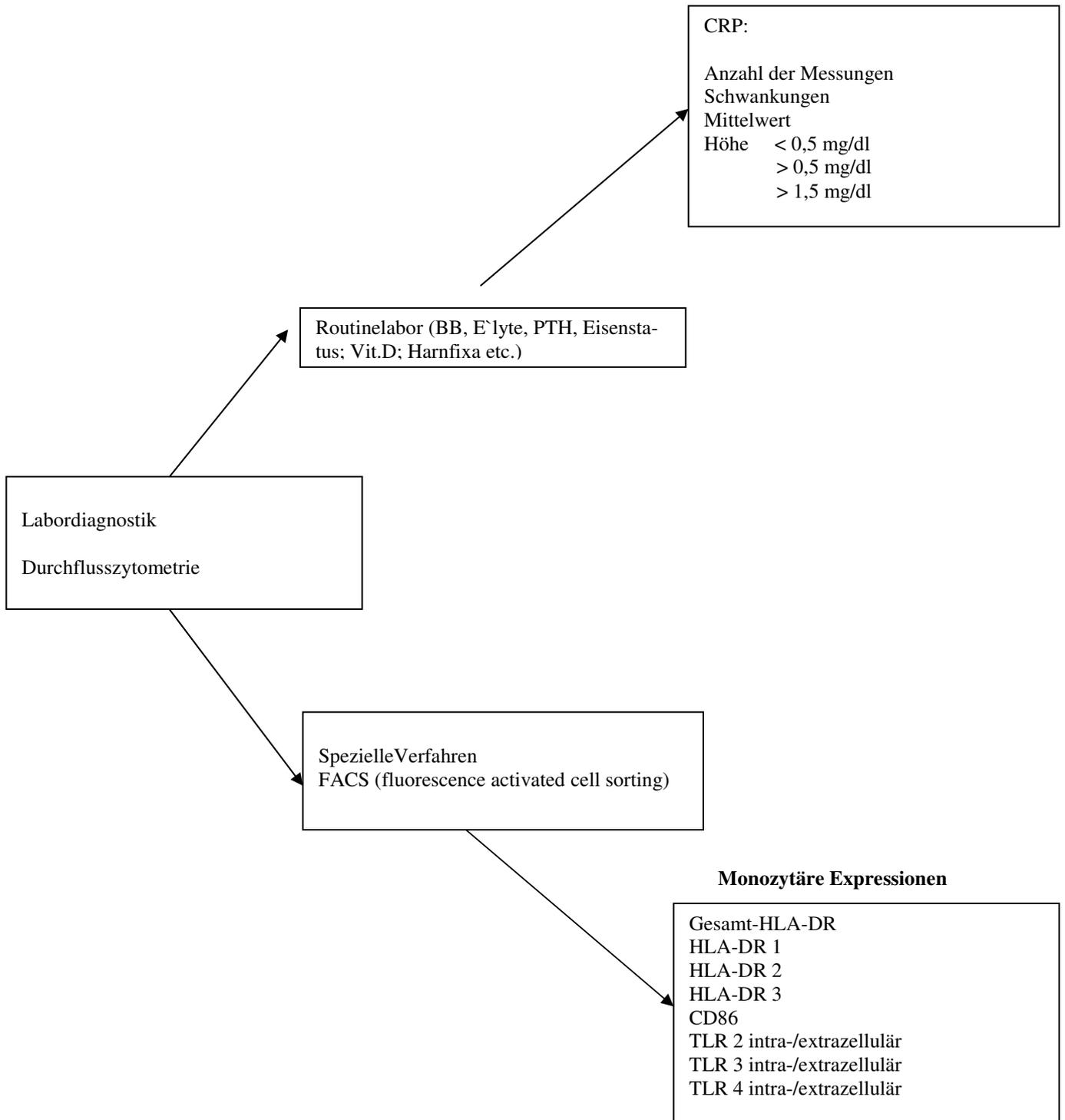
des C-reaktiven Proteins (CRP) dar. Zunächst wurden die Mittelwerte der CRP-Serumkonzentrationen aus den alle sechs Wochen gemessenen Werten erstellt, dann in drei Kategorien eingeteilt und die Häufigkeit ihrer Schwankungen (definiert als Differenz größer 1,0) festgehalten. In den Ermittlungsdaten sind des Weiteren sowohl künstliche als auch native arteriovenöse Shunts vermerkt. Von besonderem Interesse waren die Befunddaten der FACS-analysierten Monozytenphänotypisierung, die in unserem Labor im Rahmen der üblichen Routineblutentnahmen durchgeführt wurden (entsprechendes Ethikvotum der LÄK vorliegend). Hierbei wurden die Expression von CD14, CD16 mit HLA-DR, CD86 und der intra- und extrazellulären TLR durchflusszytometrisch gemessen (Einzelheiten zur Methodik vergl. Nockher und Scherberich 1995, 1997, 1998-2008)

Abb.1: Risikofaktoren für Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz



Morbidität und Mortalität von Hämodialysepatienten -
Klinische und immunologische Risiko-Indikatoren

Abb.2: Laborparameter, Messgrößen; Übersicht der ausgewerteten Analysedaten



Die Summe dieser Faktoren soll neben dem umfassenden Gesundheitszustand des Patienten über seine Überlebenschancen im Rahmen der Dialysebehandlung Aufschluss geben.

3.3 Spezielle Labordiagnostik zur Monozytenphänotypisierung

3.3.1 Material

Tab. 1: FACS-Zubehör/Analyse

FACS Lysing Solution, 1:10 verdünnt	Quelle: Becton Dickinson
Cellwash	Becton Dickinson
Cellfix 1:10 verdünnt	Becton Dickinson
FACS Flow, Trägerflüssigkeit	Becton Dickinson
EDTA Vollblut, EDTA Monovetten 2,7 ml	Sarstedt
Anti-HLA-DR (PerCP)	Becton Dickinson
Anti-HLA-DR (PE)	Becton Dickinson
Anti-CD 14 FITC	Becton Dickinson
Anti-CD 16 PE Cy5	Becton Dickinson
Anti-CD 86	Becton Dickinson
Anti- TLR 2,3 und 4 PE	Natutec Bioscience
Vibrofix VF1	Jahnke und Kunzel
Round Bottom Tube	BD Falcon Polystyrol

Durchflusszytometer FACS Scan	Becton Dickinson
Software	CellQuest TM Pro, BD

3.3.2 Aufbereitung

Ausgangspunkt für die Messungen sind zwei verschiedene Methoden, je nachdem ob der Antigen-Nachweis extra- oder intrazellulär (TLR Analysen) erfolgen soll.

Die konventionelle Bestimmung (der Expression extrazellulärer monozytärer Epitope) beginnt quasi mit einer Antigen/Antikörper-Reaktion im Vollblut. Die Verwendung von Vollblut (und nicht vorisolierter Zellen) für FACS-Analysen hat sich in den vergangenen Jahren sehr bewährt und ist zwischenzeitlich auch von anderen Arbeitsgruppen übernommen worden. Vorisolierte Zellen könnten z.B. bereits aktiviert oder anderweitig unspezifisch in ihrem Immunphänotyp moduliert sein. Hierfür gibt man zu 100 µl Vollblut 20 µl CD 14-FITC, 20 µl HLA-DR-PerCP/PE (oder andere PE-gekoppelte Antikörper wie im Beispiel TLR-spezifischer Antikörper) und 20 µl CD 16-PE-Cy5. Diesen Ansatz inkubiert man 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunklen. Zum Lysieren der Erythrozyten nimmt man 2 ml FACS-lysing Solution (1:10 aus der Stammlösung), inkubiert dies ebenfalls abgedunkelt bei Raumtemperatur für 10 Minuten. Danach wird die Mischung für 5 Minuten zentrifugiert (1100 UPM) und der Überstand verworfen. Mit 2 ml FACS-cell-wash (zuerst 1 ml Vortexen, dann auf 2 ml auffüllen) wird das Lysereagenz zum Wegwaschen fünf Minuten zentrifugiert (1100 UPM), abgekippt und 250 µl cell-fix (1:10 aus der Stammlösung) zugegeben. Nun erfolgt die Messung am FACS-Gerät.

Für den intrazellulären Ansatz werden 100 µl Vollblut mit 20 µl CD 14-FITC und 20 µl CD 16-PE-Cy5 gemischt und 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunklen inkubiert. Nun wäscht man überschüssige ungebundene Antikörper mit 4 ml cell-wash weg und zentrifugiert den Rest 5 Minuten (1100 UPM). Anschließend pipettiert man die Lösung bis auf 50 µl ab. Im nächsten Schritt werden die Zellen fixiert, indem man 100 µl Reagenz A (fix aus fix+perm von Dianova oder CALTAG) hinzufügt, dies 15 Minuten bei Raumtemperatur abgedunkelt stehen läßt, die Lösung mit 4 ml cell-wash auffüllt, 5 Minuten zentrifugiert (1100 UPM) und auf 50 µl abpipettiert. Dem Zweck, die Zellen für z.B. intrazelluläre Antigen-Markierungen permeabel zu machen (intrazelluläre Antigen/Antikörper-Reaktion) dient die Addition von

100 µl Reagenz B (perm aus fix-perm von Dianova oder CALTAG) und - je nach gewünschtem TLR-Rezeptor - zum Beispiel 20 µl TLR4-PE. Daraufhin erfolgt eine 15-minütige Ruhephase bei Raumtemperatur im Dunklen und eine anschließende Zugabe von 4 ml cell-wash-Lösung. Nach einem letzten 5-minütigen Zentrifugiervorgang (1100 UPM) wird der Überstand verworfen und 250 µl Cell-fix (1:10 aus Stammlösung) hinzugefügt. Anschließend erfolgt die Messung und Auswertung mit dem FACS-Gerät. Die Angaben erfolgen in Relative Fluorescence Channel (RFC) gegenüber den Isotypkontrollen (markiertes unspezifisches Immunglobulin).

3.4 Statistische Auswertung

Nachdem alle Parameter in einer Excel-Tabelle aufgenommen wurden, erfolgte die statistische Auswertung mittels der Software SPSS für Windows Version 14.0 und AMOS 14.0. Zusätzlich zu den deskriptiven Statistiken wurden auch Kreuztabellen und deren Signifikanz mittels Chi-Quadrat durchgeführt. Desweiteren wurden Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier mit Log-Rank-Tests zur Signifikanzberechnung erstellt. Die Auswertungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomathematik der LMU München. Für die Untersuchungen (z.B. Blutproben, Auswertungen) lag ein positives Ethikvotum der Landesärztekammer vor. Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Patientendaten und Gruppenzuordnung

Insgesamt liegen dieser Studie die Daten von insgesamt 284 Patienten zugrunde. Im Zeitraum von 1999 bis 2004 wurden 201 Patienten dialysepflichtig. Diese Gruppe dialysepflichtiger Patienten setzt sich aus 120 Männern und 81 Frauen zusammen. Prozentual ergibt sich also ein Anteil von 59,7% Männern und 40,3% Frauen. Im Vergleichskollektiv, das sich aus Patienten ergab, die 1992 und 1993 dialysepflichtig wurden, waren von 83 Personen 56 Männer und 27 Frauen. Hier liegt folglich die Verteilung bei 67,4% Männern zu 32,6% Frauen.

4.2 Auswertungen am Gesamtkollektiv

4.2.1 C-reaktives Protein (CRP) und koronare Herzkrankheit (KHK)

Nachdem die CRP-Serumkonzentrationen und das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei den jeweiligen Patienten ermittelt wurden, schloss sich die Frage nach dem Zusammenhang dieser beiden Faktoren an.

Von den insgesamt 173 für diese Bestimmung auswertbaren Fällen weisen 117 keine KHK auf; bei 56 dagegen besteht eine KHK.

Die CRP-Bestimmungen ergeben folgendes Bild: 141 Patienten haben erhöhte CRP-Werte ($> 0,5$ mg/dl), 32 Patienten ein normales Serum-CRP ($< 0,5$ mg/dl). Von den Patienten mit normalen CRP-Werten weisen 78,1% keine KHK auf, 21,9% jedoch schon.

Bei erhöhtem CRP im Serum sieht diese Relation deutlich anders aus: 65,2% haben keine KHK, dagegen steigt hier der Anteil an KHK-Patienten auf 34,8%. Bei erhöhtem CRP kommt also eine KHK häufiger vor.

Bei der Signifikanzberechnung durch den Chi-Quadrat-Test ergeben sich aus diesen Relationen folgende Aussagen. Nach Pearson erhält man eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von 0,16, die exakte 1-seitige Signifikanz liegt bei 0,11.

4.2.2 CRP und Myokardinfarkt

Ähnlich wie die CRP-Serumkonzentrationen in Bezug zur KHK untersucht wurden, interessierte nun der Zusammenhang zwischen CRP und Myokardinfarkt.

Hierbei wurden die Messwerte von 174 Patienten verglichen, von denen 32 ein normales CRP und 142 ein erhöhtes CRP aufwiesen.

Bei 24 Patienten war ein vorangegangener Myokardinfarkt nachweisbar, bei 150 nicht.

Von den Dialysepatienten mit normalem CRP hatten 96,9% keinen Herzinfarkt, 3,1% folglich schon. Bei erhöhtem CRP betrug der Prozentsatz der Herzinfarktpatienten 83,8%, bei 16,2% hingegen wurde kein Herzinfarkt verzeichnet. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson bedeutet dies $p : 0,05$, also eine exakte einseitige Signifikanz von $p : 0,04$. Damit besteht zwischen erhöhten CRP-Serumkonzentrationen und der Häufigkeit eines erlittenen Myokardinfarkts eine signifikante Beziehung.

4.2.3 CRP und Körpergewicht als „Body Mass Index“ (BMI)

In einer dritten Gegenüberstellung soll der Zusammenhang zwischen CRP und BMI ermittelt werden.

Die untersuchte Patientengruppe umfasst 173 Patienten, davon 140 mit einem erhöhten CRP-Serumwert ($> 0,5$ mg/dl) und 33 mit normaler Serumkonzentration. Von diesen 173 Patienten sind 79 normalgewichtig, 47 untergewichtig und 47 übergewichtig.

Bei den 79 normalgewichtigen Patienten (BMI 18,5-24,9) weisen 22,8% einen normalen und 77,2% einen erhöhten CRP-Wert auf.

Bei der Gruppe der Untergewichtigen (BMI kleiner 18,5) liegt der Anteil mit normalen CRP-Serumwerten bei 12,8%, der mit erhöhten CRP-Werten bei 87,2%.

Bei der letzten Patientengruppe, den Übergewichtigen (BMI größer 25), ist das normal hohe CRP mit 19,1%, das erhöhte CRP mit 80,9% verzeichnet.

Bei den Untergewichtigen verfügen nahezu nur halb so viele Patienten über normale CRP-Werte als bei den Normalgewichtigen. Untergewichtige haben den höchsten Anteil erhöhten Serum-CRPs aller drei Gruppen. Der prozentuale Anteil übergewichtiger Dialysepatienten mit normalem Serum-CRP unterscheidet sich nicht wesentlich vom entsprechenden Wert der normalgewichtigen Dialysepatienten.

4.3 Vergleich des Patientenkollektivs der Jahre 1992/1993 und 1999-2004

4.3.1 Altersverteilung

Für die Darstellung der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdialyse der Patienten werden in einem ersten Schritt die Lebensjahre von 0 bis 100 Jahren in Zehnjahresabständen gegliedert (Spalte 1) und die Anzahl der Patienten der Gruppen 1992/1993 und 1999-2004 festgehalten (Spalte 2 für 1992/1993, Spalte 4 für 1999-2004). Um die Altersverteilung in den beiden Gruppen allgemeiner darstellen zu können und die Tatsache, dass die Patientengruppe von 1992/1993 nur 82, die Patientengruppe von 1999/2004 aber 198 Patienten umfasst, ist die Patientenanzahl zusätzlich prozentual angegeben (Spalte 3 für 1992/1993, Spalte 5 für 1999-2004).

Tab. 2 : Altersverteilung bei Erstdialyse

Alter in Jahren	Anzahl d. Pat. 1992/1993	In Prozent	Anzahl d. Pat. 1999-2004	In Prozent	Differenz (1999-2004 – 1992/1993)
0-9	0		0		0
10-19	1	1,2	2	1,0	- 0,2
20-29	4	4,9	2	1,0	- 3,9
30-39	11	13,4	20	10,1	- 3,3
40-49	12	14,6	18	9,1	- 5,5
50-59	17	20,7	32	16,2	- 4,5
60-69	16	19,5	60	30,3	+10,8
70-79	17	20,7	43	21,7	+1,0
80-89	4	4,9	20	10,1	+5,2
90-99	0	-	1	0,5	+0,5
Gesamt	82		198		

Bei der Gruppe 1992/1993 ist zu sehen, dass bei der Altersgruppe von 0-9 Jahren kein Patient verzeichnet ist. Eine Erstdialyse in der Altersgruppe von 10-19 Jahren ist bei nur 1,2% der Patienten zu verzeichnen, wohingegen der Prozentsatz in der Altersgruppe von 20-29 Jahren auf 4,9% zunimmt. Ein rascher Anstieg auf 13,4% ist in der Altersgruppe von 30-39 Jahren

festzustellen, der in der folgenden Altersgruppe weiter um 1,2% auf 14,6% zunimmt. In der Altersgruppen von 50-59, 60-69 und 70-79 Jahren erhalten wir Werte um 20%. Bei den 80-89-Jährigen geht der Prozentsatz auf 4,9% zurück, die letzte Altersgruppe von 90-99 Jahren ist wie die erste Altersgruppe nicht besetzt. Zusammenfassend nimmt die Altersverteilung der Patientengruppe von 1992/1993 in großen Schritten zu, erreicht in den Altersgruppen von 50-59 und 70-79 Jahren ihre beiden Höhepunkte und geht dann sehr schnell wieder zurück.

Die Altersverteilung der Patientengruppe von 1999-2004 beginnt mit einem ähnlichen Verlauf: die Altersklasse von 0-9 Jahren ist nicht besetzt, die Altersgruppe von 10-19 Jahren mit einem geringen Prozentsatz von nur 1,0%. Im Vergleich zu der Patientengruppe von 1992/1993 nimmt der relative Anteil in der Altersgruppe von 20-29 Jahren nicht zu und erhöht erst bei der Altersgruppe von 30-39 Jahren auf 10,1%. In der Altersgruppe von 40-49 Jahren geht die anteilige Patientenzahl auf 9,1% zurück; ein auffälliger Wert, da hier der erste Bruch der sonst kontinuierlich steigenden Prozentkurve vorliegt. Im Folgenden steigt der Prozentsatz jedoch erneut an und erreicht in der Altersgruppe von 50-59 Jahren 16,2%, in der Altersgruppe von 60-69 Jahren 30,3%. In der Altersgruppe von 70-79 Jahren geht die Patientenanzahl auf 21,7% zurück, in der Altersgruppe von 80-89 Jahren auf 10,1% und endet – im Gegensatz zu der Patientengruppe von 1992/1993 – bei der Altersgruppe von 90-99 Jahren mit 0,5%. Es handelt sich also bei der Patientengruppe von 1999-2004 um einen durch einen Einbruch in der Altersgruppe von 40-49 Jahren gebremsten kontinuierlichen Anstieg auf einen peak von 30,3% in der Altersgruppe von 60-69 Jahren, der dann ebenso kontinuierlich wieder abnimmt.

Der Vergleich der beiden Prozentverläufe (Differenz in Spalte 6) zeigt deutlich, dass bis zur Altersgruppe von 60-69 Jahren der prozentuale Anteil der Patientengruppe von 1992/1993 größer ist, als in der Patientengruppe von 1999-2004, die im Gegensatz hierzu ab der Altersklasse von 70-79 Jahren stets einen höheren Anteil aufweist. Folglich sind Patienten der Gruppe von 1999-2004 älter als die Patienten der Gruppe aus den Jahren 1992/1993.

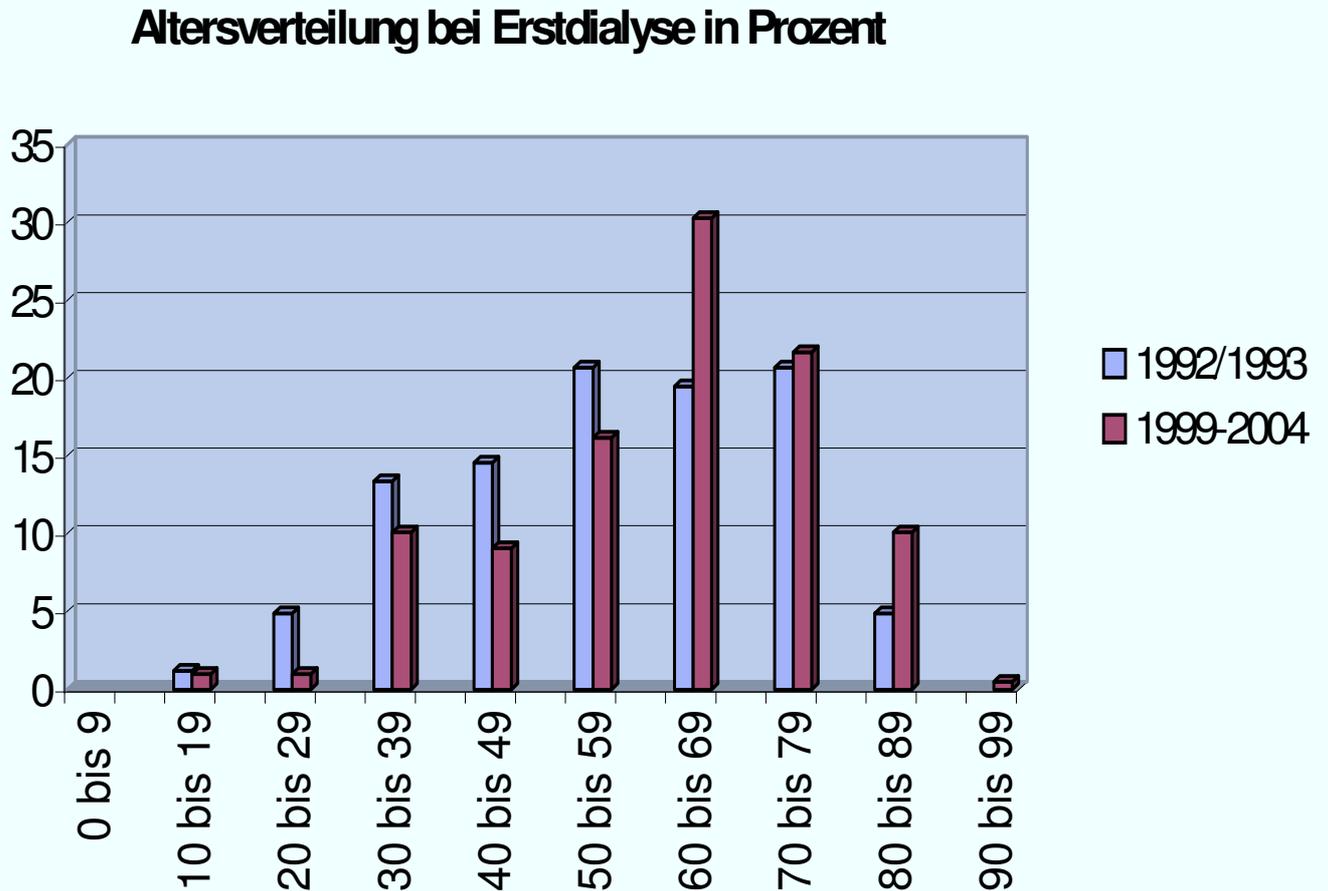
Dieses Ergebnis zeigt sich ebenfalls in einer einfacher angelegten Gegenüberstellung: fasst man nämlich die Altersklassen von 0-49 Jahren zusammen, liegt der prozentuale Patientenanteil der Gruppe von 1992/1993 bei 32,9%, der der Gruppe von 1999-2004 nur bei 20,2%. Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich auch, wenn man die Altersklassen von 0-59 Jahren gemeinsam betrachtet: hier ergeben sich 54,8% bei der Patientengruppe von 1992/1993 und 37,4% bei der Patientengruppe von 1999-2004. Erst bei der Altersgruppe von 60-99 Jahren übersteigt der Prozentwert der Gruppe von 1999-2004 mit 62,6% den der Gruppe von 1992/1993 um 45,2%. Eine noch größere relative Differenz weist die Altersklasse von 80-99 Jahren auf: der prozen-

tuale Patientenanteil von 1999-2004 ist mit 10,6% mehr als doppelt so groß als der Anteil von 1992/1993, der lediglich 4,9% beträgt.

Zusammenfassend ergibt sich, dass im Zeitraum von 1999-2004 die Anzahl der Erstdialysepatienten, die jünger als 60 Jahre waren, im Vergleich zum Zeitraum von 1992/1993 gesunken ist. Die Anzahl der Patienten über 60 Jahre steigt im Zeitraum von 1999-2004 verglichen mit 1992/93 deutlich an.

Abb. 3: Altersverteilung bei Erstdialyse

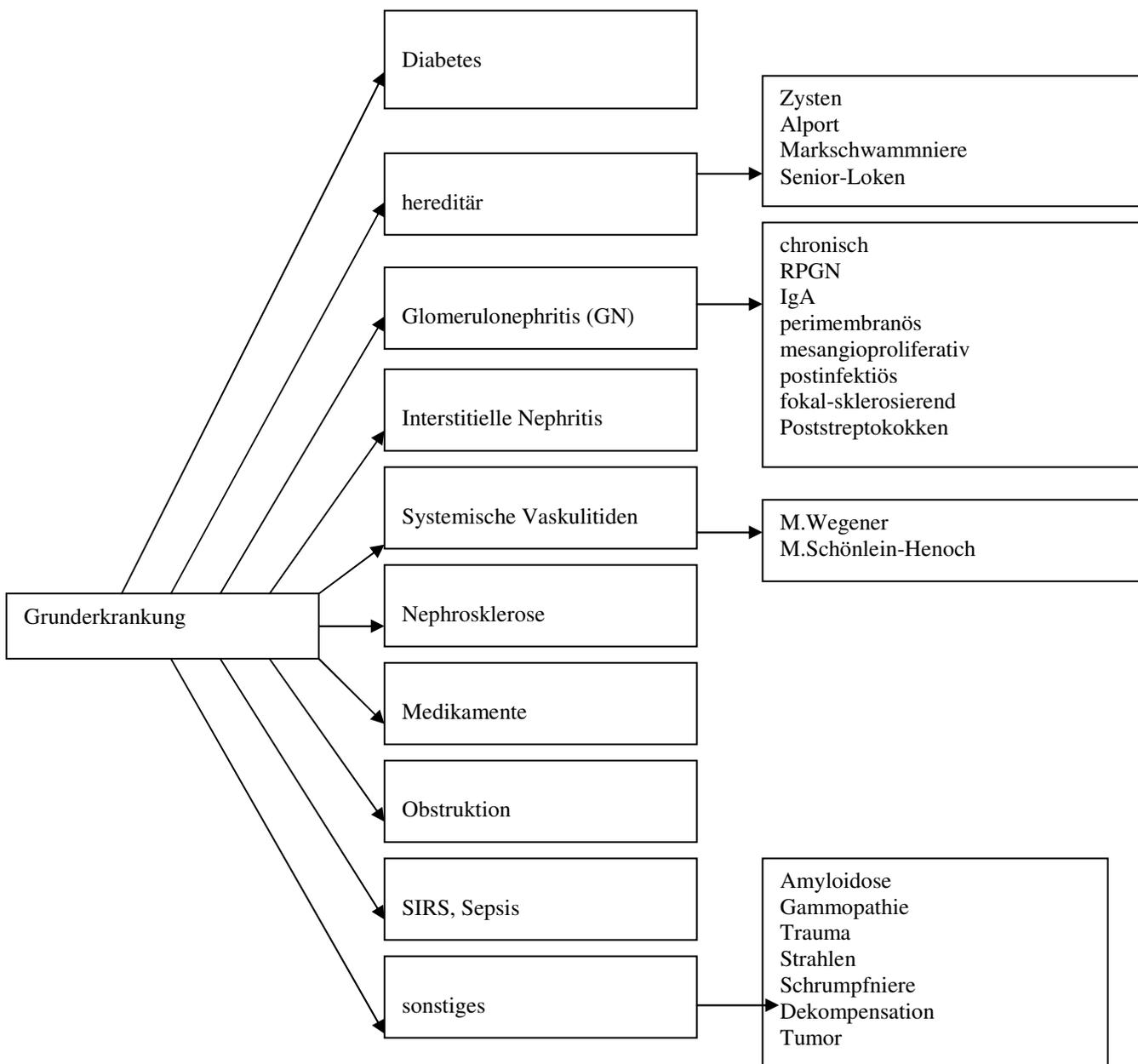
deutliche Zunahme des Anteils an älteren Patienten in der Gruppe 1999-2004
zugunsten einer Abnahme der jüngeren Jahrgänge



4.3.2 Grunderkrankung

Hierzu wurde eine Abbildung und eine Tabelle entwickelt: Abbildung 4 fasst alle bei den 276 Patienten („Testpersonen“) der Gruppen 1992/1993 und 1999-2004 ermittelten Ursachen des chronischen Nierenversagens zusammen. In Tabelle 3 sind die prozentualen Häufigkeiten der in Abbildung 4 aufgestellten Ursachen des terminalen Nierenversagens beider Testgruppen gesondert zu sehen. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es sich bei der Gruppe 1992/1993 um 82 Testpersonen, in Gruppe 1999-2004 um 194 Testpersonen handelt. Die Patienten, deren Grunderkrankung nicht zu ermitteln war, wurden nicht in die Auswertungen einbezogen.

Abb. 4: Grunderkrankungen der untersuchten Dialysepatienten



Tab. 3: Grunderkrankungen

	1992/1993 N (%)	1999-2004 N (%)	Differenz (absolut)	Differenz (relativ)
GN	28 (34,1%)	40 (20,6%)	-13,5%	-40,5%
Nephrosklerose	7 (8,5%)	31 (16,0%)	+7,5%	+88,2%
Diabetes	19 (23,2%)	51 (26,3%)	+3,1%	+13,4%
Hereditär	7 (8,5%)	17 (8,8%)	+0,5%	+3,5%
SIRS, Sepsis	1 (1,2%)	9 (4,6%)	+3,5%	+283,0%
Medikamente	7 (8,5%)	11 (5,7%)	-2,8%	-33,0%
Obstruktion	3 (3,7%)	9 (4,6%)	+0,9%	+24,3%
Interst.Nephritis	1 (1,2%)	5 (2,6%)	+1,4%	+117,0%
Systemische Vasku- litiden	4 (4,9%)	5 (2,6%)	-2,3%	-47,0%
sonstiges	5 (6,1%)	16 (8,2%)	+2,1%	+34,4%

Die Verteilung in Tabelle 3 lässt deutliche Veränderungen in der Besetzung der drei häufigsten Ursachen des chronischen Nierenversagens bei den zwei Testgruppen erkennen:

1. An erster Stelle der Ursachen standen 1992/1993 die diversen Glomerulonephritiden (bei 28 von 82 Patienten). Im Zeitraum von 1999-2004 war Diabetes mellitus (Typ II) die Hauptursache der Dialysepflichtigkeit (51 von 194 Patienten).
2. Als zweithäufigste Erkrankung führte 1992/1993 Diabetes zur Dialyse, 1999-2004 hingegen Glomerulonephritis.

Es lässt sich erkennen, dass ein Diabetes mellitus und dessen Komplikationen (Spätsyndrome; diabetische Nephropathie) im Testzeitraum von 1999-2004 die Glomerulonephritis als früher häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens verdrängt hat.

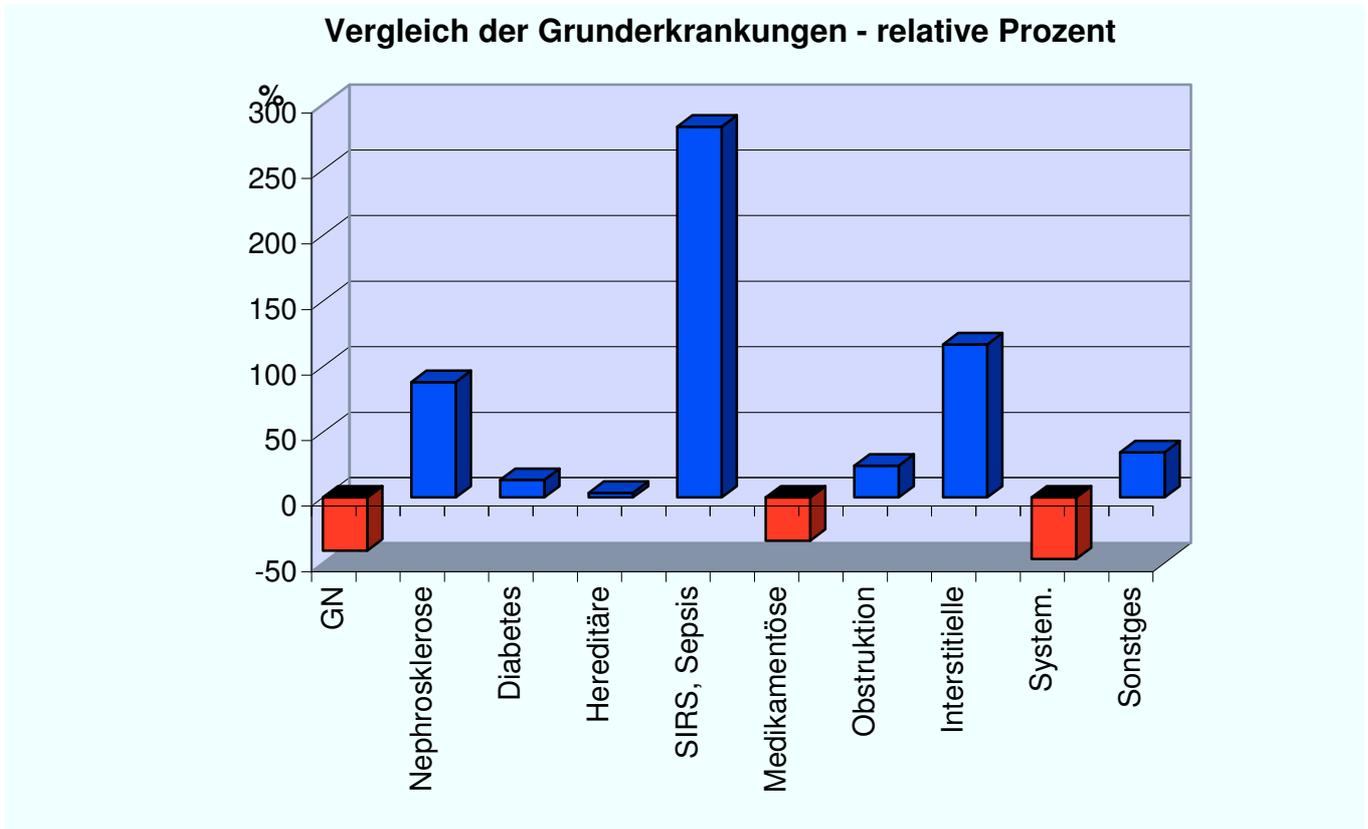
3. Als dritthäufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie zeigten sich bei den Patienten der Gruppe 1992/1993 hereditäre Erkrankungen, medikamentöse Therapie und Nephrosklerose mit jeweils 8,5%. Bei der Testgruppe 1999-2004 war Nephrosklerose bei 16% der Patienten der Grund für den Beginn einer Dialysetherapie, was fast einer Verdoppelung entspricht. Es lässt sich damit erkennen, dass Nephrosklerose als Ursache für chronisches dialysepflichtiges Nierenversagen zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.

Zusätzlich zeigt sich eine weitere interessante Entwicklung: Die inflammatorischen Krankheitsbilder, SIRS und Sepsis, unterlagen prozentual der größten Veränderung: sie haben sich in den knapp zehn Jahren des Betrachtungszeitraums als Ursache eines bleibenden dialysepflichtigen Nierenversagens annähernd verdreifacht.

Die Pharmakotoxizität hingegen weist als Ursache der Niereninsuffizienz eine rückläufige Tendenz auf, d. h. der Anteil der betroffenen Patienten nimmt hier um ein Drittel ab.

Das Auftreten der interstitiellen Nephritis (interstitielle Nephropathie) hat sich im Betrachtungszeitraum im Patientengut verdoppelt. Wie zu erwarten, sind die hereditären Ursachen eines terminalen Nierenversagens über die Jahre in unserem Patientengut in etwa gleich geblieben mit 8,5% (1992/93) vs. 8,8% (1999-2004).

Abb.5: Vergleich der Grunderkrankungen



4.3.3 Komorbiditäten

Im folgenden Kapitel soll näher auf die Komorbiditäten beider Patientengruppen im Vergleich eingegangen werden. Für diese Gegenüberstellung wurden alle Krankenakten der betreffenden Patienten auf periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Apoplex, Kunstgefäßshunts, Kachexie, Adipositas, Amputationen, Gefäßoperationen, sonstige Operationen, Karzinome, arterielle Hypertonie und Infektionen untersucht. Aus den Befunddaten wurde die Tabelle 4 zusammengestellt, die die prozentuale Verteilung der oben erwähnten Zusatzerkrankungen bei den beiden Patientengruppen zeigt.

Tab. 4: Komorbiditäten

	1992/1993	1999-2004	Differenz (absolut)	Differenz (relativ)
PAVK	4,5%	18,1%	+13,6%	+24,8%
Diabetes mellitus	25,3%	33,8%	+8,5%	+33,6%
KHK	33,7%	32,8%	-0,9%	-2,7%
Myokardinfarkt	21,7%	15,5%	-6,2%	-28,6%
Apoplex	6,0%	16,6%	+10,6%	+176,7%
Kunstgefäßshunt	9,6%	13,3%	+3,7%	+38,5%
BMI: Kachexie	24,2%	27,4%	+3,2%	+13,2%
Adipositas	33,9%	27,4%	-6,5%	-19,2%
Amputationen	9,9%	19,4%	+9,5%	+96,0%
Gefäß-Operation	15,7%	24,4%	+8,7%	+55,4%
Sonstige Operation	53,0%	60,8%	+7,8%	+14,7%
Karzinome	14,5%	17,3%	+2,8%	+19,3%
Arterielle Hypertonie	60,2%	70,3%	+10,1%	+16,8%

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen, liegt der prozentuale Anteil der Typ II Diabetiker der Patientengruppe 1992/1993 bei 25,3%; in der Patientengruppe 1999-2004 bei 33,8%, was einer deutlichen Steigerung von 33,6% entspricht.

Ebenfalls gestiegen ist der prozentuale Anteil von Kachexieerkrankungen, sowie der Anteil der Gefäß- und Kreislaufkrankungen: Die Schlaganfallserkrankungen verzeichnen eine erhebliche Steigerung um 176,7% (von 6,0% auf 16,6%), die Amputationen um 96,0% (von 9,9% auf 19,4%), die pAVK um 24,8% (von 14,5% auf 18,1%), die Kunstgefäßshunts um 38,5% (von 9,6% auf 13,3%) und die Krankheitsgruppe arterielle Hypertonie um 16,8% (von 60,2% auf 70,3%). Bei der zusammenfassenden Betrachtung sonstiger Operationen lag ein relatives Anteilsplus von 14,7% (von 53,0% auf 60,8%) vor.

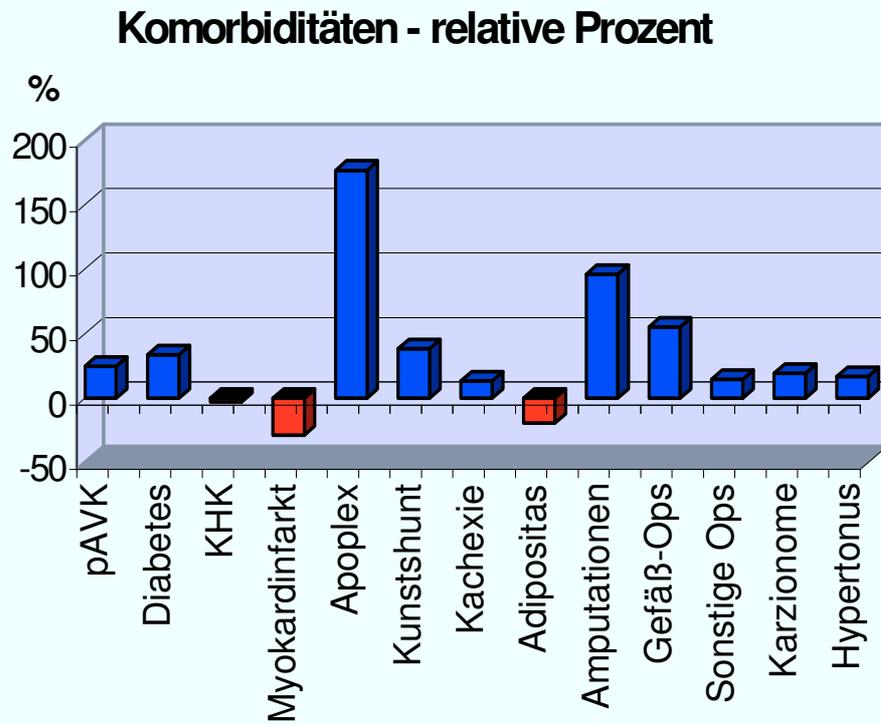
Eine weitere Krankheitsgruppe, die bei dieser Untersuchung eine Zunahme über den Beobachtungszeitraum verzeichnete, waren Karzinome: bei der Patientengruppe 1992/1993 lag die prozentuale (relative) Zunahme bei 14,5%, bei der Patientengruppe 1999-2004 belief sich dieser Wert auf 17,3%, dies kommt einer Steigerung von 19,3% gleich.

Bei einer einzigen der oben angeführten Komorbiditäten ließ sich zwischen den beiden Untersuchungszeiträumen eine relative Stabilität, d.h. eine konstante Prävalenz feststellen. Hierbei handelte es sich um die koronare Herzerkrankung, die bei der Patientengruppe 1992/1993 mit einer Häufigkeit von 33,7%, und bei der Patientengruppe 1999-2004 mit 32,8% vorkamen.

Bei den Myokardinfarkten lässt sich ein prozentualer Rückgang von -28,6% belegen: im Untersuchungszeitraum 1992/1993 sind Herzinfarkte bei 21,7% der Patienten, im Vergleichszeitraum 1999-2004 lediglich bei 15,5% vorgekommen.

Aus dem Vergleich der Komorbiditäten beider Untersuchungsgruppen lässt sich abschließend feststellen, dass die Inzidenz bei nahezu allen Krankheiten im Untersuchungszeitraum 1999-2004 gegenüber 1992/93 zunimmt. Ausgenommen hierbei sind lediglich die koronaren Herzerkrankungen und Myokardinfarkte.

Abb. 6: Vergleich begleitender Komorbiditäten der untersuchten Dialysepatienten



4.4 Vergleich zwischen lebenden und verstorbenen Patienten des Kollektivs im Beobachtungszeitraum 1999-2004

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die verschiedenen Komorbiditäten der Patienten auf das Überleben an der Dialyse auswirken. Dazu wird zuerst ein Bezug zum Krankheitsbild des Diabetes mellitus und zum BMI hergestellt. Anschließend wird auf Erkrankungen eingegangen, die Einblick in den Gefäßstatus der Patienten geben; zuletzt wird die Rolle der Höhe und der Schwankung des CRP im Serum bei der Dialysebehandlung besprochen.

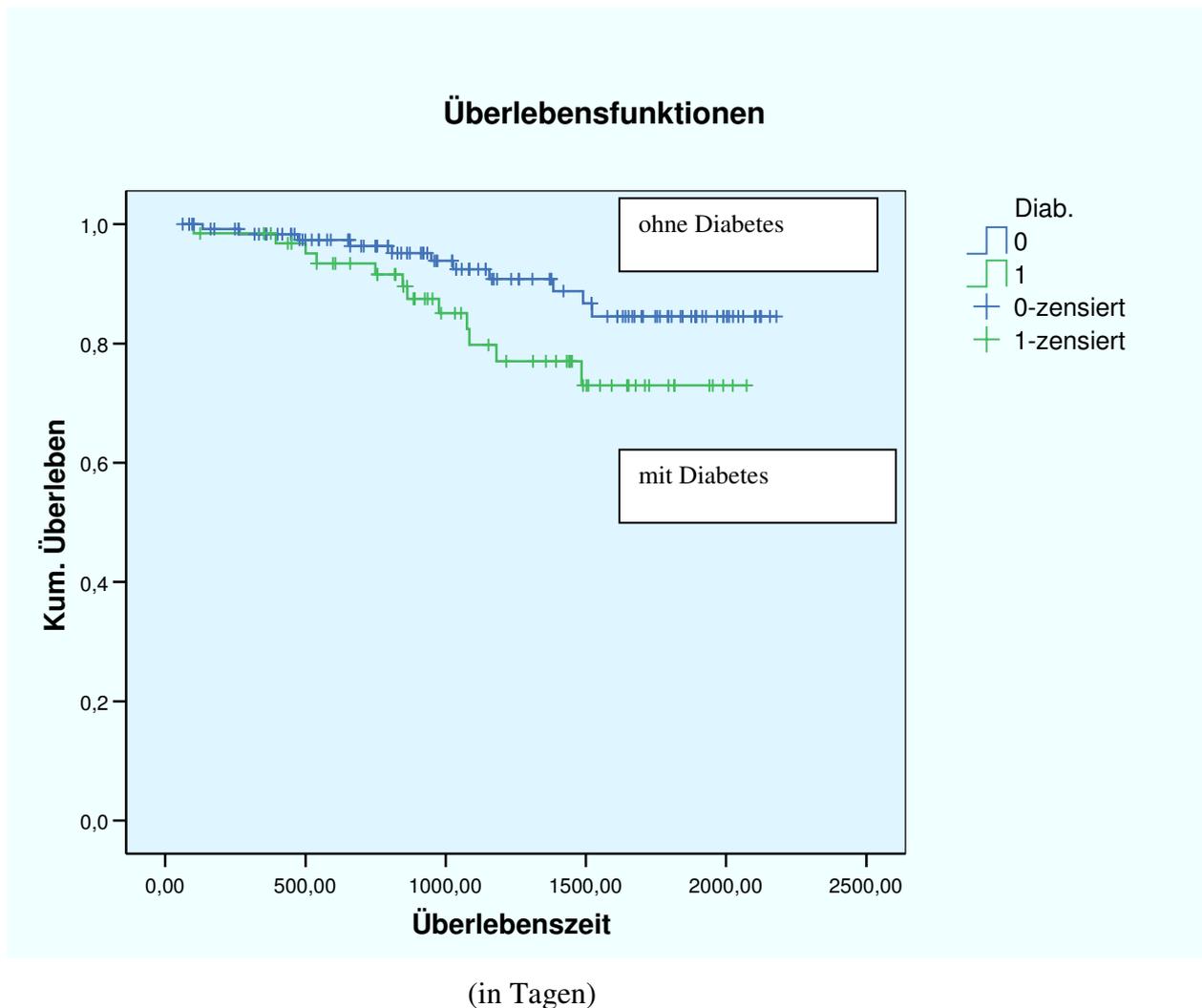
4.4.1 Vergleich der Komorbiditäten mittels Überlebenskurven (nach Kaplan-Meier)

4.4.1.1 Diabetes und Überleben

Von den 126 Patienten ohne Diabetes mellitus sind 11 verstorben, von den Diabetikern 12 von 64. Dies bedeutet, dass sich bei den Diabetikern doppelt so viele Todesfälle ereigneten als bei der nicht mit Diabetes erkrankten Vergleichsgruppe. Bei der Berechnung des Signifikanzniveaus erhält man eine Signifikanz von $p : 0,07$ nach dem Chi-Quadrat (Log Rank Mantel Cox). Grafisch läßt sich aus der Überlebenskurve (Abb. 7) ersehen, dass zu Beginn der Dialyse der Unterschied in Bezug auf die Überlebensrate in den Gruppen vergleichsmäßig gering ist: so verlaufen bis zum 500. Tag der Dialyse die Kurven annähernd gleich. Es entsteht erst im Laufe der Zeit eine deutlich schlechtere Entwicklung der Patienten mit Diabetes mellitus ($p : 0,07$; Log Rank Mantel-Cox-Test).

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve Diabetes und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von Dialysepatienten mit Diabetes mellitus Typ II (untere Kurve) im Vergleich zu nicht-diabetischen Dialysepatienten (obere Kurve) nach Kaplan-Meier grenzwertig signifikant erhöhte Mortalität bei diabetischen Patienten (p : 0,07)



4.4.1.2 BMI und Überleben

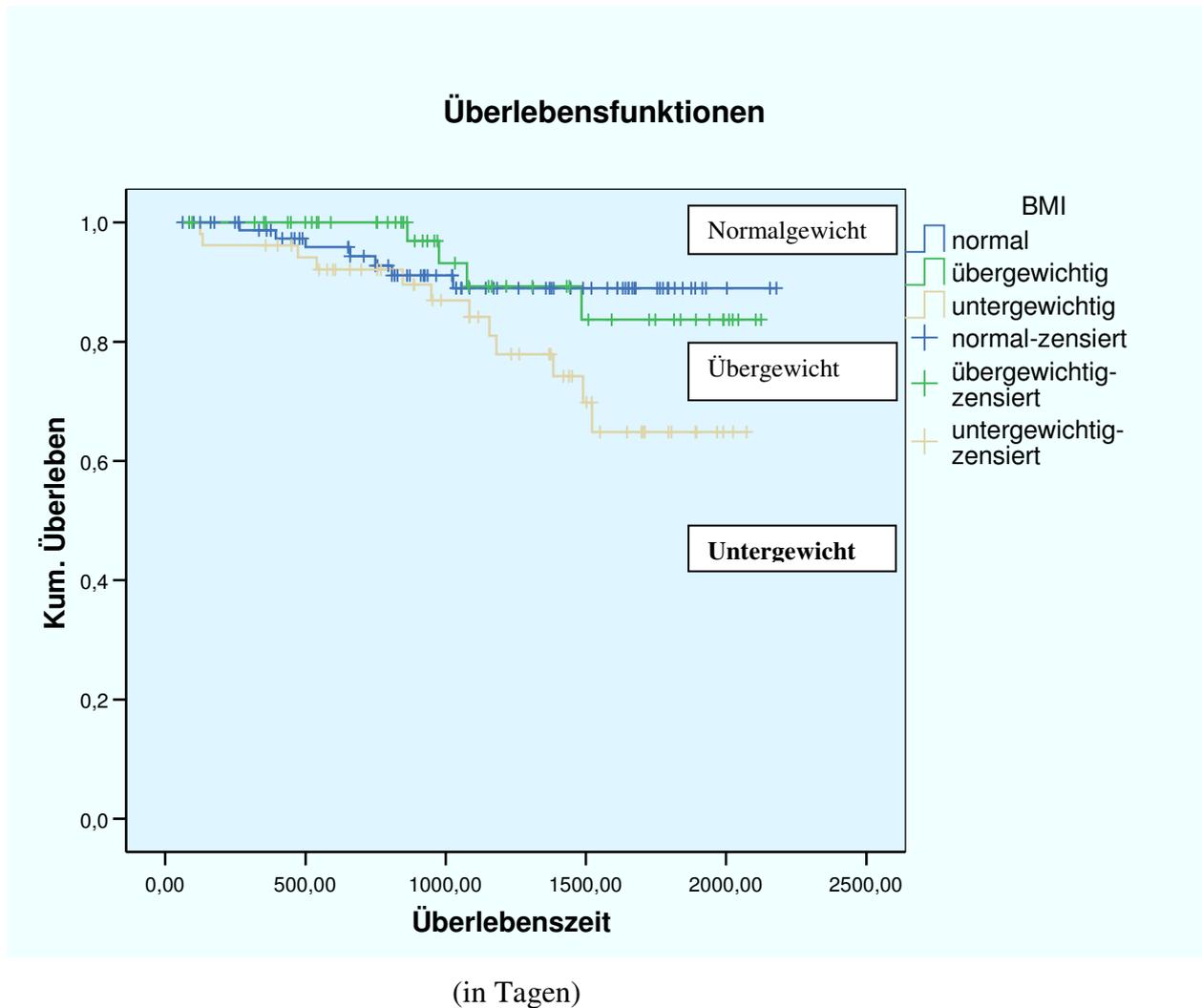
Als weiterer Faktor bezüglich des Überlebens wird der BMI ausgewertet. Die Einteilung wird in „normalgewichtig“, „übergewichtig“ und „untergewichtig“ vorgenommen. In der Gruppe der Normalgewichtigen (BMI) sterben 7 von 85 im Verlauf der Betrachtung, bei den Untergewichtigen (BMI) sind es 12 von 52 und bei den Übergewichtigen (BMI) 4 von 51. Daraus lässt sich errechnen, dass Patienten mit normalem oder erhöhtem Gewicht in 91,8% bzw. 92,2% der Fälle bis zum Betrachtungsendpunkt leben, die Untergewichtigen allerdings nur zu 76,9%. Um die Aussagekraft dieser Zahlen darzustellen, eignet sich auch hier insbesondere die Überlebenskurve (Abb. 8). Deutlich sichtbar ist, dass nur die Kurve der Untergewichtigen von Beginn an stark abfällt und fast immer unterhalb der beiden anderen Kurven liegt. Außerdem ist erkennbar, dass zu Beginn der Dialyse ein Übergewicht in Bezug auf das Überleben an der Dialyse sogar von Vorteil ist gegenüber den Gegebenheiten bei normalgewichtigen Dialysepatienten. Insgesamt erhält man in dieser Gegenüberstellung eine Signifikanz von $p : 0,07$ (Log Rank Mantel Cox). Dieser Wert besagt, dass sich die drei Kurven tendenziell unterscheiden. Das Maß der Beziehung der einzelnen Kurven zueinander gibt der Log Rank Mantel Cox wie folgt an: Die Überlebenskurve für Patienten mit normalem BMI im Vergleich zu Untergewicht zeigt ein Signifikanzniveau von $p : 0,046$. Normalgewicht und Übergewicht lassen sich nicht signifikant trennen ($p : 0,88$). Beim Vergleich zwischen Unter- und Übergewicht lässt sich eine Tendenz erkennen ($p : 0,08$).

Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve Körpergewicht (als BMI) und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von untergewichtigen, normalgewichtigen und übergewichtigen HD-Patienten nach Kaplan-Meier

Signifikant erhöhte Todesrate beim Vergleich Normal- vs. Untergewicht ($p: 0,046$), erhöhter BMI ist von Vorteil; Tendenz beim Vergleich Unter- vs. Übergewicht ($p: 0,08$);

keine Überlebenszeitunterschiede zwischen Normal- und Übergewichtigen ($p: 0,88$)



Die nächsten Auswertungen wenden sich der Frage nach dem Gefäßstatus der Dialysepatienten zu.

4.4.1.3 Periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) und Überleben

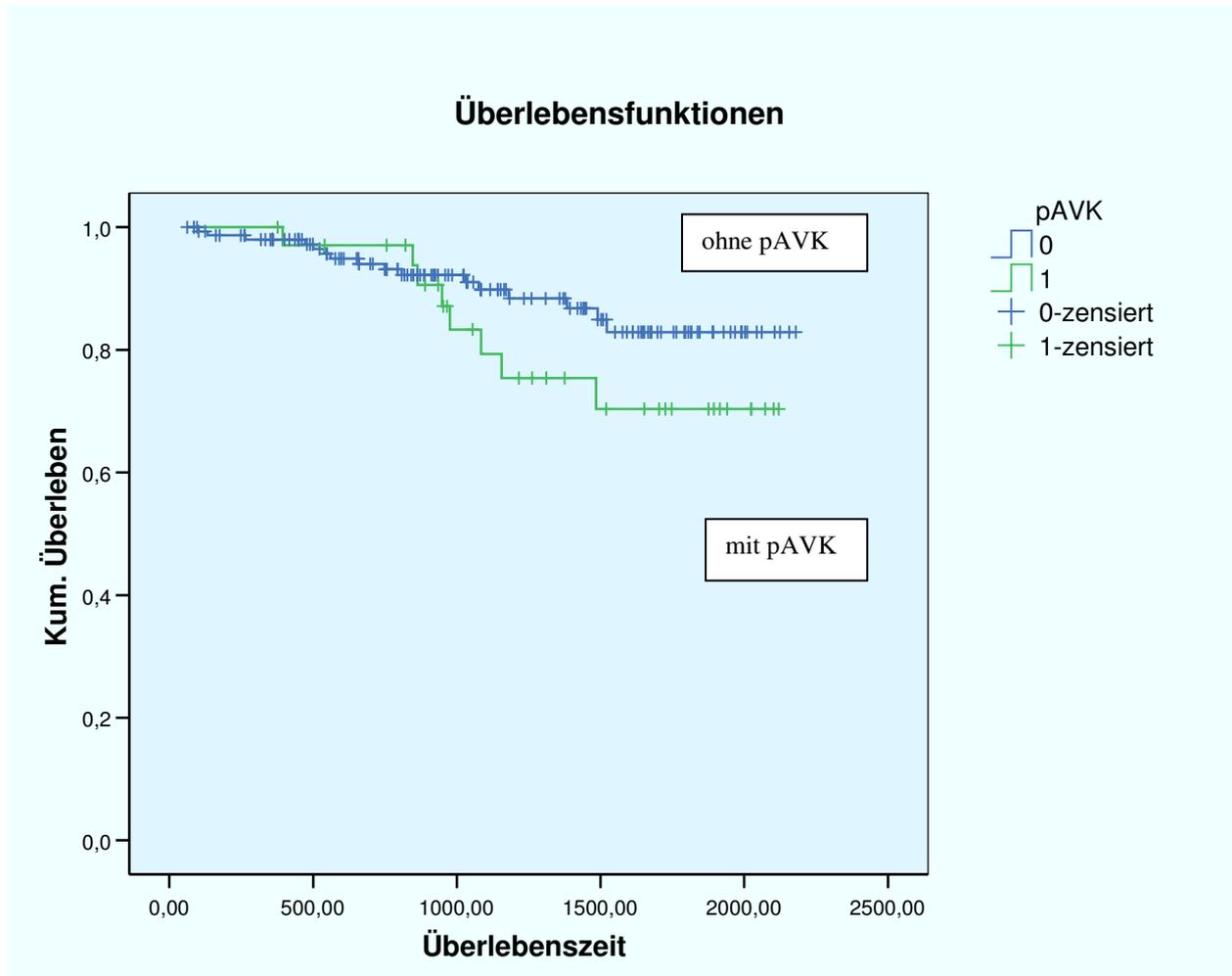
Bei Betrachtung der pAVK zeigt sich folgender Unterschied bei den beiden Vergleichsgruppen:

Ohne pAVK sterben 10,3% der Patienten im Verlauf, mit pAVK sind dies 22,1%, was das Auseinanderschneiden der zwei Kurven in unten stehender Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 9) widerspiegelt. Hier ist zu erkennen, dass sich die Todesrate verdoppelt, wenn ein Patient dialysiert wird und zusätzlich eine pAVK aufweist. In dieser Analyse liegt die Signifikanz bei $p : 0,18$.

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve pAVK und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von HD-Patienten mit und ohne pAVK

Signifikanz bei $p : 0,18$ im Log Rank Mantel Cox



(in Tagen)

4.4.1.4 Koronare Herzkrankheit (KHK) und Überleben

Als weiteren möglichen Mortalitätsindikator einer Gefäßschädigung betrachteten wir die Koronarien (Abb. 10). Hier ist auffällig, dass von 128 Patienten ohne KHK nur 9 verstorben sind, während bei der Vergleichsgruppe mit KHK von nur 62 Patienten 14 verstorben sind. Die Patienten ohne KHK haben also ein um ca. 16% geringeres Risiko, während der Dialysebehandlung zu versterben.

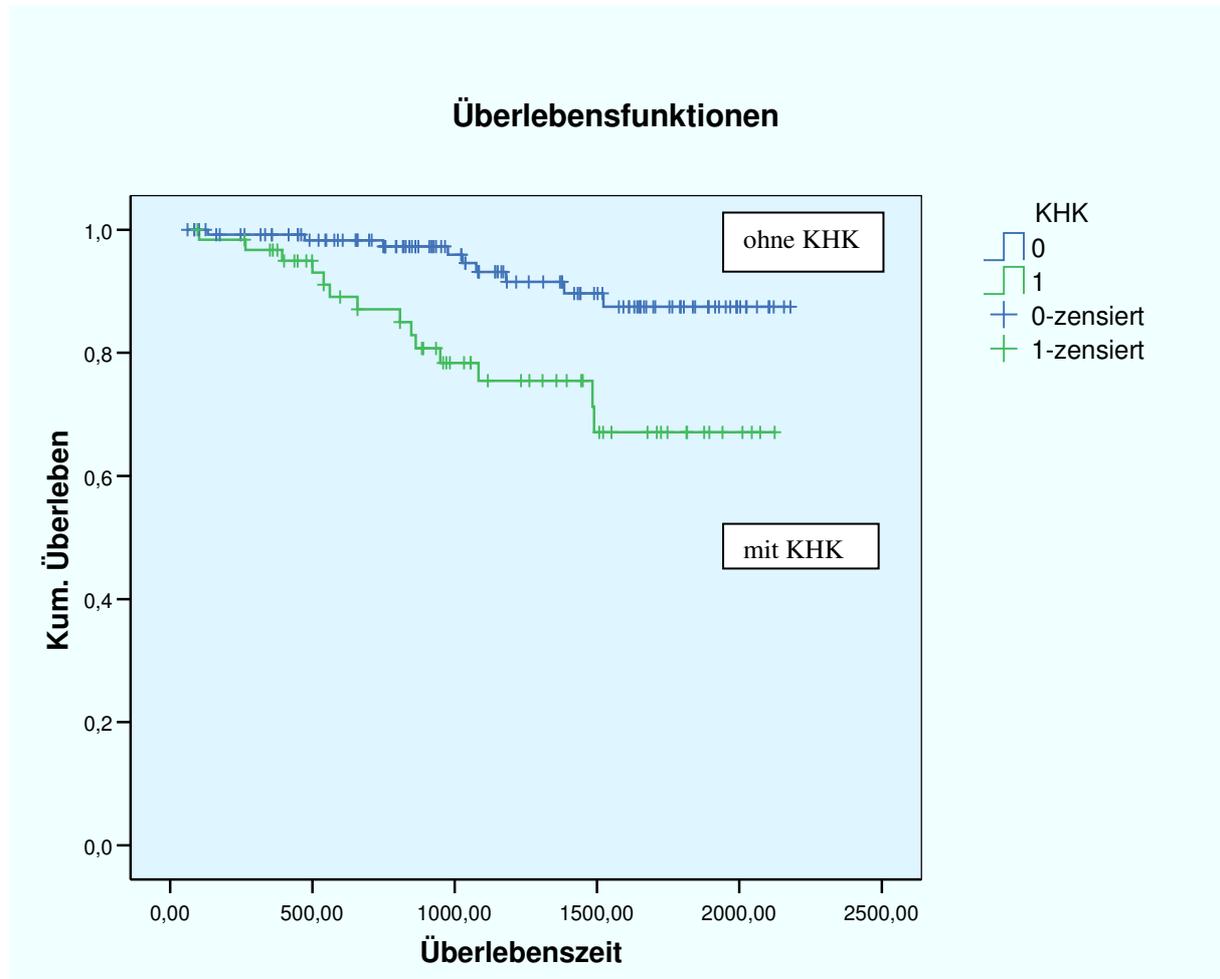
Dies entspricht einem Log Rank Mantel-Cox von $p : 0,002$ Signifikanz.

Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve : Koronare Herzkrankheit (KHK) und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von HD-Patienten mit koronarer Herzkrankung (untere Kurve) im Vergleich zu herzgesunden Dialysepatienten (obere Kurve)

nach Kaplan-Meier; signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit KHK

Signifikanz bei $p : 0,002$

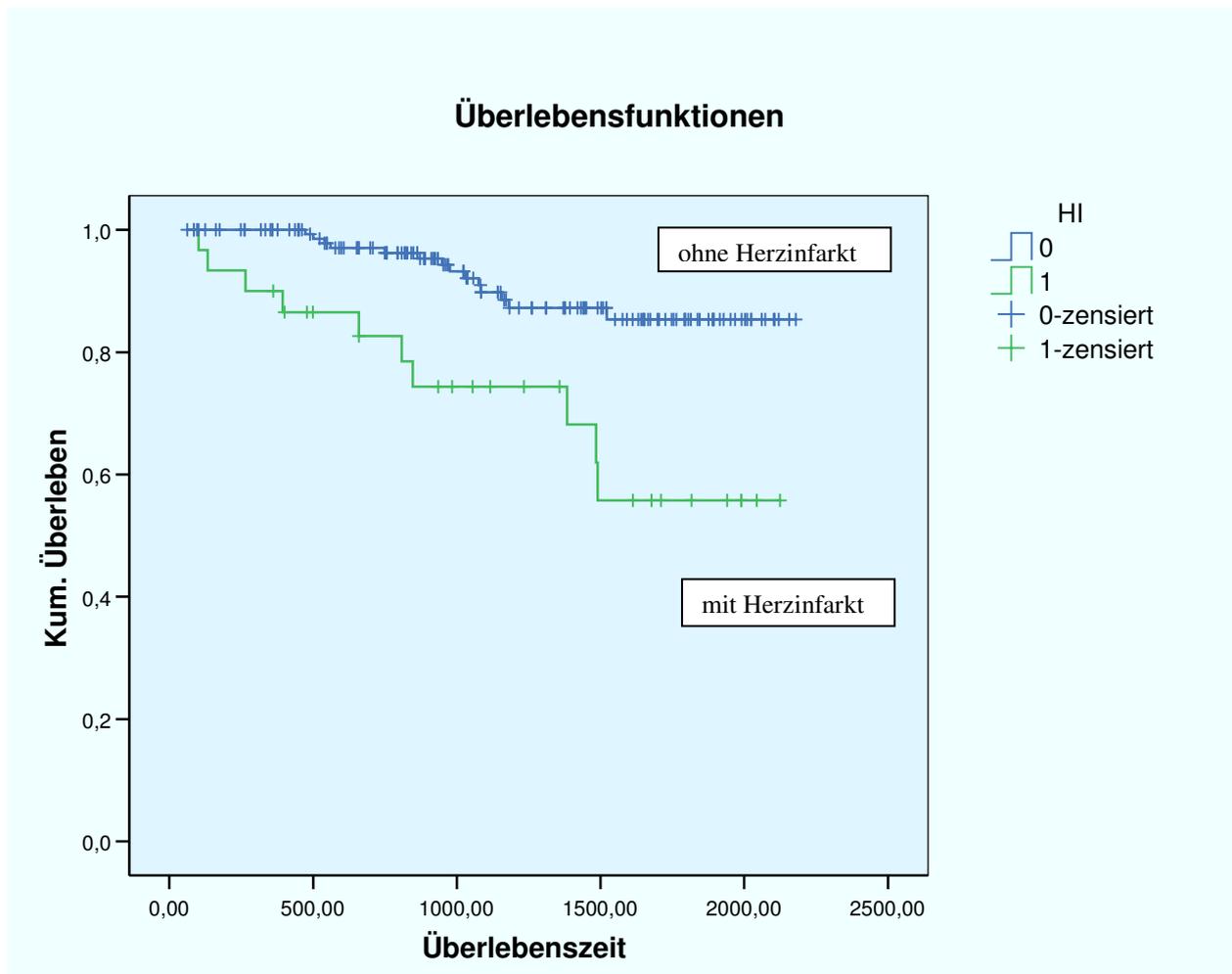


4.4.1.5 Herzinfarkt und Überleben

Die Datenlage bezüglich eines abgelaufenen Herzinfarkts zeigen eine ähnliche Tendenz wie im vorhergehenden Kapitel. Ein Drittel der Patienten mit Myokardinfarkt sind im Laufe unserer Erhebung verstorben (Abb. 11), bei Dialysepatienten ohne Herzinfarkt liegt dieser Anteil nicht einmal bei 10%. Dies ergibt einen Log Rank Mantel Cox von $p < 0,001$.

Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve : Herzinfarkt und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von Patienten mit Myokardinfarkt (untere Kurve) im Vergleich zu Patienten ohne Herzinfarktereignis (obere Kurve) nach Kaplan Meier
Signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt ($p < 0,001$)



(in Tagen)

4.4.1.6 CRP Serumkonzentration und Überleben

Die Konzentrationen des CRP im Serum wurden eingeteilt in normal (0,5 mg/dl), leicht erhöht (0,5 bis 1,5 mg/dl) und stark erhöht (größer 1,5 mg/dl). Es zeigt sich, dass zwischen normalem und leicht erhöhtem CRP der Unterschied im Überleben nicht so stark ausgeprägt ist wie im Vergleich mit stark erhöhtem CRP (Abb. 12). Das Signifikanzniveau für die Feststellung, dass in den drei Kurven ein Unterschied besteht, liegt bei $p : 0,048$.

Vergleicht man im Log Rank (Mantel-Cox) die einzelnen Kurven miteinander, so ergibt sich Folgendes:

Eine normale Serum-CRP Konzentration zeigt gegenüber einem leicht erhöhten CRP keinen signifikanten Unterschied ($p : 0,63$). Ist dagegen das Serum-CRP nach obiger Definition stark erhöht (mehr als im Sinne einer Mikroinflammation), so ergibt sich eine Beziehung zur Sterblichkeit mit einer Signifikanz von $p : 0,064$ (in der Kaplan-Meier Darstellung). Stellt man leicht erhöhten CRP-Serumkonzentrationen solche stark erhöhter Werte gegenüber, so ergibt sich eine Signifikanz von $p : 0,36$.

Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve: Höhe des Serum-CRP und Überleben

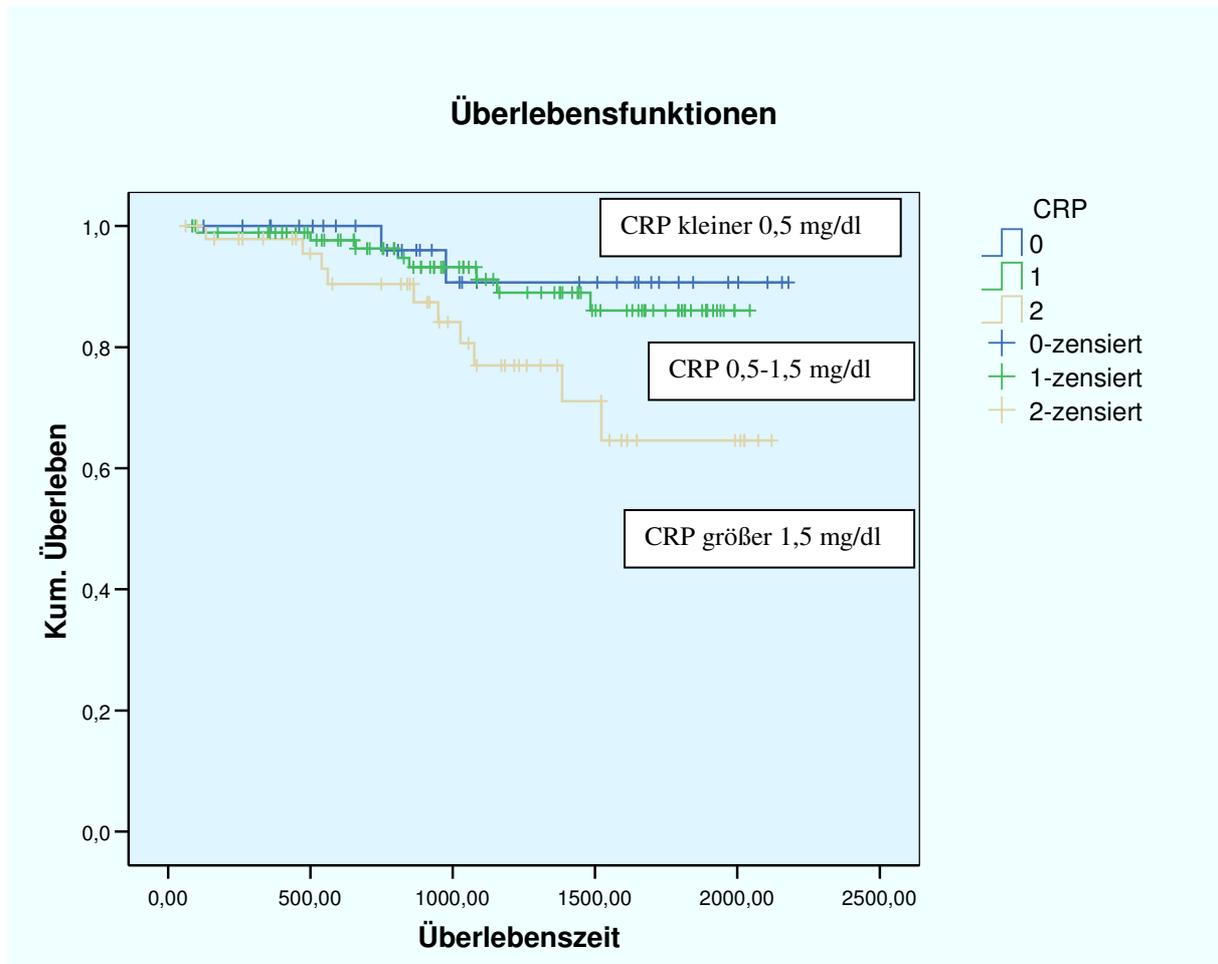
Darstellung der Überlebensrate von HD-Patienten mit CRP < 0,5 mg/dl

CRP 0,5-1,5 mg/dl, und CRP > 1,5 mg/dl nach Kaplan Meier

Signifikanz normal vs. leicht erhöht $p : 0,630$

normal vs. stark erhöht $p : 0,064$

leicht vs. stark erhöht $p : 0,360$

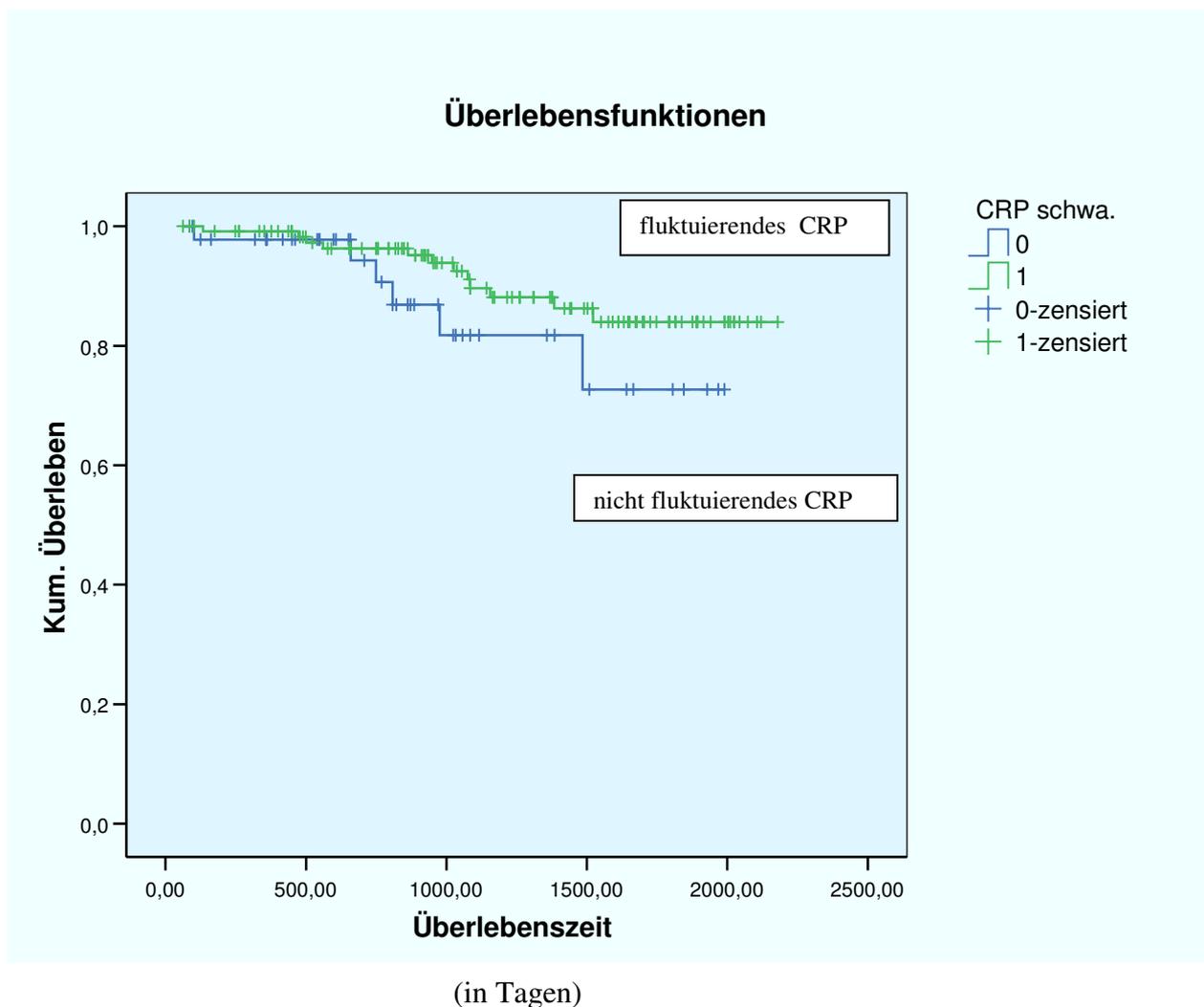


Wichtig in Bezug auf die absoluten Serum CRP-Werte ist deren Auf und Ab im Verlauf der Untersuchungen. Als Schwankung des CRP werden Unterschiede in der Konzentration von mehr als 1,0 mg/dl bezeichnet.

Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve: Fluktuationen des Serum-CRP und Überleben

Darstellung der Überlebensrate von HD-Patienten mit fluktuierendem CRP (obere Kurve) im Vergleich zu Patienten mit nicht fluktuierendem CRP (unten)

Signifikanzniveau $p : 0,17$



4.4.2 HLA-DR-Expression zirkulierender Blutmonozyten

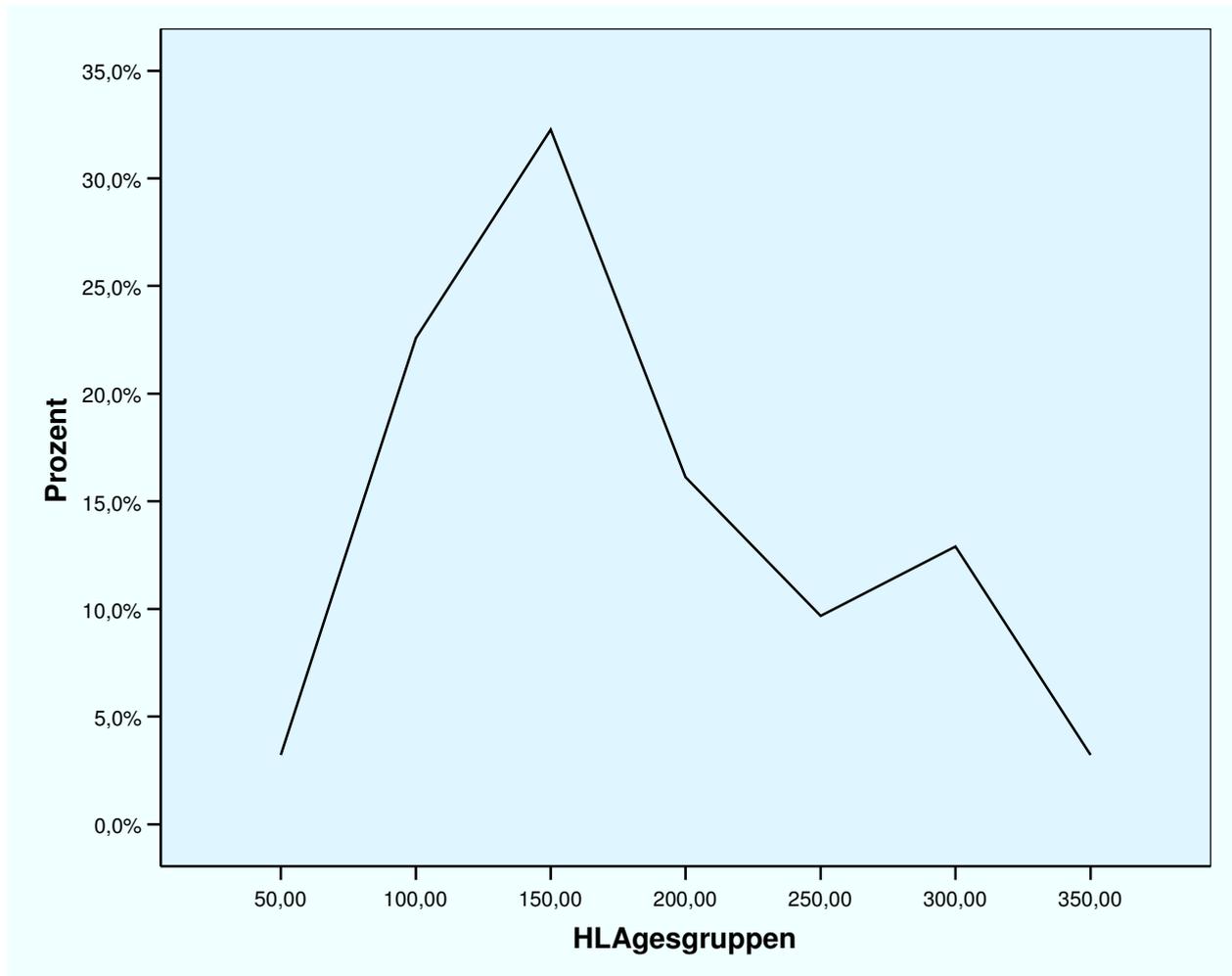
Im Rahmen dieser Arbeit ist eine Datenerhebung entstanden, in der die monozytären HLA-DR Expressionen aufgeführt sind. Durchflusszytometrische HLA-DR Analysen lagen schon aus früheren Untersuchungen vor (n : 31), auf die zum Teil zurückgegriffen wurde.

Es zeigt sich folgendes Ergebnis: Die HLA-DR Expression erfolgte für alle CD14 positiven Monozyten, sowie für die drei von uns zuvor beschriebenen Monozyten Subpopulationen: in HLA-DR1, HLA-DR2 und HLA-DR3. Dies entspricht den HLA-DR-Expressionen auf den Monozyten Subpopulationen CD14++ (DR1) , CD14+/16+(DR2) und CD14+/16++ (DR3), wobei die Subsets CD14++CD16+ und CD14+CD16++ proinflammatorischen, d.h. aktivierten, antigenpräsentierenden Leukozyten entsprechen.

4.4.2.1 Gesamt-HLA-DR Expression auf zirkulierenden CD14+ Blutmonozyten

Der geringste in unserer Datenerhebung ermittelte Gesamt-HLA-DR RFC-Wert (relative fluorescence channel, auch als Expression beschrieben) liegt bei 39, der höchste bei 305. Der Mittelwert beträgt 156 RFC und die Standardabweichung 71 RFC. Zur besseren Übersicht werden die einzelnen Expressionswerte in unten stehender Graphik (Abb. 14) folgendermaßen zusammengefasst: Messergebnisse bis 50 RFC werden mit 50 beziffert, Messungen zwischen 50 und 100 RFC mit 100, zwischen 100 und 150 RFC mit 150 usw. In Tabelle 5 im Anhang sind die genauen Messdaten der einzelnen Patienten gesondert ersichtlich.

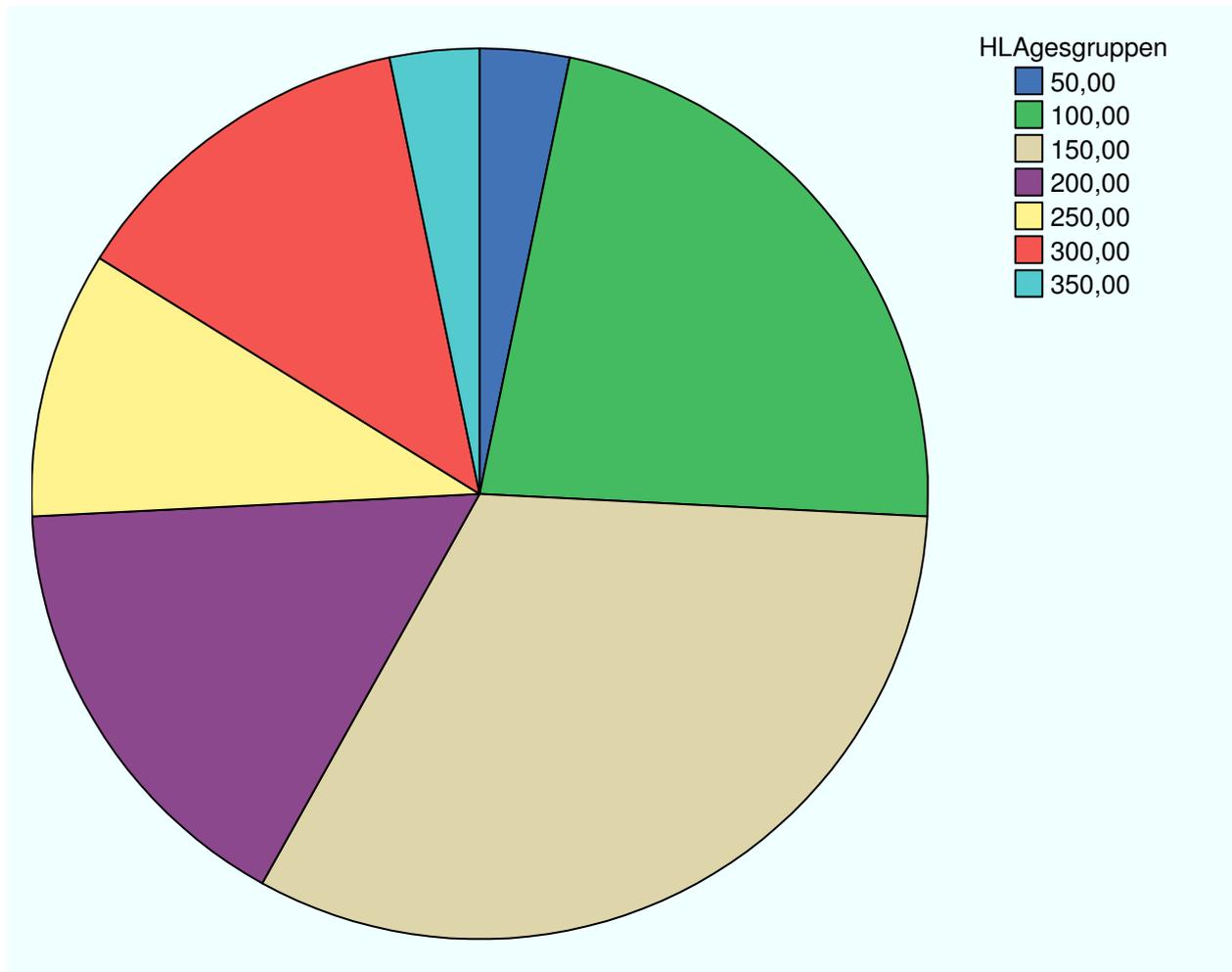
Abb. 14: Gesamt-HLA-DR-Gruppierung (Einzelheiten siehe Text)



Aus obiger Tabelle und der angeführten Graphik lässt sich erkennen, dass bei nur einem Patienten ein RFC Wert unter 50 gemessen wurde. Dies macht einen Prozentsatz von unter 5% aus. Zwischen 50 und 100 RFC ergeben sich 7 Messwerte, wobei zwischen 100 und 150 RFC mit 10 Patienten die größte Häufigkeit an Werten erreicht ist, die sich auf knapp 35% der vorhandenen Messungen beläuft. Nach 150 RCF fällt die Anzahl der Messwerte deutlich ab: 5 werte sind zwischen 150 und 200 RFC verzeichnet, 3 zwischen 200 und 250 RFC, 4 zwischen 250 und 300 RFC bis hin zu einem einzigen RFC Wert größer 300.

Dieses Kreisdiagramm soll die Verteilung noch einmal optisch verdeutlichen:

Abb. 15: Gesamtbetrachtung: HLA-DR-Expression (in RFC) zirkulierender Blutmonozyten von Dialysepatienten



In der Tabelle 6 im Anhang sind die RFC der HLA-DR Expressionen ergänzend zusammengestellt. Um eine Überlebenszeitanalyse durchzuführen, sind diese in kleiner/gleich 200 RFC und größer 200 RFC eingeteilt. Die Anzahl der Messungen kleiner/gleich 200 RFC beläuft sich auf 23, die über 200 RFC auf acht Patienten. Von den 31 untersuchten Patienten waren am Ende des Betrachtungszeitraums (31.12.2004) noch 21 am Leben, zehn sind in der Zwischenzeit verstorben. Es wird ersichtlich, dass von den zehn Verstorbenen neun einen Wert kleiner/gleich 200 RFC haben, ein Patient einen Wert größer 200 RFC. Von den 21 überlebenden Patienten haben 14 einen Meßwert von kleiner/gleich 200 RFC, sieben einen Messwert von größer 200 RFC.

Bei der Gruppe ‚kleiner/gleich 200 HLA-DR RFC‘ ermittelt sich eine Überlebensquote von 60,9%, bei der Gruppe ‚größer 200‘ ein Prozentsatz von 87,5%.

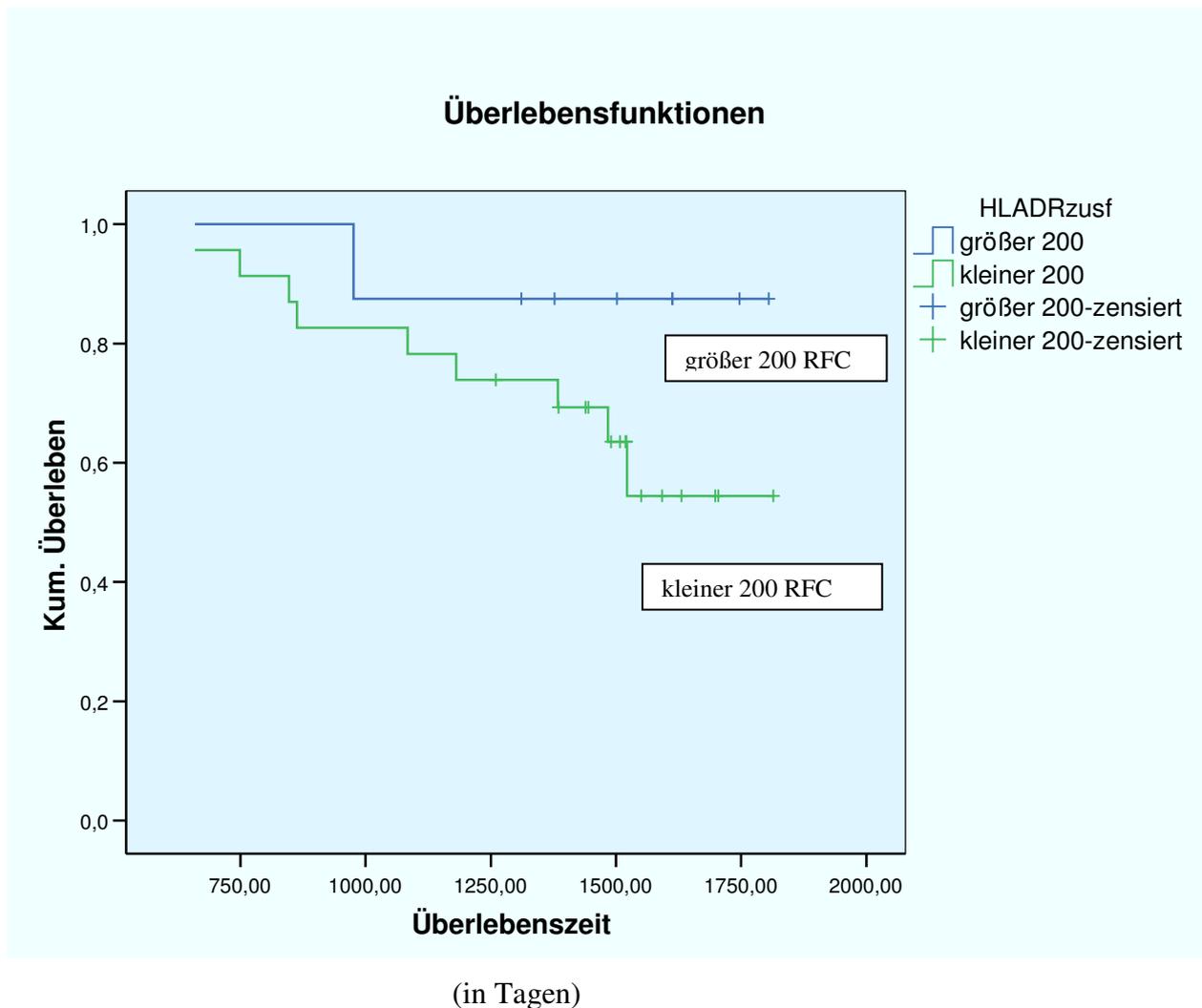
Aus den Fallzahlen ergibt sich die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier (Abb. 16) mit einer Signifikanz von $p : 0,19$, die nach dem Log Rank Mantel Cox berechnet ist.

Bei der Gruppe mit HLA-DR RFC-Werten größer 200 verstirbt lediglich ein Patient, und zwar nach 976 Tagen an der Dialyse. Das ist 317 Tage später als der erste der neun verstorbenen Patienten der Gruppe ‚kleiner/gleich 200‘. Der letzte Verstorbene dieser Gruppe hatte eine Überlebenszeit von 1522 Tagen an der Dialyse.

Da aus der Gruppe RFC ‚größer 200‘ nur ein Patient verstorben ist, läßt sich über eine mögliche Häufung der Todesfälle zu bestimmten Dialysezeiträumen nichts aussagen. Bei der zweiten Patientengruppe mit niedriger monozytärer HLA-DR Expression hingegen lassen sich diesbezüglich folgende Aussagen treffen:

Vier der neun Todesfälle ereignen sich im Anfangsstadium der Dialysebehandlung, nämlich im Zeitraum zwischen dem 659. und dem 863. Tag. Weitere Todesfälle folgen dann in größeren Abständen: am 1084., 1181., 1260., 1384., 1484. und am 1522. Tag. Abschließend lässt sich bei der Gruppe ‚kleiner/gleich 200‘ feststellen, dass 60,9% zum Betrachtungsendpunkt am 31.12.2004 noch leben. Bei der Vergleichsgruppe HLA-DR RFC, größer 200‘ ist der Wert um circa 25% größer. Niedrige HLA-DR Expression auf zirkulierenden Blutmonozyten ist bei Dialysepatienten mit einer tendentiell erhöhten Sterblichkeit verbunden.

Abb. 16: Darstellung der Überlebensrate von Hämodialysepatienten mit niedriger HLA-DR Expression auf zirkulierenden Blutmonozyten (RFC kleiner 200, untere Kurve) im Vergleich zu Patienten mit hohen HLA-DR-Expressionen (RFC größer 200, obere Kurve) dargestellt nach Kaplan-Meier; Signifikanz von $p : 0,19$



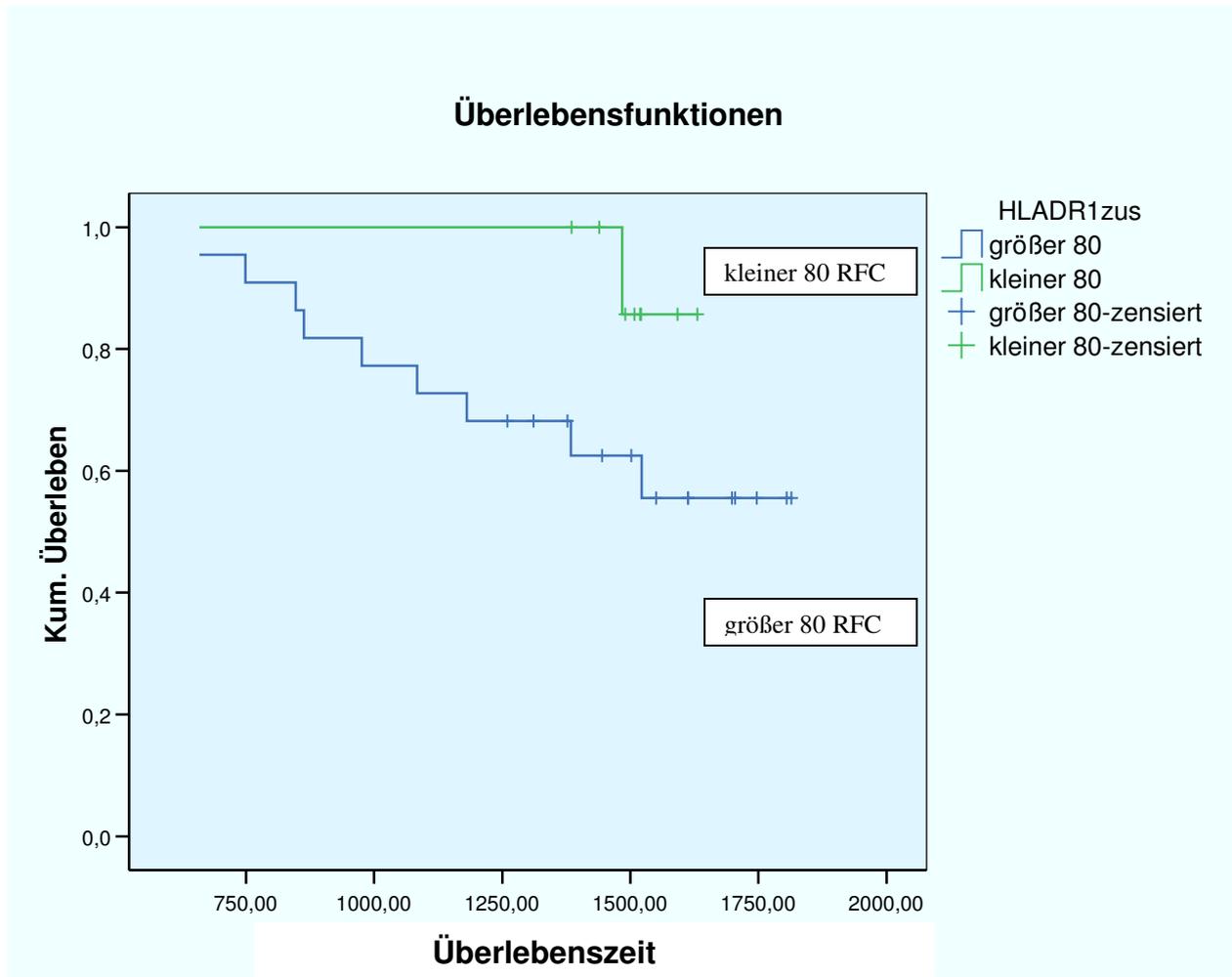
4.4.2.2 Expression von HLA-DR1, -2 und -3 (monozytäre Subsets) und Mortalität

Um einen besseren Einblick in die Unterteilung der HLA-DR Expression auf den drei monozytären Subpopulationen CD14++ (Subset 1; zugeordneter HLA-DR Typ : HLA-DR1), CD14++CD16+ (Subset 2; zugeordneter HLA-DR Typ: HLA-DR2), CD14+CD16++ (Subset 3; zugeordneter HLA-DR Typ HLA.-DR3) zu erhalten, werden hier nur die wichtigsten Daten zusammengefasst. Die Verteilung der Einzelwerte ist den Tabellen 7, 8 und 9 im Anhang zu entnehmen.

(1) HLA-DR1 (Monozyten Subset CD14++CD16neg., Subset 1)

Bei der Auswertung der HLA-DR1 (HLA-DR Expression auf Monozyten Subpopulation CD14++CD16neg.) wird eine Gruppe mit Werten kleiner 80 RFC festgesetzt. Diese hat eine Gesamtzahl von neun Patienten, von denen einer verstorben ist. Die zweite Gruppe enthält alle Messwerte, die größer waren als 80. Hierbei handelt es sich um 22 Patienten, von denen neun verstorben sind. Bei der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Abb. 17) liegt dieser Gruppenvergleich bei einer Signifikanz von $p : 0,12$. Dieses Ergebnis lässt sich gut in unten stehender Kurve nachvollziehen. Hier sieht man ein deutliches Auseinanderweichen der beiden Testgruppen. Interessanterweise bleibt die Kurve mit RFC Werten kleiner 80 relativ lang sehr stabil und fällt erst nach Jahren an der Dialyse (um den 1500. Dialysetag) ab. Die zweite Kurve hingegen nimmt kontinuierlich stufenweise ab.

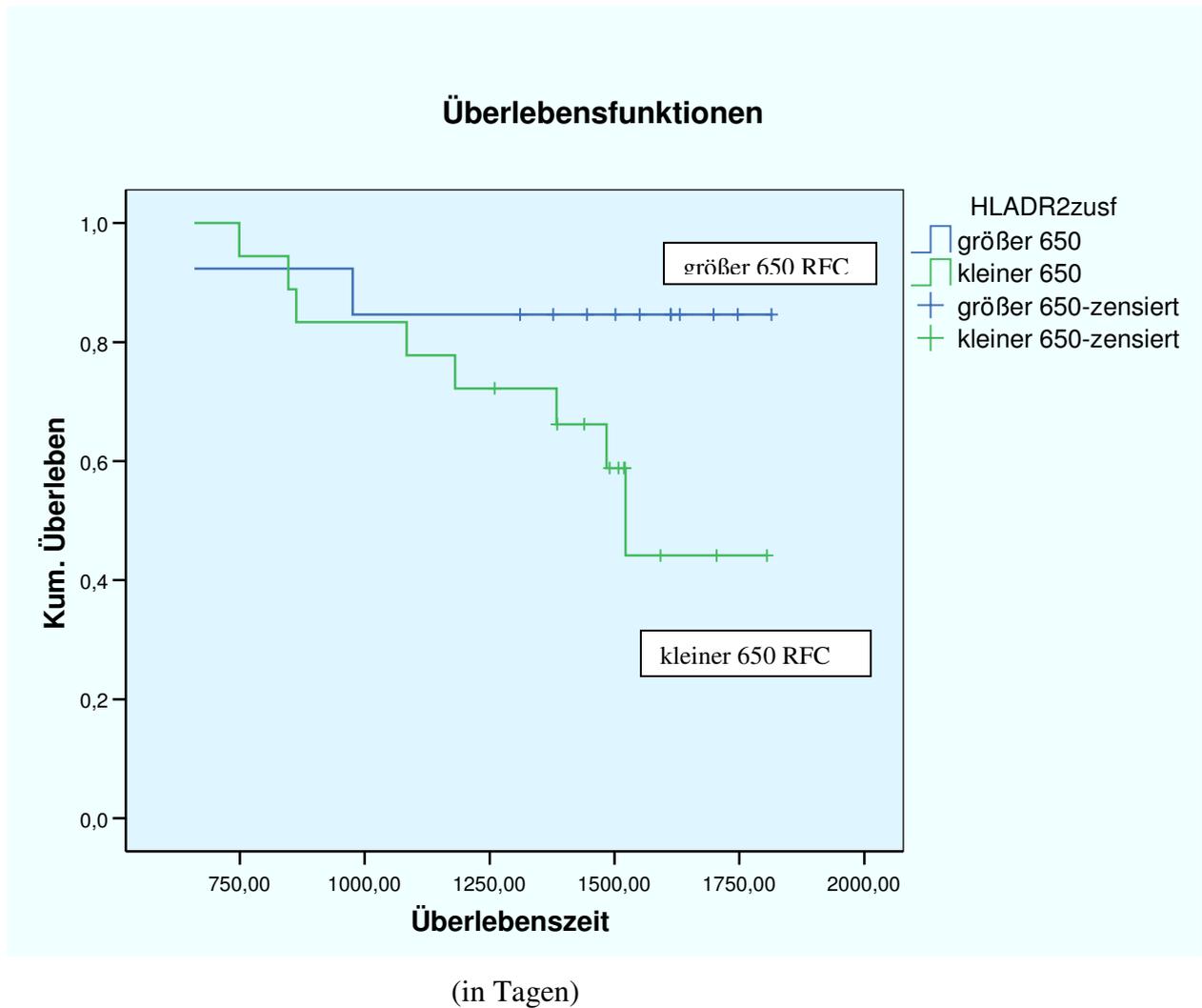
Abb. 17: Darstellung der Überlebensrate von Hämodialysepatienten mit niedriger HLA-DR1 Expression (HLA-DR1- CD14++CD16neg. Phänotyp, RFC kleiner 80, obere Kurve) im Vergleich zu Patienten mit hoher HLA-DR1-Expression (HLA-DR1-CD14++, RFC größer 80, untere Kurve) nach Kaplan-Meier mit einer Signifikanz von $p : 0,12$



(2) HLA-DR2 (Monozyten Subset CD14++CD16+ , Subset 2, intermediäre Subpopulation)

Analog zur HLA-DR1-Berechnung wird auch bei der Auswertung des HLA-DR2 vorgegangen. Die Einteilung erfolgte wiederum Expressions-Werte als RFC größer und kleiner 650, die genauen Einzelwerte sind Tabelle 8 zu entnehmen. Die Gruppe RFC ‚kleiner 650‘ setzt sich aus 18 Patienten zusammen; 55,6% davon (10 von 18) erlebten den Studienendpunkt noch. Bei der Gruppe RFC ‚größer 650‘ erlebten diesen Punkt 84,7% (11 von 13). Nach diesen Daten ergibt sich aus dem Log Rank Test der Kaplan-Meier-Analyse eine Signifikanz von $p : 0,1$. An der Überlebenskurve (Abb. 18) lässt sich sehen, dass am Anfang der Betrachtung die Kurve mit RFC kleiner 650 höher liegt, d.h. es scheint, als hätte man hier ein besseres Überleben. Dies ändert sich jedoch nach dem Tod der ersten Untersuchungspersonen und endet in einer Differenz von etwa 30% zu Gunsten der Gruppe mit RFC Werten größer 650.

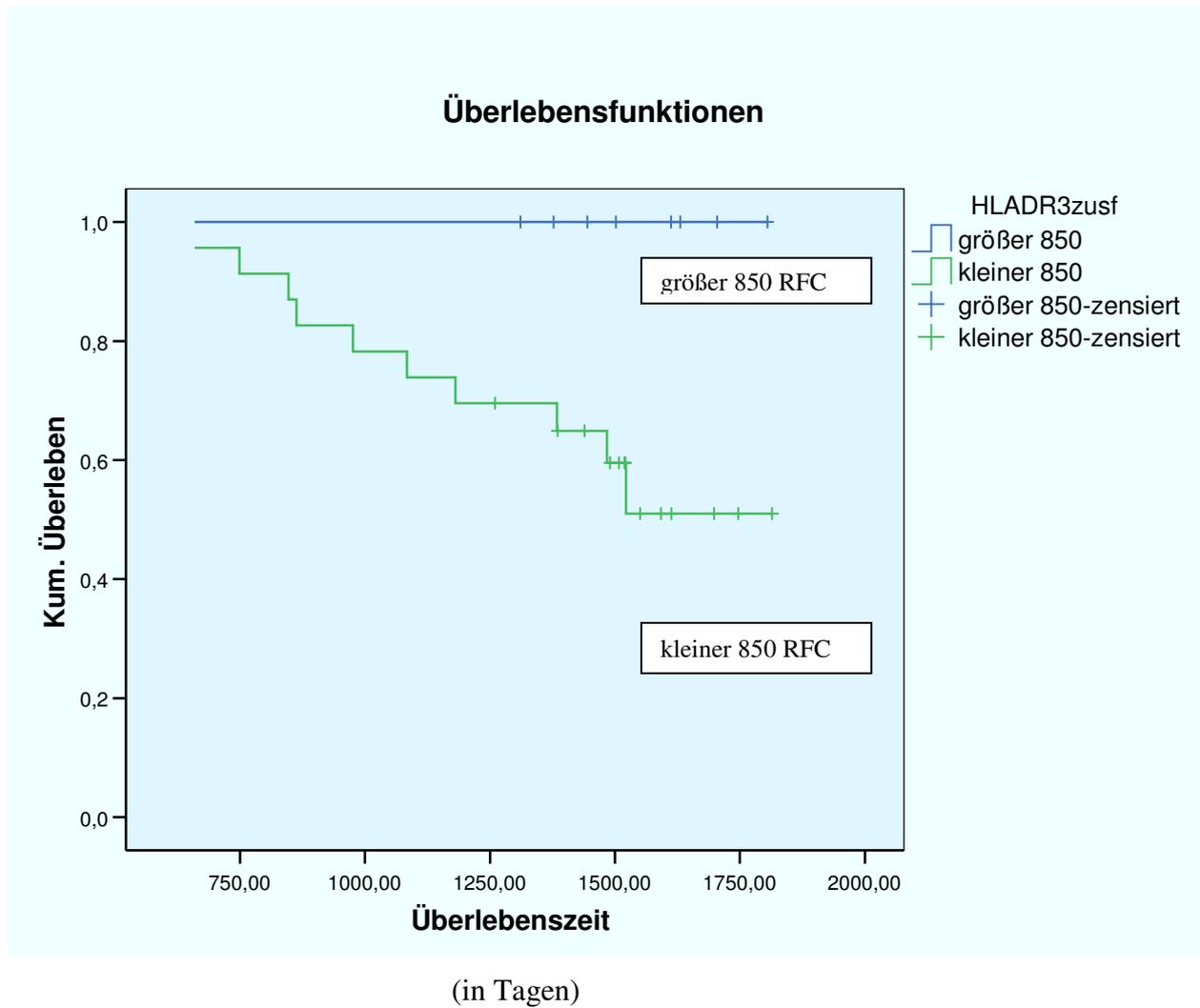
Abb. 18: Darstellung der Überlebensrate von Hämodialysepatienten mit niedriger HLA-DR2 Expression (HLA-DR2 = CD14++CD16+ Phänotyp; RFC kleiner 650) im Vergleich zu Patienten mit hoher HLA-DR2 Expression (HLA-DR2; d.h. auf CD14++CD16+ Phänotyp, RFC größer 650) nach Kaplan-Meier mit einer Signifikanz von $p : 0,1$



(3) HLA-DR3 Expression (Monozyten Subset CD14+CD16++, Subset 3)

Als dritte Größe wird die Expression von HLA-DR3 auf dem Immunphänotyp CD14+CD16++ antigenpräsentierender Zellen gezeigt. Der Index 3 hinter dem DR deutet auf die HLA-DR Expression dieses dritten Subsets hin. Die Verteilung erfolgte wie oben auch in zwei Wertegruppen der RFC, einer kleiner 850 und einer größer 850. Die Gruppe ‚kleiner 850‘ enthält 13 noch lebende und 10 verstorbene Patienten und hat somit einen Überlebensprozentsatz von 56,6%. Die zweite Gruppe stellt eine Ausnahme in allen bisherigen Überlebensberechnungen dar: es ereignete sich keinen Todesfall in dieser Gruppe. Die Signifikanz liegt hier bei $p : 0,04$, aber die statistische Auswertung ist wegen oben beschriebener Ausnahme schwierig. Es empfiehlt sich daher, in der Überlebensgraphik (Abb. 19) ein gezieltes Augenmerk auf den starken Kurvenabfall in der Gruppe ‚kleiner 850‘ zu legen, anstatt die Differenz zur anderen Gruppe überzubewerten.

Abb. 19: Darstellung der Überlebensrate von Hämodialysepatienten mit niedrigem HLA-DR3 (HLA-DR3 kleiner 850 RFC, CD14+CD16++ Subset; untere Kurve) im Vergleich zu HD-Patienten mit hohem HLA-DR3 (HLA-DR3 größer 850 RFC, CD14+CD16++ Subset; obere Kurve) nach Kaplan-Meier mit einer Signifikanz von $p : 0,04$

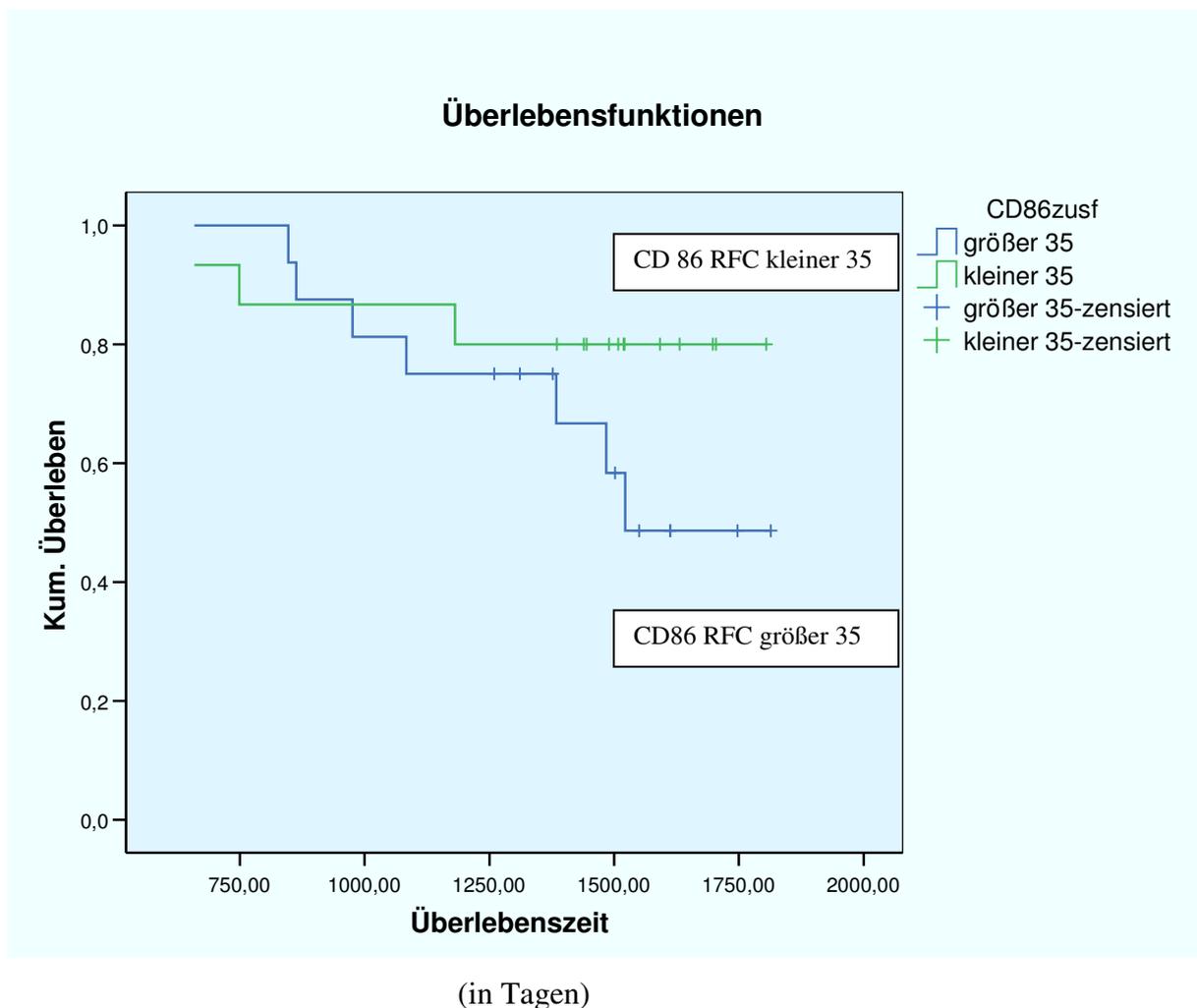


4.4.2.3 Monozytäre Expression von CD 86 und Überleben

Als weiteren zellimmunologischen Parameter unserer Betrachtung untersuchten wir das CD86-Epitop, das einem physiologisch wichtigen kostimulatorischem Molekül von Monozyten gegenüber Lymphozyten entspricht.

Hier ist festzustellen, dass zu Beginn der Dialyse ein Messwert größer 35 RFC von Vorteil scheint, im weiteren zeitlichen Verlauf haben jedoch offensichtlich Patienten mit RFC Werten kleiner 35 eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (Log Rank Mantel Cox bei einer Signifikanz von $p : 0,22$).

Abb. 20: Darstellung der Überlebensrate von Hämodialysepatienten mit niedriger CD86-Expression zirkulierender Blutmonozyten (CD86 RFC kleiner 35) im Vergleich zu Patienten mit hoher CD86-Expression (CD86 RFC größer 35) nach Kaplan-Meier mit einer Signifikanz von $p : 0,22$



4.5 Monozytäre TLR-Expression (TLR2, TLR3, TLR4) und Mortalität

In den nachfolgenden Untersuchungen legten wir das Augenmerk auf die Expression der Toll-like-Rezeptoren TLR 2, TLR 3 und TLR 4 auf zirkulierenden Blutmonozyten, wobei wiederum die verschiedenen Subpopulationen analysiert wurden.

Die Messungen weisen zum einen die intrazellulären, zum anderen die extrazellulären Rezeptoren nach, da wir im Verlauf der Messungen zur besseren Aussagekraft bei TLR2 und TLR4 wegen der höheren intrazellulären Signalwirkung von extrazellulären Analysen auf die Angabe der intrazellulären TLR Expression wechselten. Bei TLR3 stehen uns von allen Patienten beide Werte, d.h. extra- und intrazelluläre Expression, zur Verfügung. So erhalten wir sechs Messgrößen (TLR2e, TLR2i, TLR3e, TLR3i, TLR4e, TLR4i), die nochmals - wie die HLA-DR-Bestimmung jeweils auf den drei Subpopulationen zirkulierender Blutmonozyten - in CD14⁺⁺, CD14⁺16⁺ (intermediäre Subpopulation, Interferon produzierende Monozyten) und CD16⁺⁺ (=CD14⁺CD16⁺⁺) unterteilt werden. Damit ergeben sich 6 Einzelmesswerte pro gemessenes Rezeptormolekül und insgesamt 18 Einzelwerte (siehe Tabellen 10-27 im Anhang) aller TL-Rezeptoren (Abb. 21-38). Zum Teil wurden bei verschiedenen Patienten die TLR-Rezeptorbestimmungen mehrfach durchgeführt. In diesen Fällen wurden die RFC-Werte summiert und deren Mittel berechnet. Die höchste Anzahl an Einzelmessungen bei einem Patienten lag bei 25.

4.5.1 TLR 2 (Abb.21-26)

Abb. 2: TLR2- **extrazellulär**; CD14++ Subset

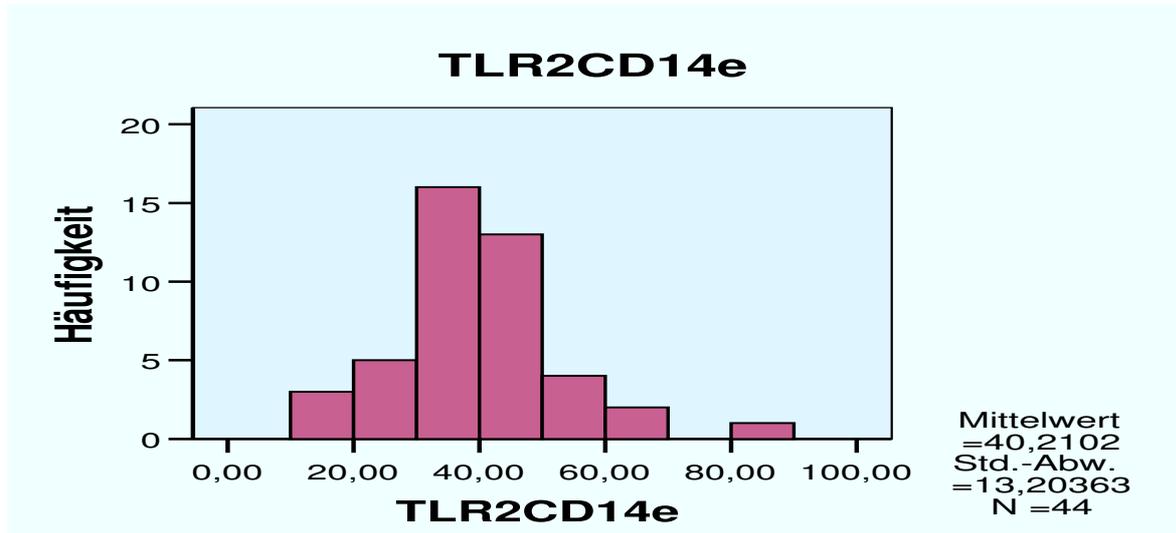


Abb. 22 TLR2-**intrazellulär**; CD14++ Subset

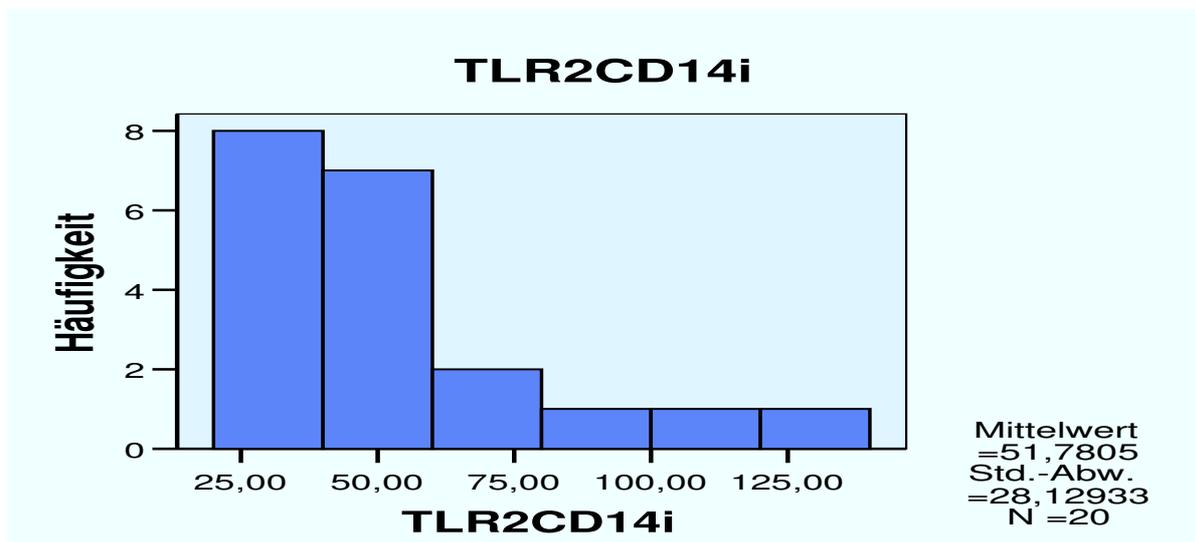


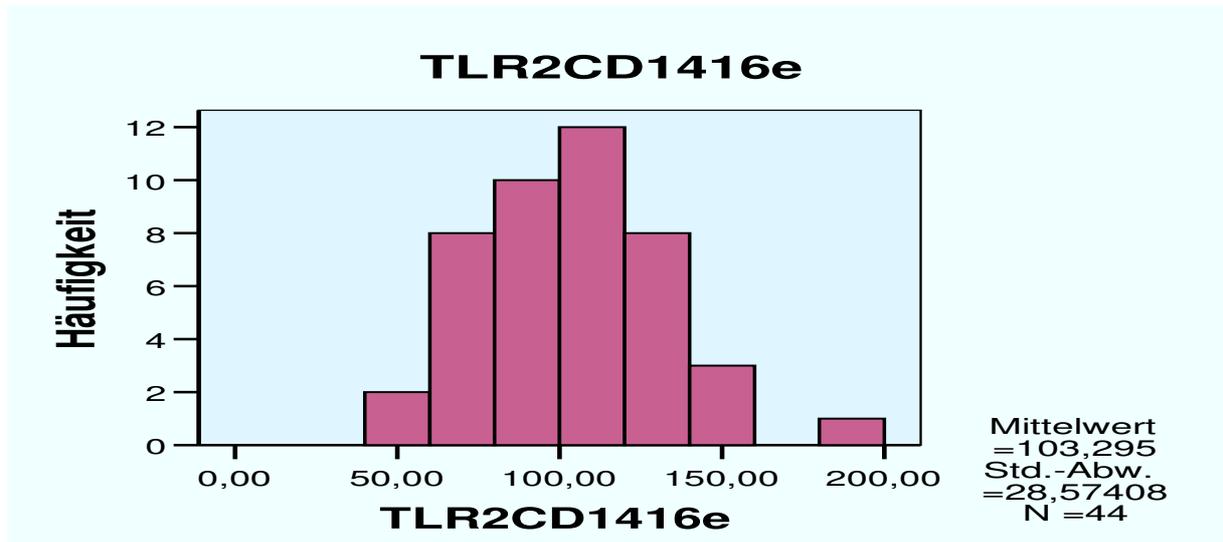
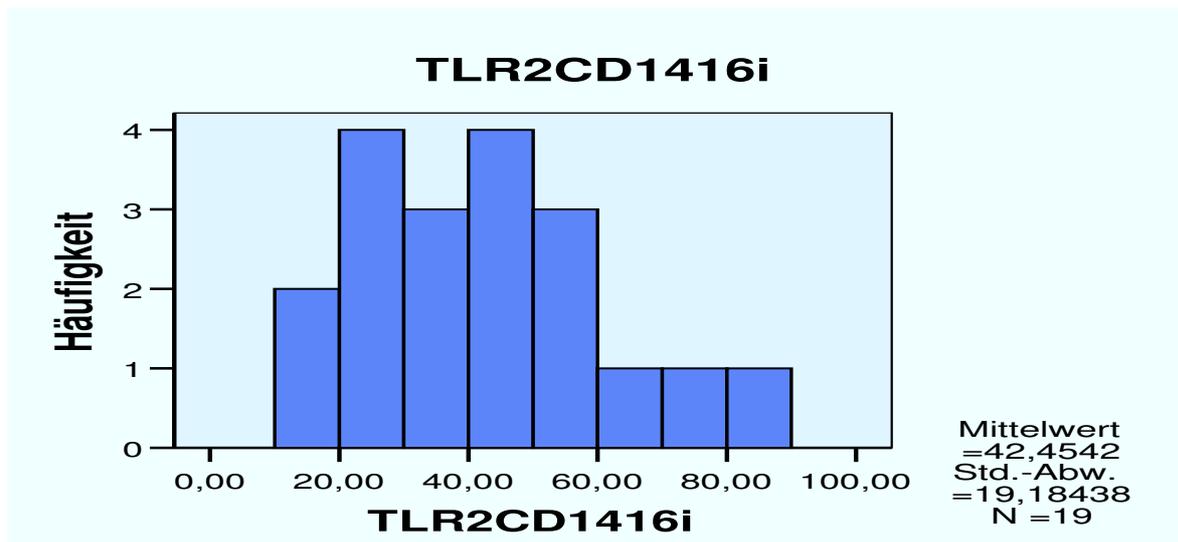
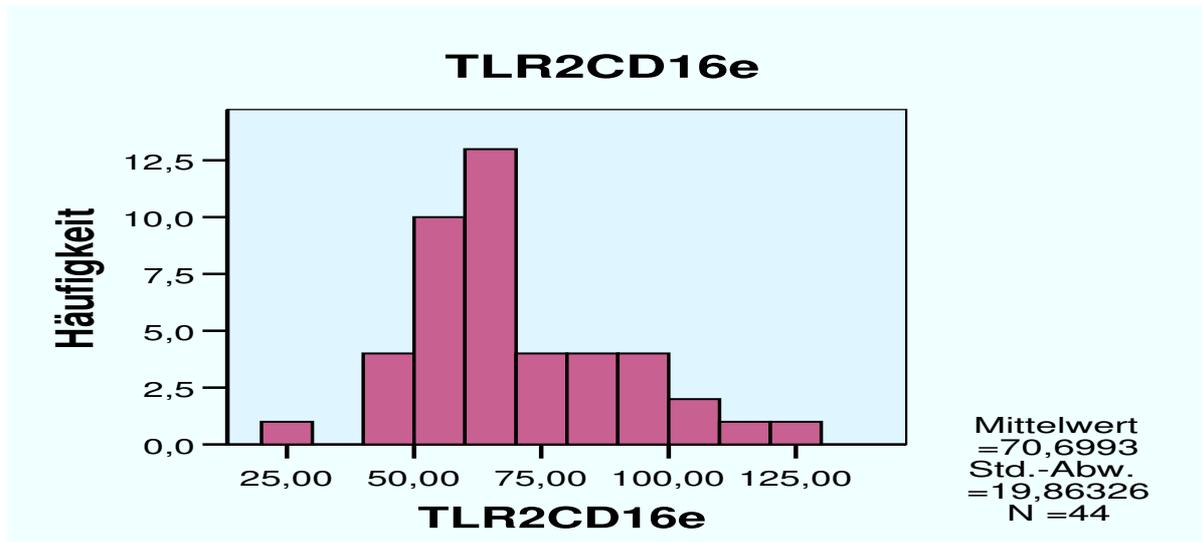
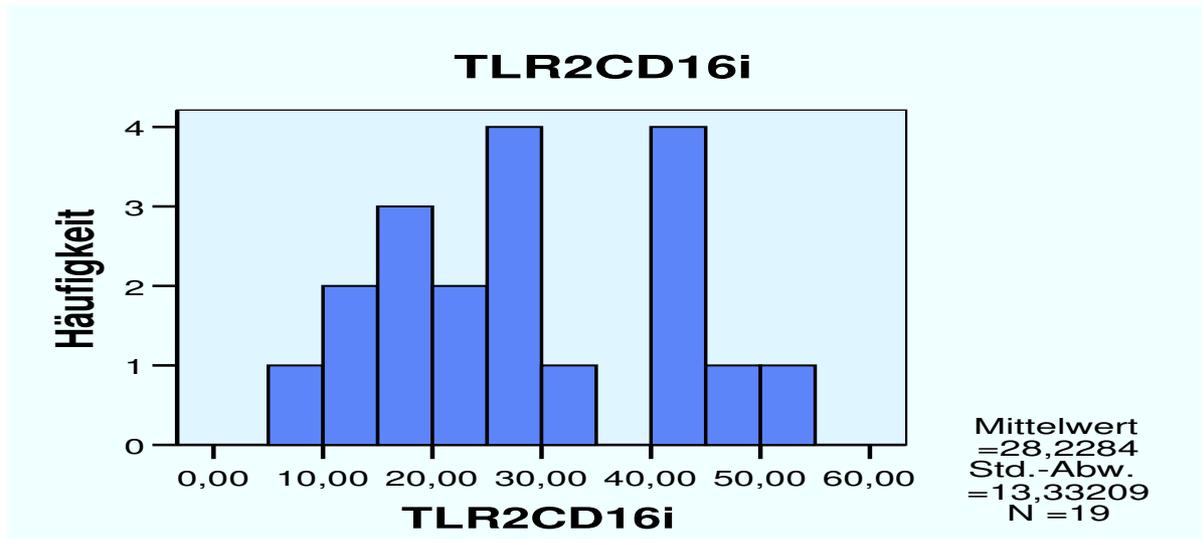
Abb. 23 TLR2-**extrazellulär**; CD14++16+ Subset (intermediäre Subpopulation)Abb. 24 TLR2-**intra**zellulär; CD14++16+ Subset (intermediäre Subpopulation)

Abb. 25 TLR2-**extrazellulär**; CD14+CD16++ SubsetAbb. 26 TLR2-**intrazellulär**; CD14+CD16++Subset

4.5.2 TLR3 (Abb.27-32)

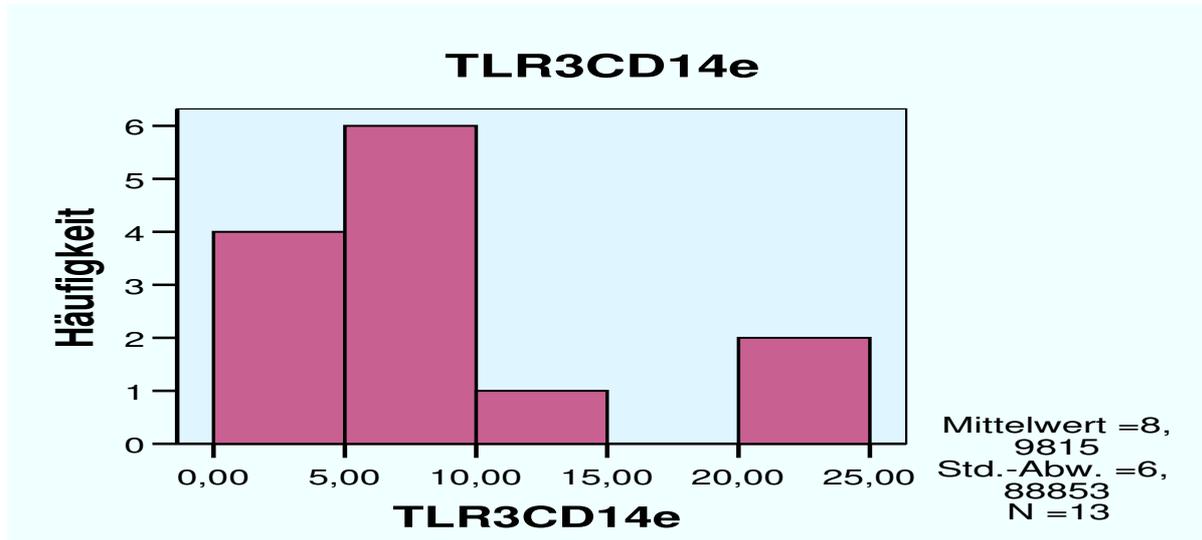
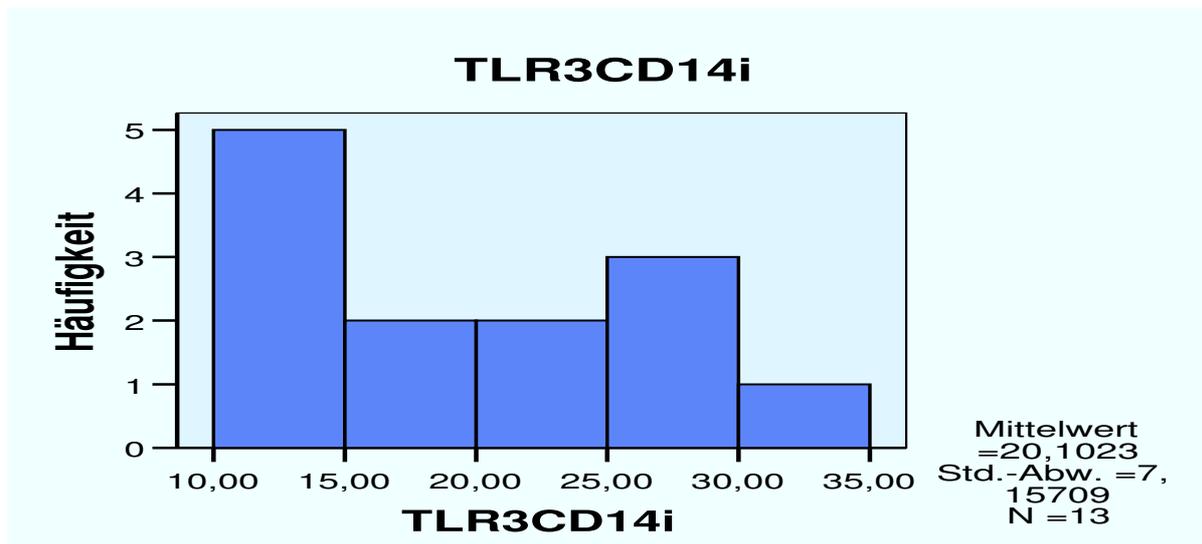
Abb. 27 TLR3-**extrazellulär**; CD14++SubsetAbb. 28 TLR3-**intrazellulär**; CD14++ Subset

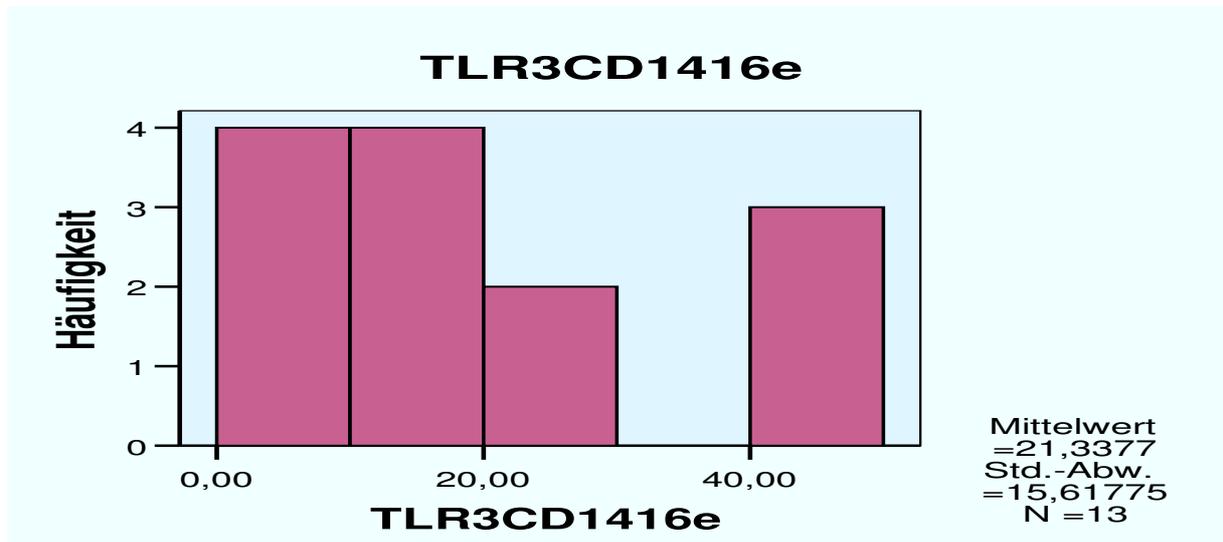
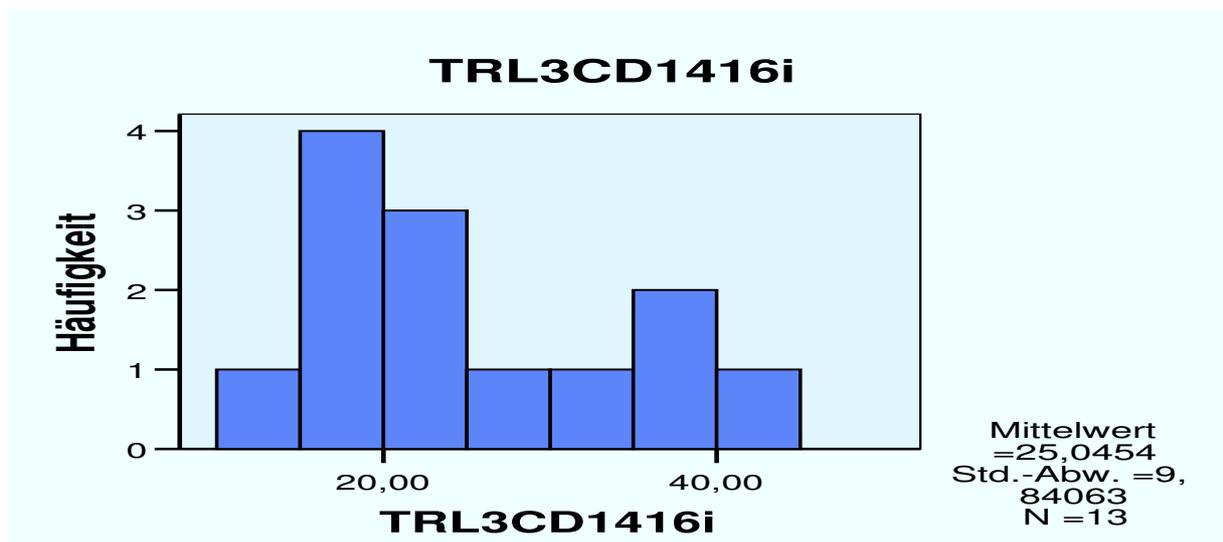
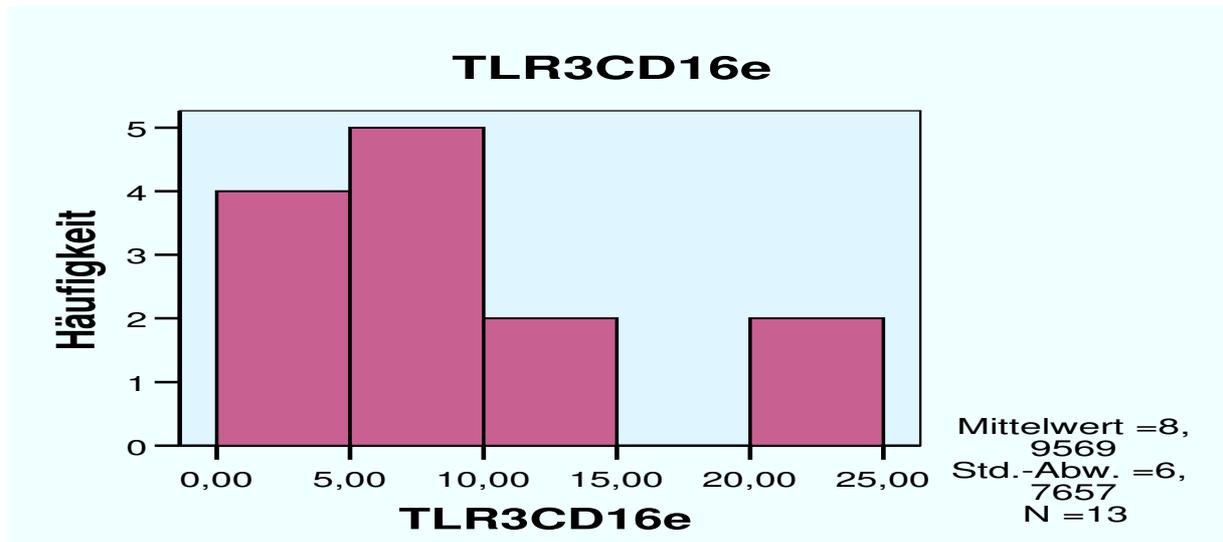
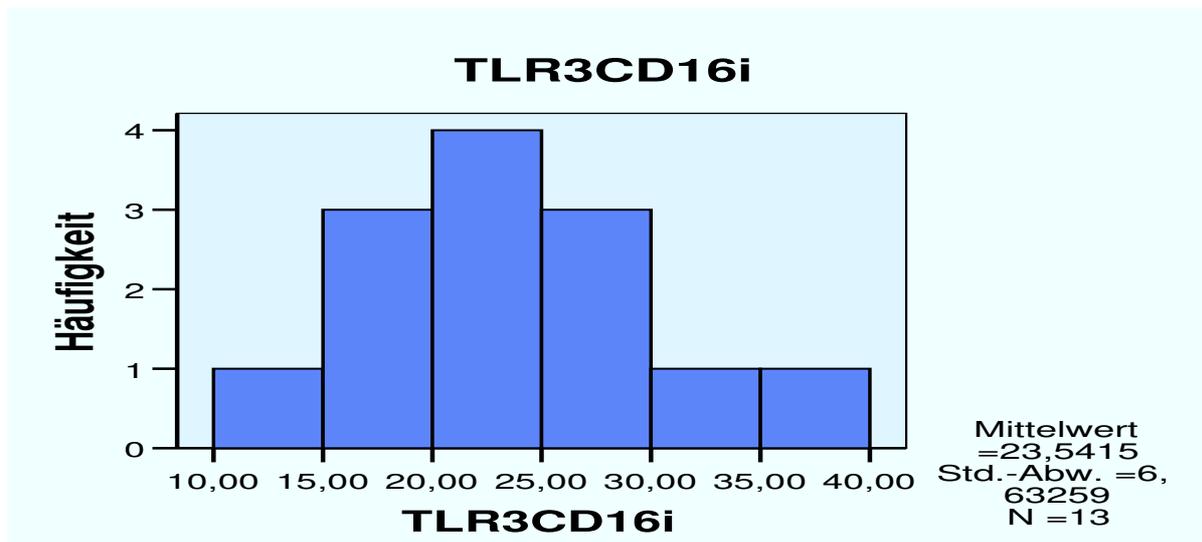
Abb. 29 TLR3-**extrazellulär**; CD14++CD16+ Subset (intermediäre Subpopulation)Abb. 30 TLR3-**intrazellulär**; CD14++CD16+ Subset (intermediäre Subpopulation)

Abb. 31 TLR3-**extrazellulär**; CD14+CD16++ SubsetAbb. 32 TLR3-**intrazellulär**; CD14+CD16++ Subset

4.5.3 Verteilung der monozytären TLR4 Expression (Abb.33-38)

Abb. 33 TLR4-**extrazellulär**; CD14++ Subset

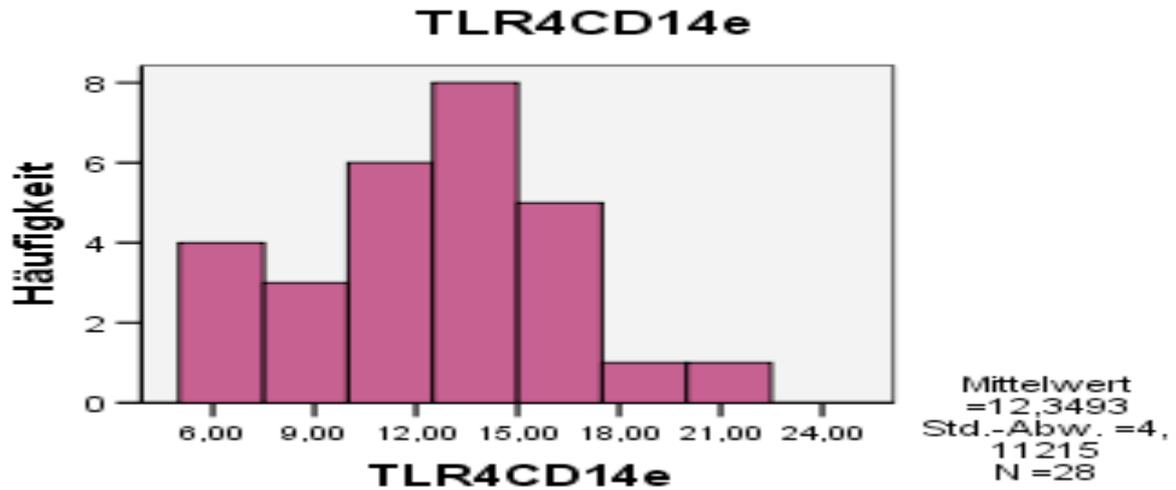


Abb. 34 TLR4-**intrazellulär**; CD14++ Subset

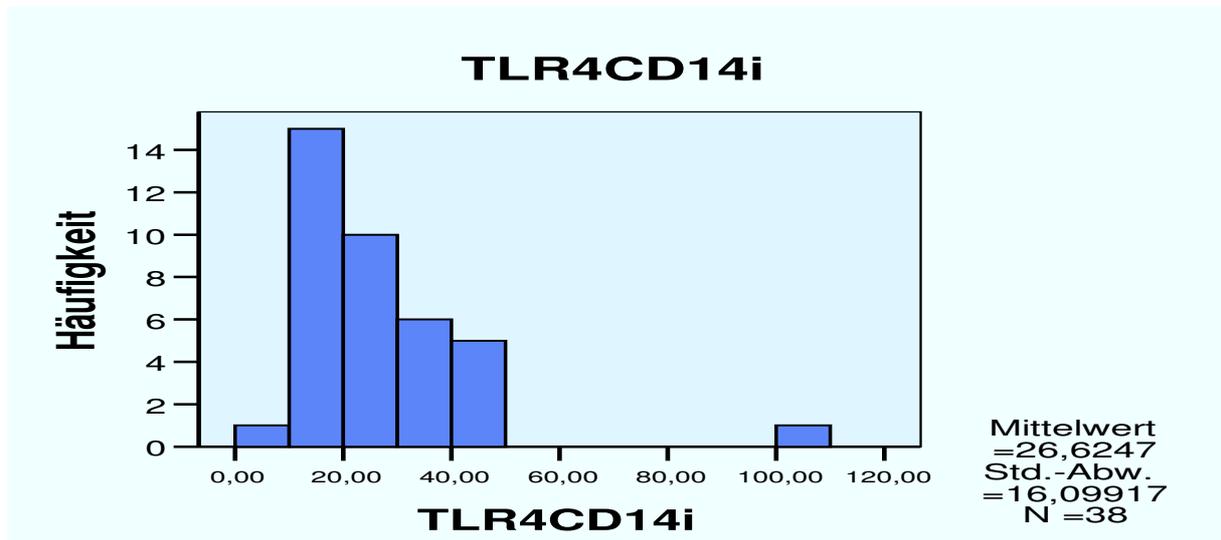


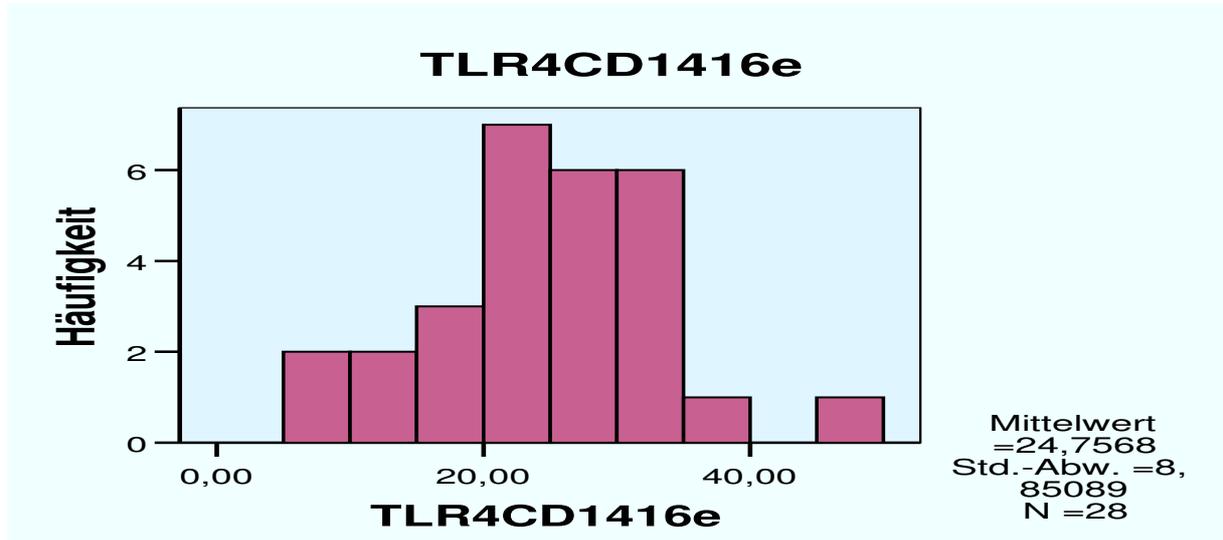
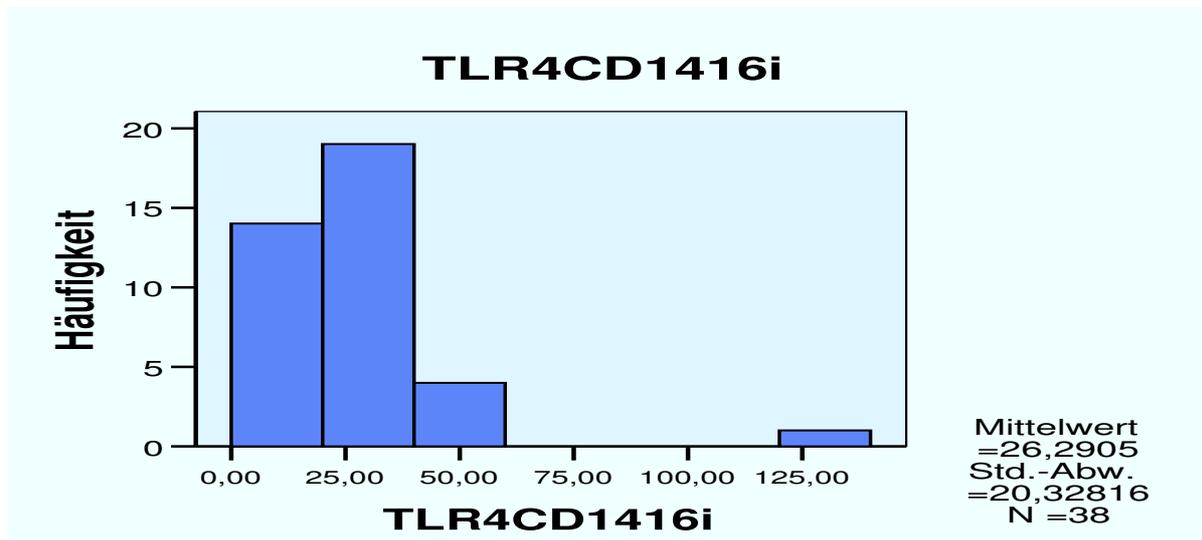
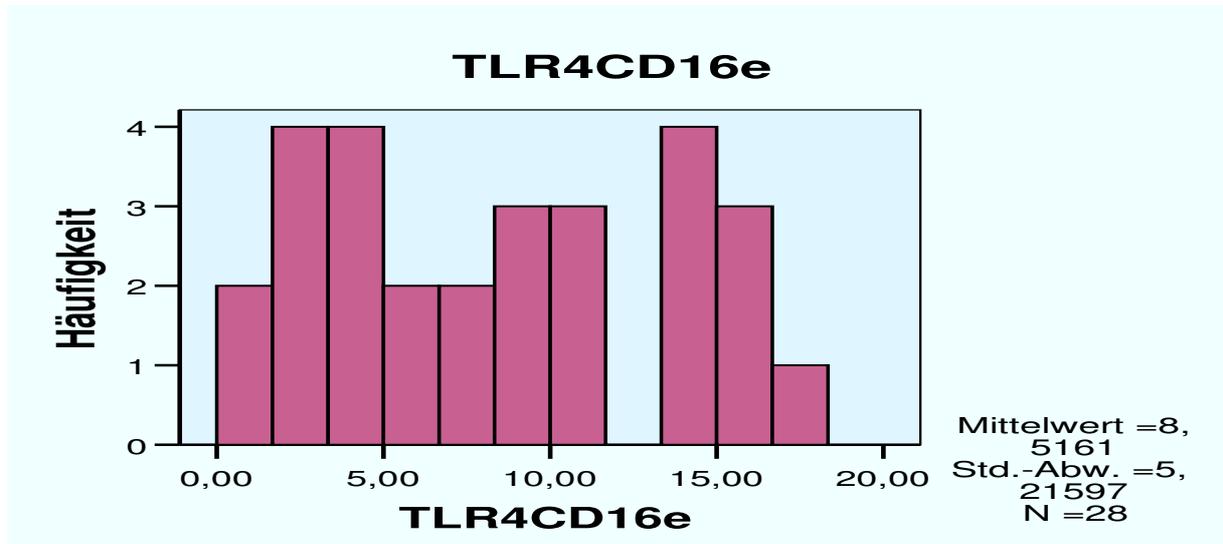
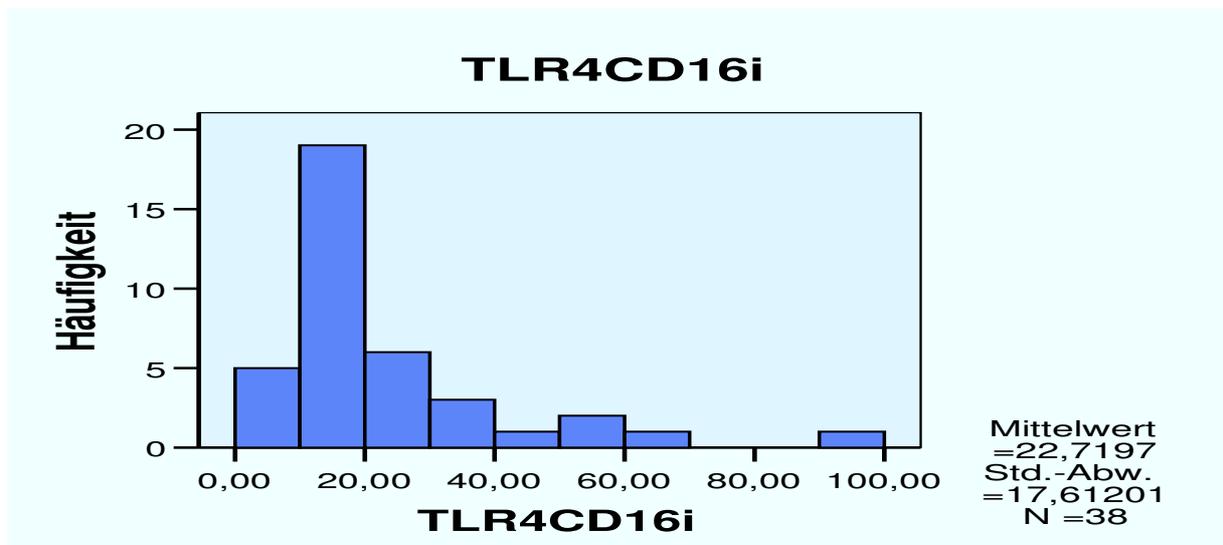
Abb. 35 TLR4-**extrazellulär**; CD14++16+ Subset (intermediäre Subpopulation)Abb. 36 TLR4-**intrazellulär**; CD14++CD16+ Subset

Abb. 37 TLR4-**extrazellulär**; CD14++CD16+ Subset (intermediäre Subpopulation)Abb. 38 TLR4-**intrazellulär**; CD14+CD16++ Subset

4.5.4 Vergleiche der Monozyten TLR-Expression von Gesunden und Hämodialysepatienten

Um weitere Aussagen über mögliche Modulationen der TLR-Expression zirkulierender Blutmonozyten zu machen, untersuchten wir, ob es signifikante Unterschiede in der Höhe der TLR-Expression zwischen Normalpersonen und Hämodialysepatienten gibt. Die erhaltenen Daten sind aus der Tabelle 28 ersichtlich.

Tab. 28: Vergleich der TLR-Expression auf Blutmonozyten von Normalpersonen vs. HD-Patienten
Extrazelluläre (Membran)-Expression

Rezeptor	Subset	Normalpersonen vs. Hämodialysepatienten	Anzahl	Median	Signifikanz
TLR2	CD14+++e	NP	19	50,94	0,001
		HD	44	38,86	
	CD14+16+e	NP	19	112,40	0,155
		HD	44	103,50	
	CD16+++e	NP	19	76,69	0,089
		HD	44	65,67	
TLR4	CD14+++e	NP	19	12,98	0,329
		HD	28	13,02	
	CD14+16+e	NP	19	23,08	0,335
		HD	28	24,70	
	CD16+++e	NP	19	10,00	0,474
		HD	28	8,44	

Tab. 29: Vergleich der TLR-Expressionen von Normalpersonen vs. HD-Patienten
Intrazelluläre Messungen

Rezeptor	Subset	Normalpersonen vs. Hämodialysepatienten	Anzahl	Median	Signifikanz
TLR2	CD14+++i	NP	13	36,52	0,439
		HD	20	49,26	
	CD14+16+i	NP	13	96,47	<0,001
		HD	19	43,21	
	CD16+++i	NP	13	64,65	<0,001
		HD	19	26,18	
TLR4	CD14+++i	NP	13	20,54	0,353
		HD	38	22,40	
	CD14+16+i	NP	13	15,26	

CD16++i	HD	38	22,55	0,052
	NP	13	10,18	
	HD	38	17,16	0,032

Zusammenfassend ergaben sich signifikante Beziehungen im Vergleich von TLR2 CD14++ extrazellulär, TLR2 CD14+16+intrazellulär, TLR2 CD16++ intrazellulär, TLR4 CD 14+16+ intrazellulär und TLR4 CD16++ intrazellulär. Ein Trend mit Signifikanz von 0,089 läßt sich bei TLR2 CD16++ extrazellulär erkennen. Für diese Ergebnisse wurden zur bessern Darstellung Boxplots angefertigt.

Abb. 39: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR2-extrazellulär, Monozyten CD14++ Subset, bei Normalpersonen vs. Hämodialyse-Patienten
Signifikanzniveau: $p < 0,001$

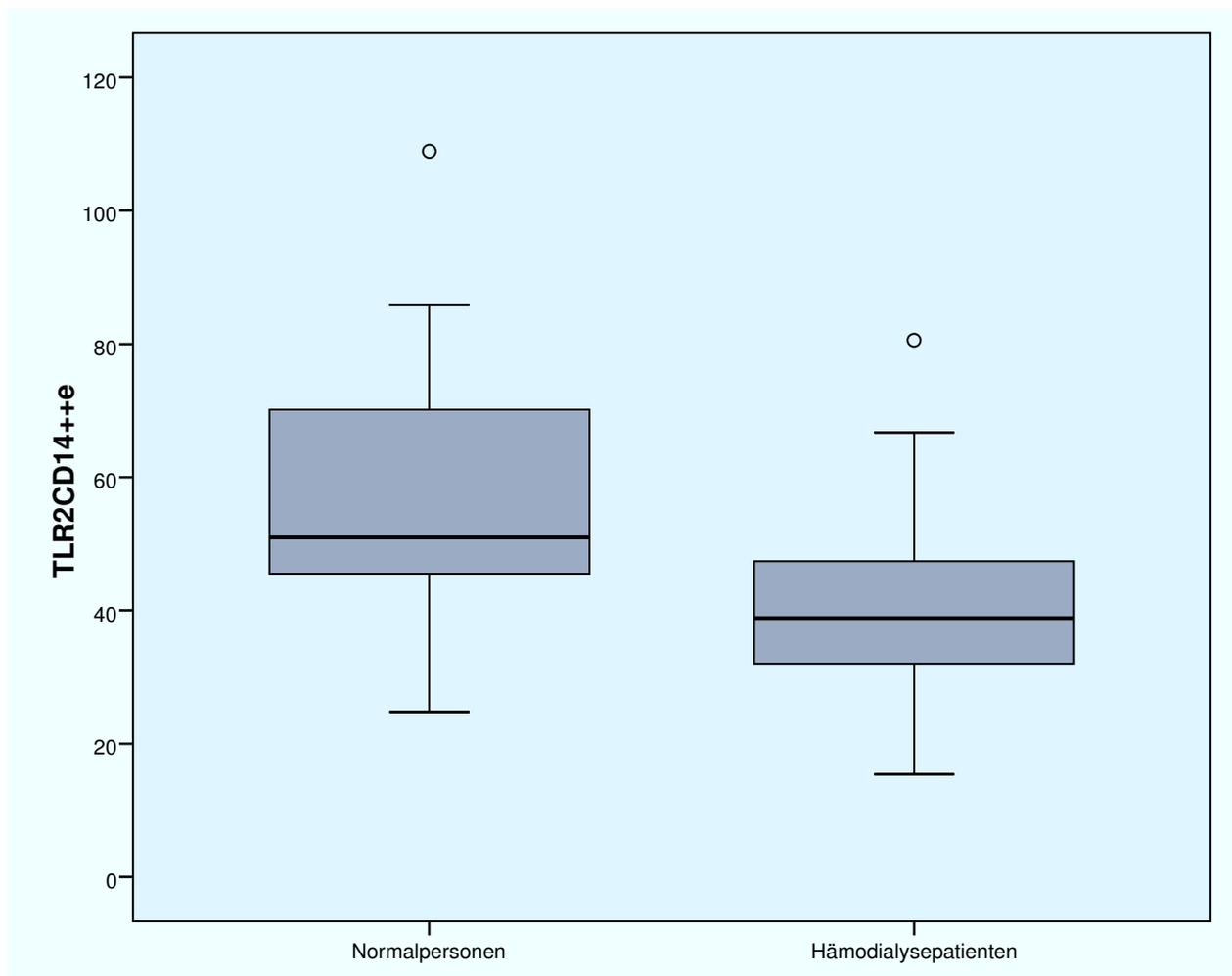


Abb.40: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR2-extrazellulär, Monozyten CD14+CD16++ Subset (proinflammatorischer Typ), bei Normalpersonen vs. Hämodialyse-Patienten

Signifikanzniveau $p : 0,089$

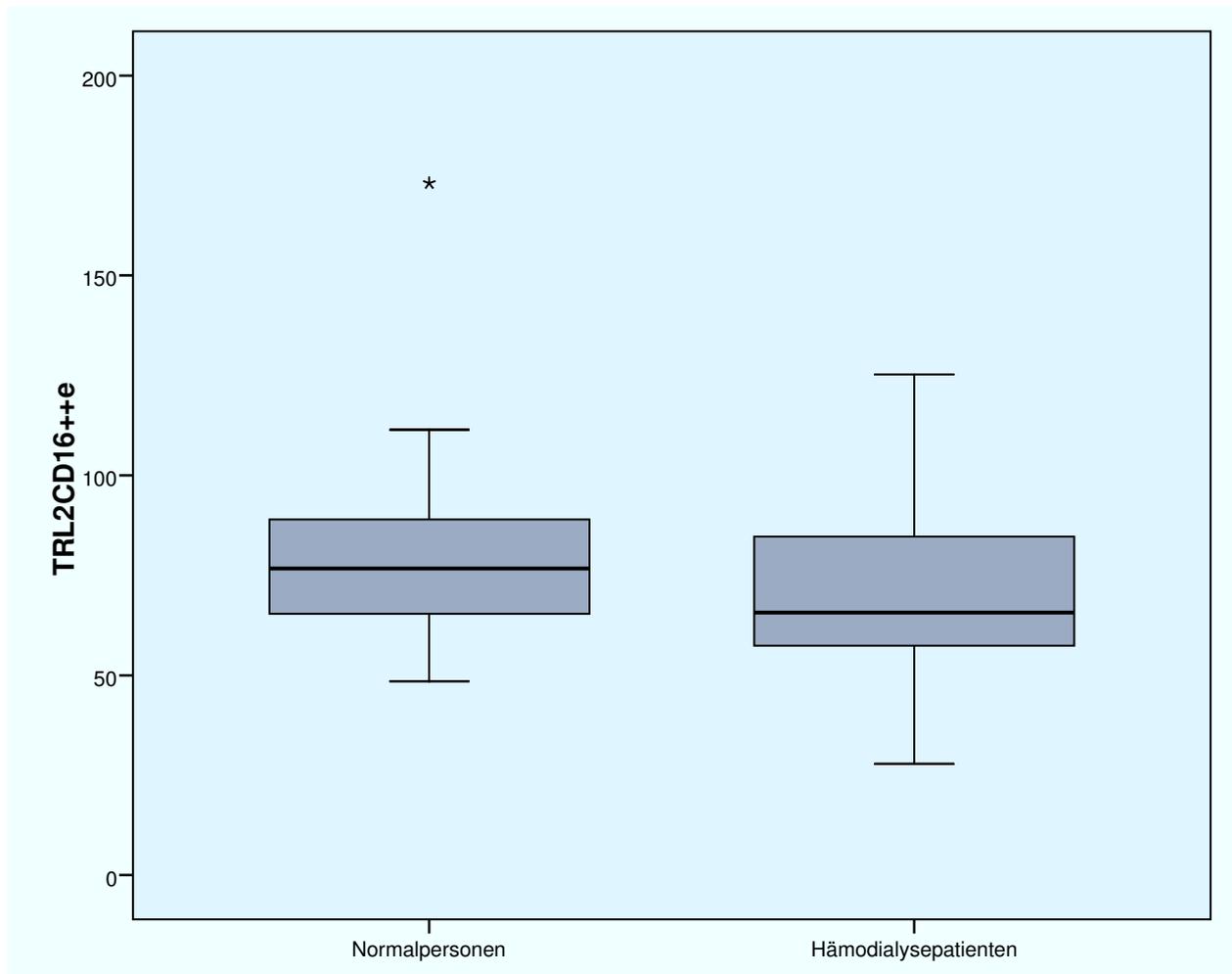


Abb.41: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR2-intrazellulär, Monozyten CD14⁺⁺CD16⁺ (intermediäres) Subset, bei Normalpersonen vs. Hämodialyse-Patienten

Signifikanzniveau $p < 0,001$

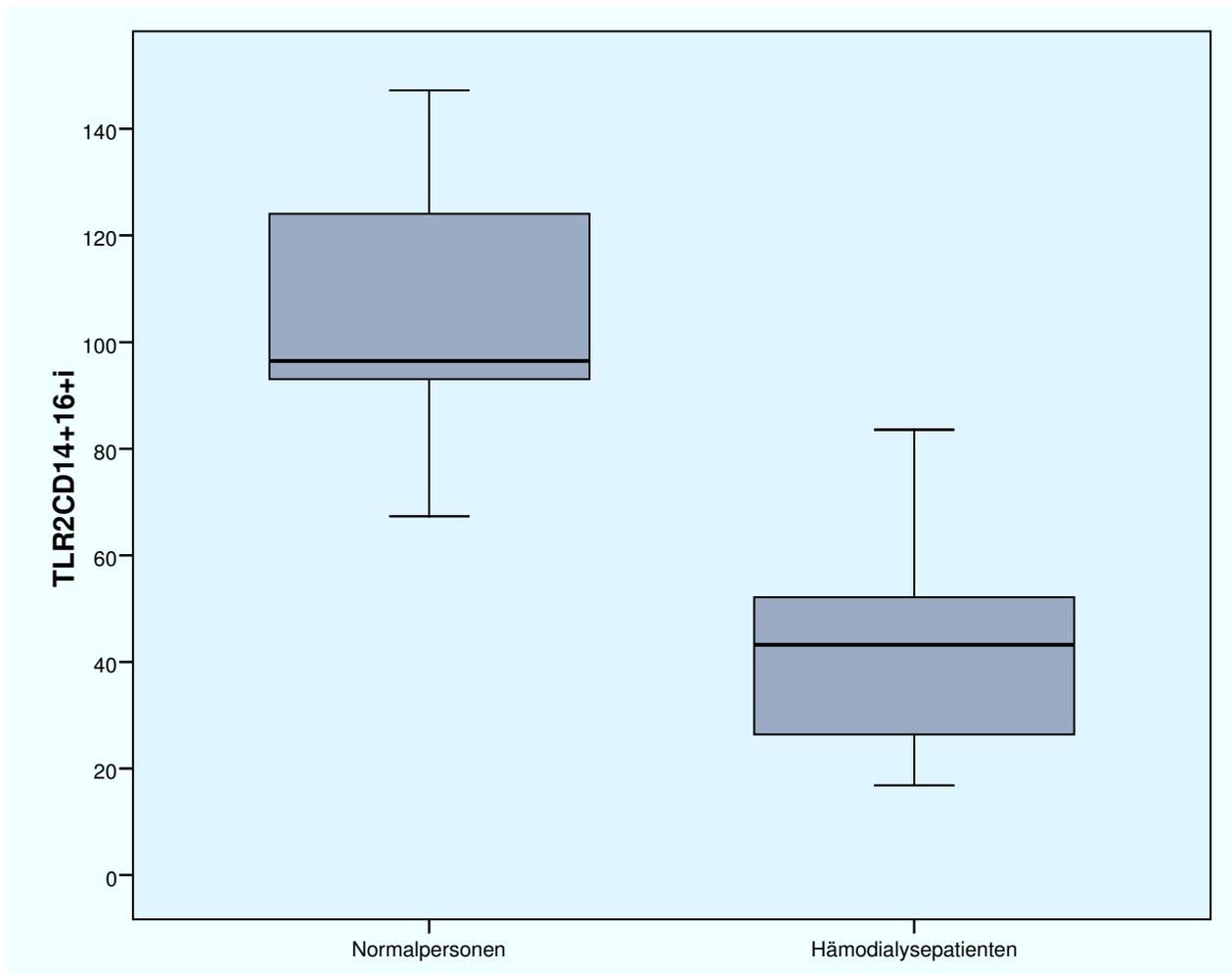


Abb.42: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR2-intrazellulär, Monozyten CD14+CD16++ Subset (proinflammatorischer Typ), bei Normalpersonen und Hämodialyse-Patienten

Signifikanzniveau $p < 0,001$

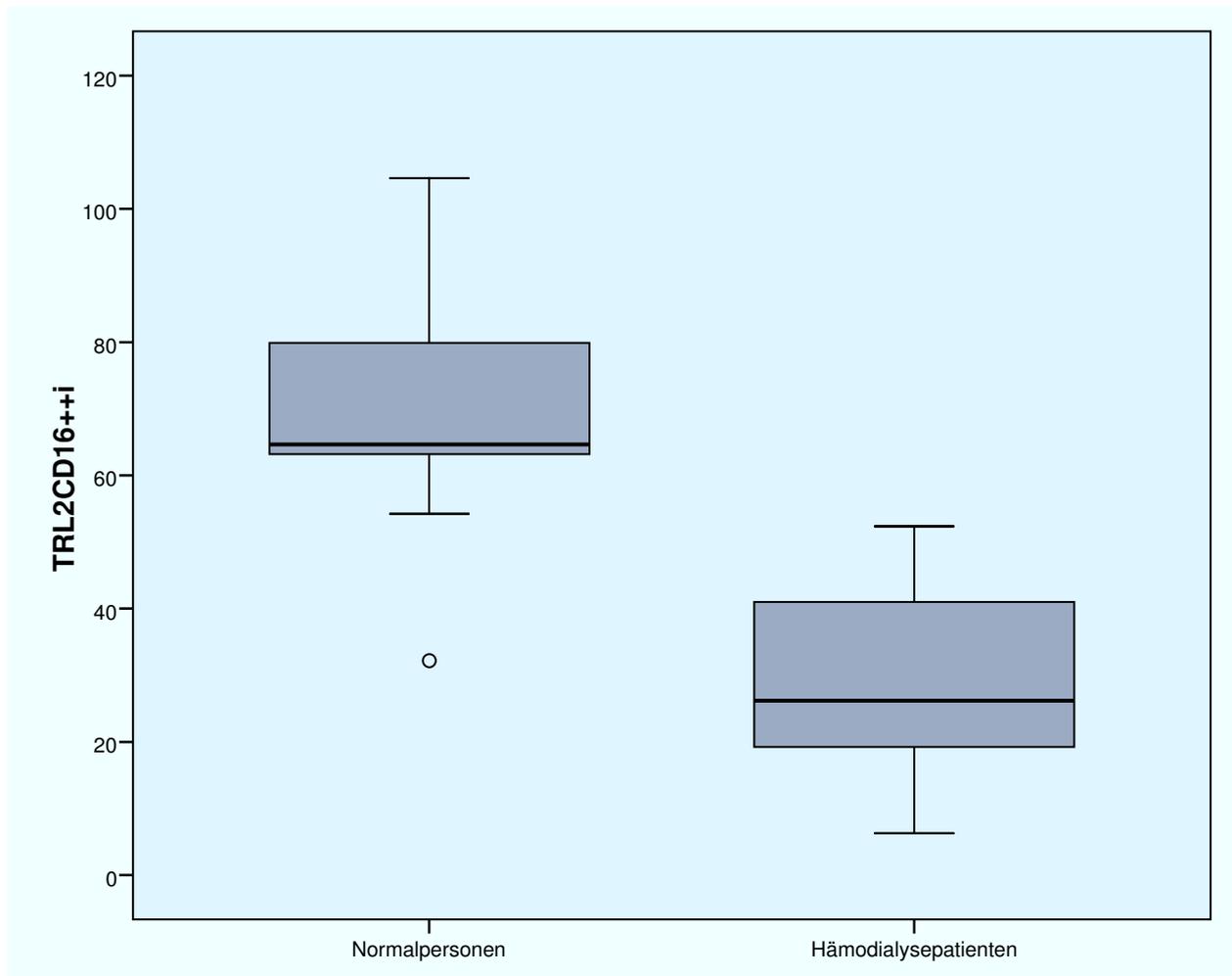


Abb.43: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR4-intrazellulär, Monozyten CD14+16+ Subset (intermediärer Typ), bei Normalpersonen vs. Hämodialyse-Patienten
Signifikanzniveau $p : 0,052$

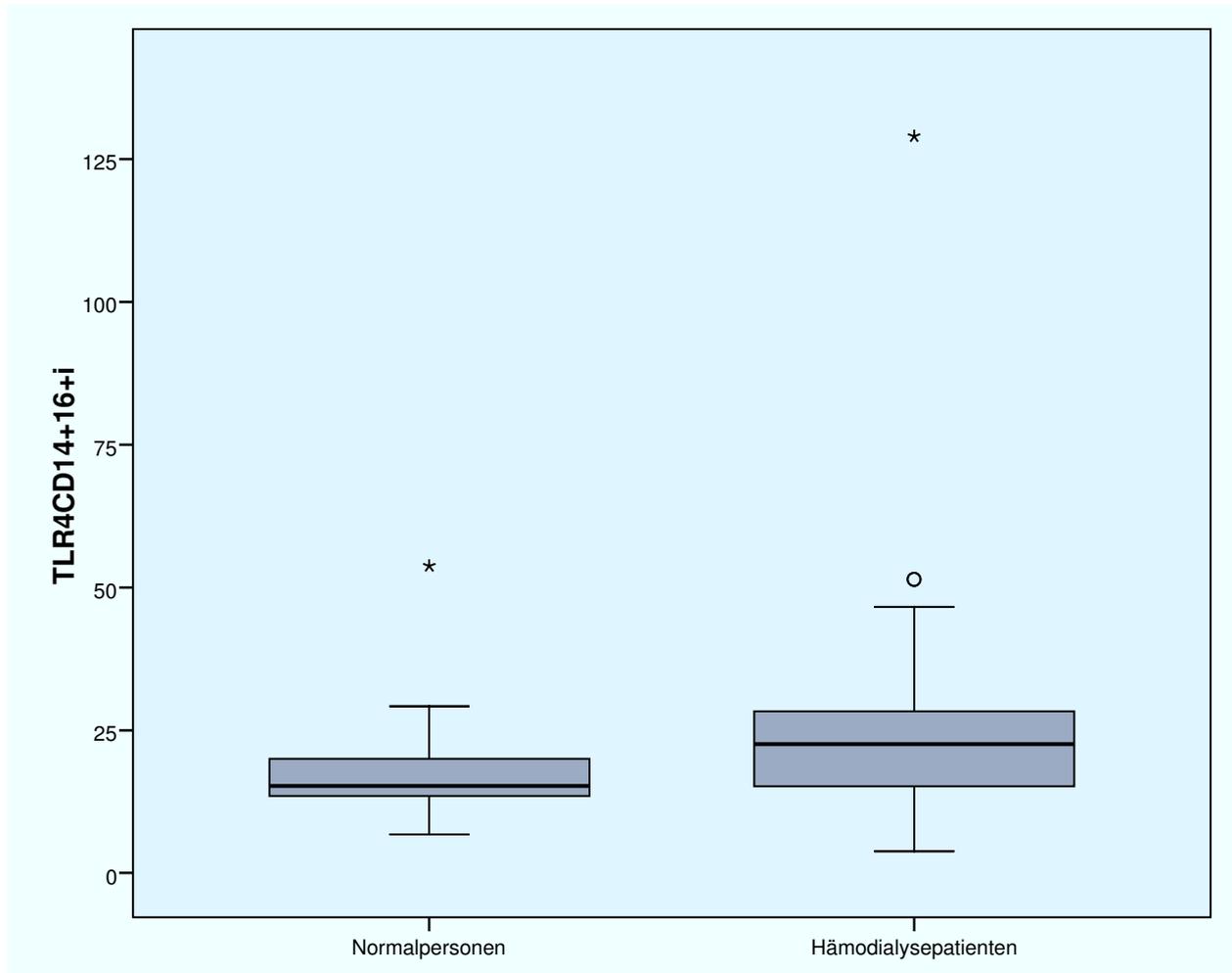
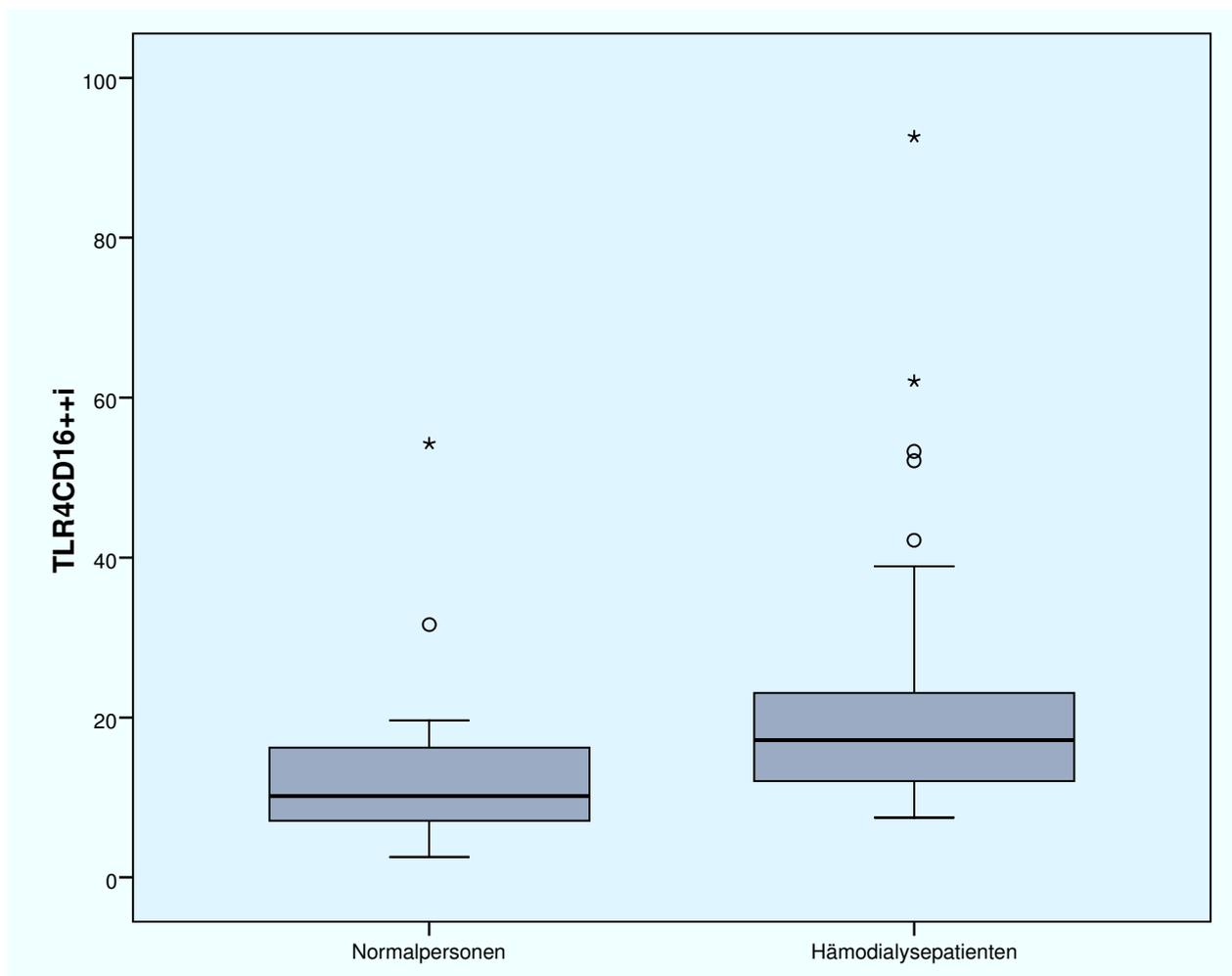


Abb. 44: Boxplot-Darstellung der Expression von TLR4 intrazellulär, Monozyten CD14+CD16++ Subset (proinflammatorischer Typ), bei Normalpersonen vs. Hämodialyse-Patienten
Signifikanzniveau $p : 0,032$



4.5.5 Monozyten TLR-Expression lebender vs. verstorbenen Dialysepatienten

Ergänzend sind anschließend die Überlebensprognosen mittels TLR-Bestimmungen berechnet. Als Betrachtungsendpunkt gilt hier der 31.12.2007.

Tab. 30: Monozytäre TLR-Expression: Vergleich lebende vs. verstorbene HD-Patienten

Deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
TLR2CD14e	44	40,2102	13,20363	15,40	80,58
TLR2CD4i	20	51,7805	28,12933	20,54	122,98
TLR2CD1416e	44	103,2950	28,57408	41,60	187,69
TLR2CD1416i	19	42,4542	19,18438	16,85	83,54
TLR2CD16e	44	70,6993	19,86326	27,88	125,21
TLR2CD16i	19	28,2284	13,33209	6,29	52,33
TLR4CD14e	28	12,3493	4,11215	5,00	20,94
TLR4CD14i	38	26,6247	16,09917	8,35	100,90
TLR4CD1416e	28	24,7568	8,85089	6,15	45,12
TLR4CD1416i	38	26,2905	20,32816	3,82	129,00
TLR4CD16e	28	8,5161	5,21597	1,00	17,86
TLR4CD16i	38	22,7197	17,61201	7,50	92,64
TLR3CD14e	13	8,9815	6,88853	2,81	24,45
TLR3CD14i	13	20,1023	7,15709	12,86	33,55
TLR3CD1416e	13	21,3377	15,61775	5,60	49,58
TLR3CD1416i	13	25,0454	9,84063	11,76	42,94
TLR3CD16e	13	8,9569	6,76570	2,29	23,35
TLR3CD16i	13	23,5415	6,63259	10,94	36,56
Kollektiv2007	48	,27	,449	0	1

Der Vergleich von TLR2-extrazellulär, CD14++Subset, ergab einen p-Wert von 0,066. Der Vergleich von TLR2-extrazellulär, CD14+CD16++ Subset, wies mit einem p-Wert von 0,116 einen positiven Trend auf.

Abb. 45: Expression von TLR2-extrazellulär auf CD14++CD16neg Monozyten in Beziehung zu lebenden vs. verstorbenen HD-Patienten, Signifikanzniveau $p : 0,066$

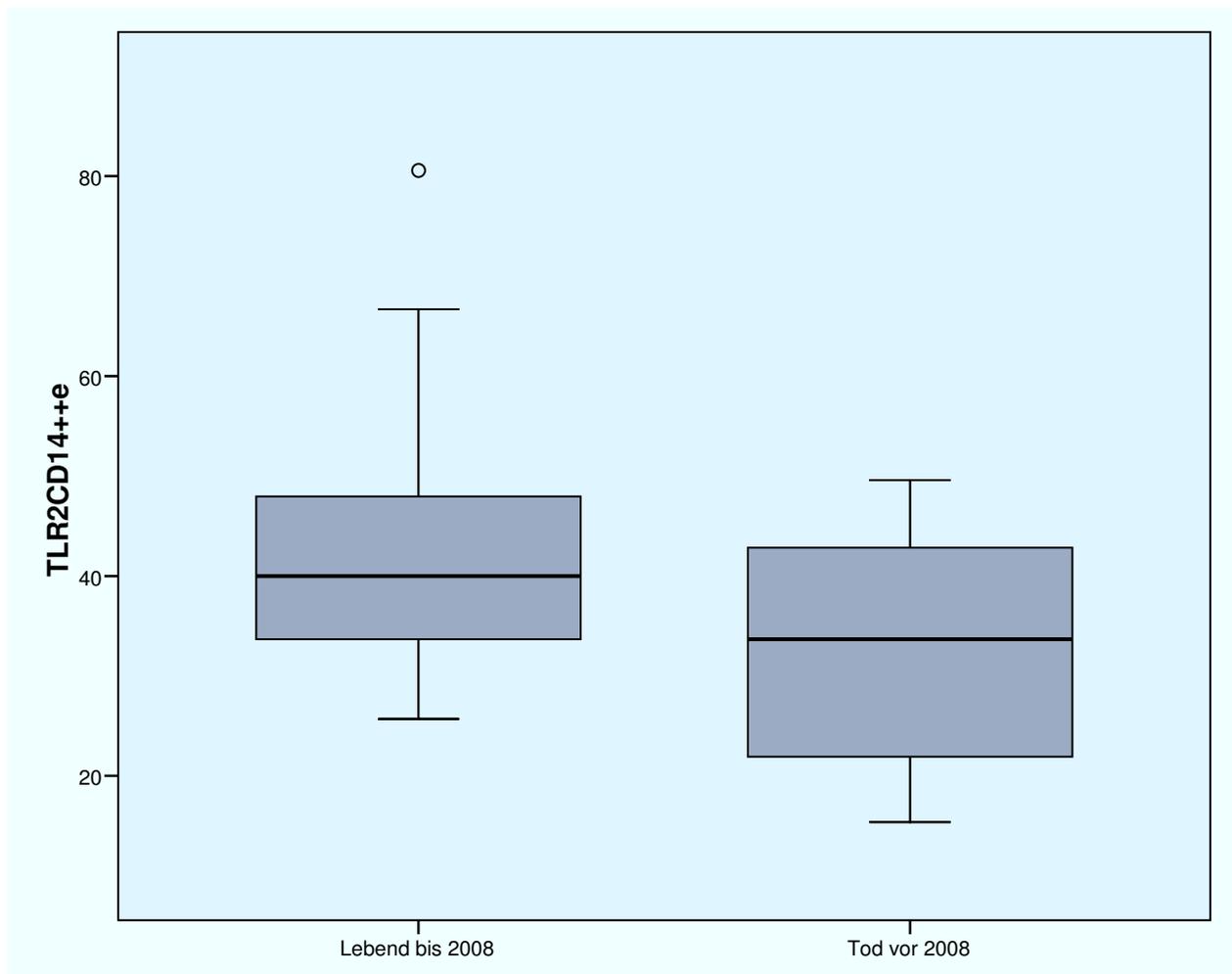
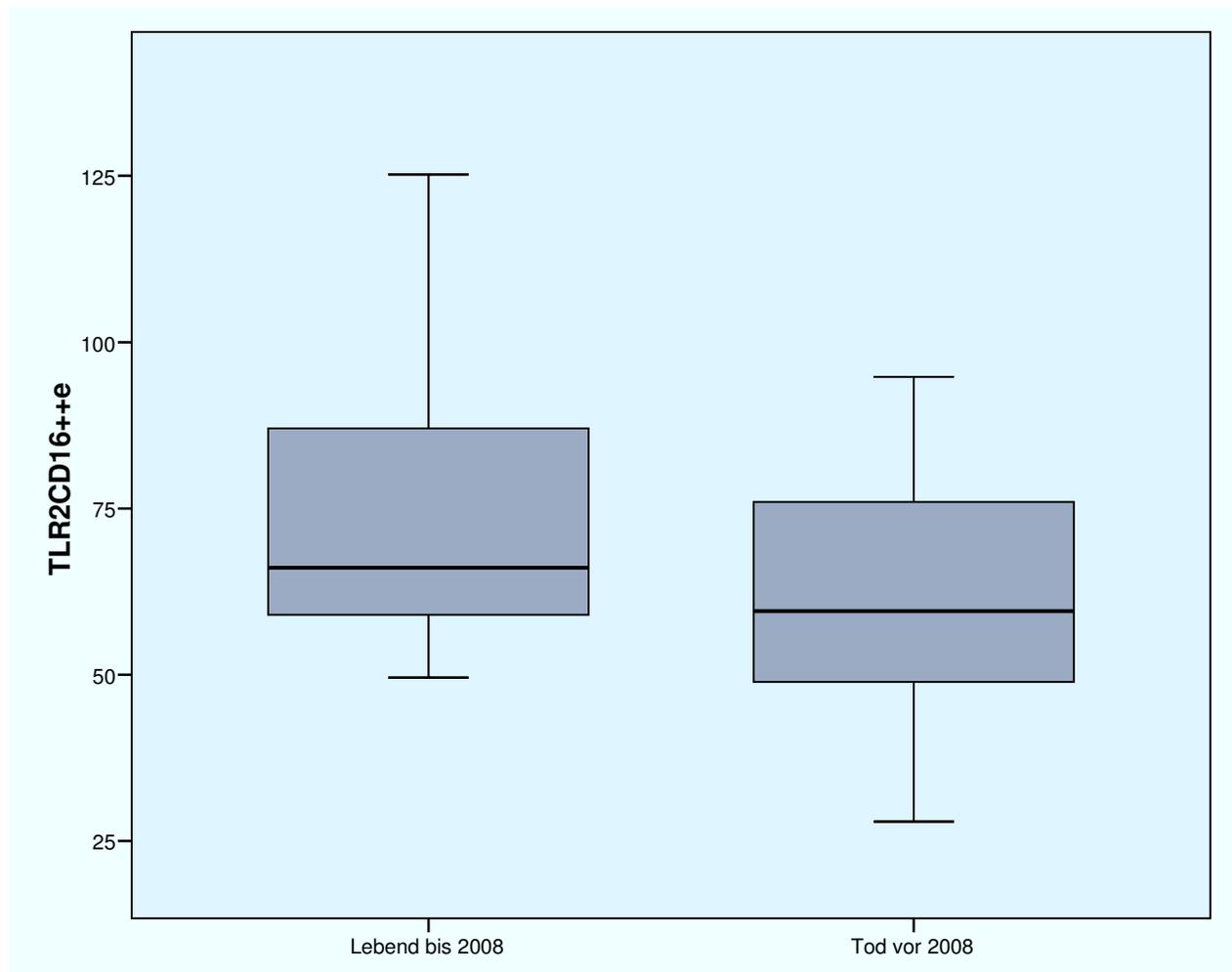


Abb. 46: Expression von TLR2- extrazellulär auf CD14+CD16++ Monozyten
lebende vs. verstorbene HD-Patienten
Signifikanzniveau $p : 0,116$



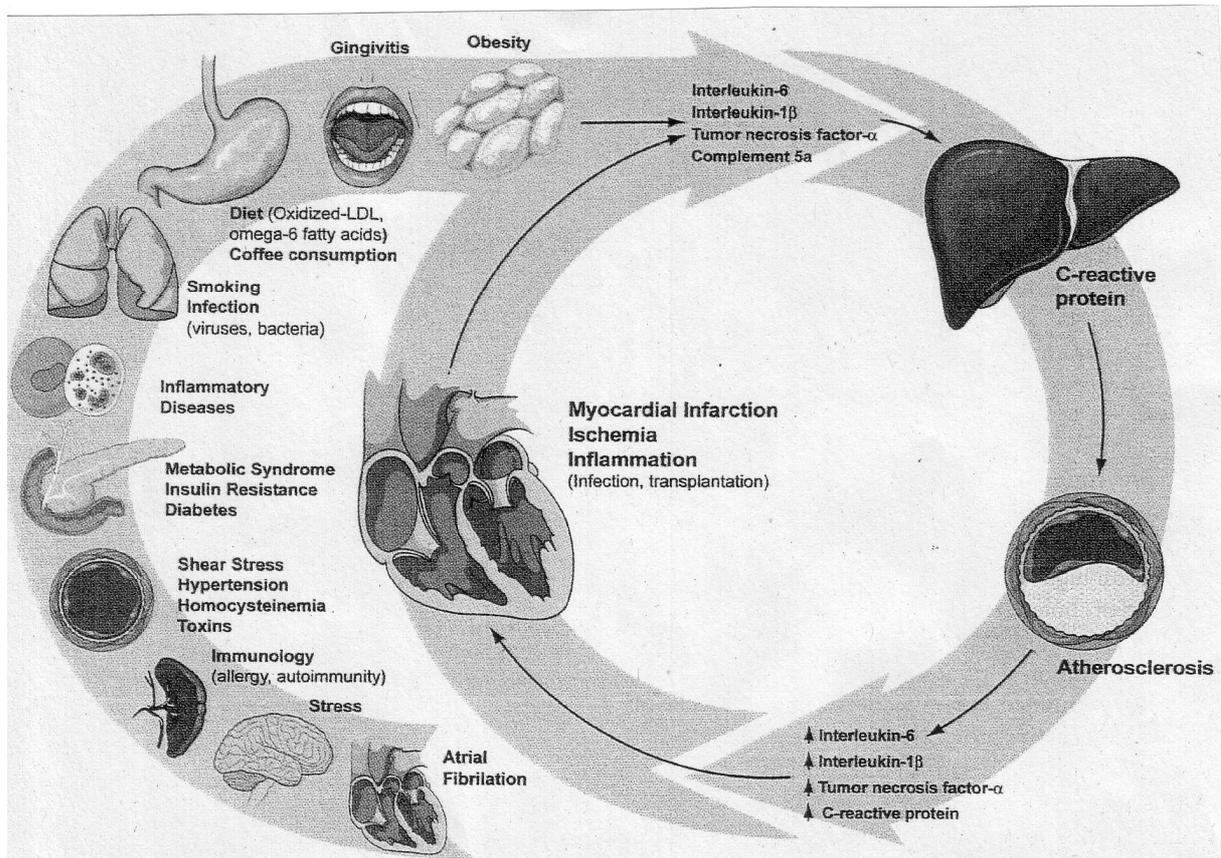
5 Diskussion

5.1 Serum-CRP in Bezug auf Komorbiditäten und Überleben

Als wichtige traditionelle Messgröße für Entzündungsprozesse wählten wir das CRP im Serum. Wie oben erwähnt, wurde es den Konzentrationen nach in drei Kategorien geordnet, zudem wurden größere Schwankungen extra für die klinischen Aussagen berücksichtigt. Grundsätzlich lässt sich erkennen, dass eine weitergehende Unterteilung der CRP Serumkonzentrationen in ‚leicht erhöht‘ und ‚stark erhöht‘ bei dieser Betrachtung nicht mehr Informationen liefert. Daher wird im Folgenden nur in CRP ‚normal‘ und CRP ‚erhöht‘ aufgeteilt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei erhöhtem Serum CRP auch mit gewisser signifikanter Wahrscheinlichkeit eine KHK vorlag.

Bei dem mit der KHK verbundenen Ereignis eines Myokardinfarkts lässt sich Analoges postulieren. Hier zeigen die kalkulierten Daten hochsignifikante Beziehungen. Dies bekräftigt die Annahme von Labarrere, dass das CRP ein sensibler Marker für das Fortschreiten einer kardiovaskulären Erkrankung ist, eingeschlossen auch eines Myokardinfarkts (Labarrere und Zaloga 2004: 499). Anhand der unten gezeigten Grafik (Abb. 4) lässt sich unser Ergebnis gut einordnen: hieraus ist die pathophysiologische Bedeutung des CRP im Krankheitsprozess ersichtlich, zum einen als Folge von Entzündungen, zum anderen als kausaler Faktor weiterer Organkomplikationen unter Einbeziehung proinflammatorischer Komponenten (Galle et al. 2003). In analoger Weise reihen sich unsere Daten ein (Abb. 12). Neuere Daten relativieren das zwar sensitive Serum-CRP als wirklich spezifischen Prädiktor einer Risikokonstellation (König und Pepys 2002, Pepys 2008).

Abb. 47 Integrative Beziehung des CRP in der Pathogenese der Arteriosklerose und ihrer Komplikationen (nach Laberrere und Zaloga)



Eine chronisch präsente Entzündung ist aber nicht nur, wie oben dargestellt, in Bezug auf direkte Gefäßschäden (und sekundäre Organkomplikationen) von Bedeutung, sondern ist unter anderem auch Ursache einer Erythropoetinresistenz (Scherberich 2005). Daneben wurden zunehmend sogenannte pleiotrope Effekte von Erythropoietin bekannt, die per se antientzündliche Wirkungen vermittelten. EPO vermochte in Tierexperimenten, einen neuronalen Zelluntergang nach vorübergehender Ischämie mit konsekutiver entzündlicher Umgebungsreaktion zu reduzieren (Lit. bei Scherberich, 2005). Die Problematik, bessere Einblicke in Entzündungsprozesse zu erhalten, war auch unser Ansatzpunkt Analysen an zirkulierenden Blutmonozyten vorzunehmen, von denen sogenannte aktivierte proinflammatorische Subpopulationen bekannt sind. Gerade diese Zellen sind hauptsächlich als Ziel- und Effektorzellen einer Entzündung in die Pathogenese der akzelerierten Arteriosklerose und der Progression von

Nierenerkrankungen involviert. Erst die differenzierte Subtypisierung bestimmter immunphänotypischer Subgruppen von Blutmonozyten, beteiligt an Entzündungsreaktionen, erlaubt hier weitere Zusammenhänge zu erkennen. Dies ist unter der traditionellen summarischen Betrachtung mononukleärer Leukozyten dagegen nicht möglich.

Unsere Auswertungen bezogen insbesondere Überlebenskurven nach Kaplan-Meier mit ein: die Dreiteilung des CRP wurde in diesen Auswertungen beibehalten und es zeigte sich eine stark abfallende Überlebenskurve bei Dialysepatienten mit erhöhtem CRP ($> 1,5$ mg/dl), wohingegen das leicht erhöhte CRP nur mit einer geringfügigen Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden war. Statistisch gesehen lag das Signifikanzniveau bei $p : 0,048$ im Log Rank (Mantel-Cox).

Ein fluktuierendes Serum-CRP erwies sich zudem als prognostisch ungünstig mit einem Log Rank (Mantel-Cox) von 0,17 Signifikanz. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in anderen Studien: Wanner et al. zeigten 1997, dass ein niedriges Serumalbumin, ein hohes CRP und Lipoprotein (a) starke und unabhängige Vorhersagen über die (erhöhte) Mortalität von Hämodialysepatienten zulassen. In diesem Zusammenhang bedeutsam ist die Studie von Iseki, die zum einen den Zusammenhang zwischen CRP-Höhe und Serumalbumin-Konzentration untersuchte und zum anderen zum Ziel hatte, die Bedeutung und den prognostischen Wert des CRP bezogen auf das Todesrisiko zu evaluieren (Iseki et al. 1999). Hieraus ist zu entnehmen, dass das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit hohem CRP erhöht war. Im Detail überlebten den Betrachtungsendpunkt von 84 Monaten circa 80% der Patienten mit CRP kleiner 10 mg/dl, von den Patienten mit CRP größer oder gleich 10 mg/dl erreichten diesen Zeitpunkt nur circa 40%. Diese beiden Untersuchungen bestätigen also den starken Zusammenhang zwischen CRP und Todeswahrscheinlichkeit eines Dialysepatienten.

Iseki et al. untersuchten 163 Patienten. Wir gelangten mit unserer größeren Patientengruppe von 284 Patienten zu einem vergleichbaren Ergebnis. Unsere Studie bekräftigt die Auffassung, dass eine regelmäßige CRP-Messung nützlich ist, um eine frühe Gewebeschädigung oder asymptomatische Infektion aufzudecken, um das Todesrisiko der Patienten durch geeignete therapeutische Maßnahmen zu verringern. Iseki et al. stellten fest, dass sogar eine einzige CRP-Laborwertbestimmung eine prädiktive Prognose zulässt (Iseki 1999: 1959). Wir wollten mit der Untersuchung der CRP-Schwankungen herausfinden, ob man die Vorhersagen noch präzisieren kann. In unseren Analysen wird erkennbar, dass ein Unterschied in CRP-Werten von größer 1 mg/dl zu einer Todesratenerhöhung mit einer Signifikanz von $p : 0,17$ führt.

Auch eine brasilianische Studie beschäftigt sich mit den fluktuierenden Leveln von CRP-Werten: in einem prospektiven Studienansatz wurde gezeigt, dass persistierend hohe Plasma-CRP-Werte ein schlechteres klinisches Outcome bewirken als gelegentlich erhöhte oder niedrige Serumkonzentrationen. Es ließ sich zeigen, dass persistierende Inflammation eine Vorhersage für den Tod darstellt (Nascimento 2004: 2807).

Von weiterem Interesse war für uns der Zusammenhang zwischen CRP und dem body mass index (BMI). Wir konnten erkennen, dass bei den Untergewichtigen nur nahezu halb so viele Patienten über normale CRP-Werte verfügten als bei den Normalgewichtigen. Daraus lässt sich ableiten, dass Unterernährung in Zusammenhang mit einer Erhöhung des CRP steht. Bei den Übergewichtigen wurde kein wesentlicher Unterschied deutlich. Dieses Ergebnis stützt mit Sicherheit die Existenz des MIA-Syndroms, das sich zusammensetzt aus Malnutrition, Inflammation und Atherosklerose (Nascimento 2004: 2807). Es wird hier angenommen, dass dieser Entzündungsprozess bei Unter-/Mangelernährung (erhöhtem Katabolismus) mit erhöhter Mortalität einhergeht (Nascimento 2004: 2807).

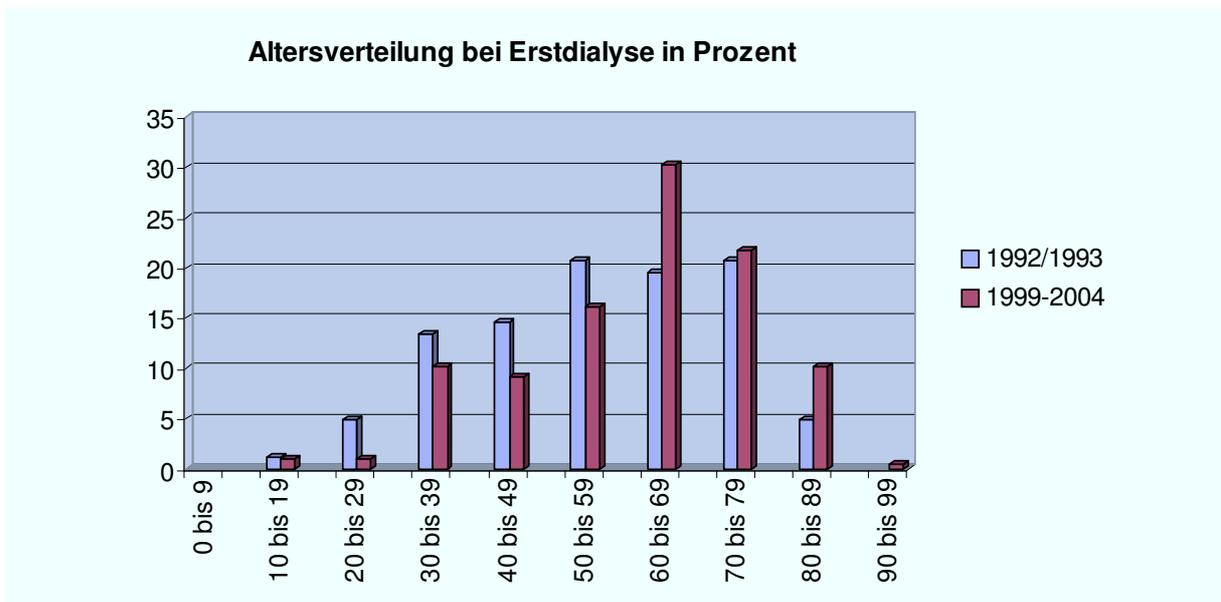
Eine richtungsweisende Grundlagenstudie zu diesem Thema liegt von Stenvinkel et al. vor. Die Gruppe beschreibt die Ursache des Energiedefizits zum einen in einer niedrigen Energieaufnahme, zum anderen aber auch in einem erhöhten Ruheenergieumsatz (REE). So zeigten sie, dass bei Patienten mit verschiedenen konsumierenden Erkrankungen Entzündung mit einem erhöhten REE assoziiert ist (Stenvinkel et al. 2000: 955-956). Unsere Untersuchung des CRP ist von großer Aussagekraft, da das Vorhandensein von Akute-Phase-Proteinen die Identifikation eines Hypermetabolismus zulässt (Stenvinkel et al. 2000: 956). Wir können also mit unseren Messungen die Patienten einem Morbiditätstyp der Unterernährung zuteilen. Stenvinkel et al. zeigten, dass es zwei Typen von Malnutrition bei Patienten mit Urämie und Nierenersatztherapie gibt: zum einen diejenigen, die durch das sogenannte Urämie-Syndrom per se und durch deren Folgen wie Inaktivität oder psychosozial veränderte Zustände unterernährt sind. Hier ist der REE normal. Zum anderen gibt es den Typ 2, der einen erhöhten REE und damit einhergehend verstärkten Katabolismus, oxidativen Stress und eine erhöhte inflammatorische Antwort zeigt (cytokin-driven-type2-malnutrition). Unsere CRP-Messungen lassen also diesen Typ 2 erkennen. Dies ist wichtig, da wir so den Patienten eine geeignete Therapie im Sinne einerseits einer Ernährungsumstellung, andererseits eines entzündungshemmenden Ansatzes zukommen lassen können, bevor es zu einer manifesten Mangelernährung mit Folgeerkrankungen kommt. Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit der Typ 1 ohne CRP-Erhöhung allein durch die Malnutrition gefährdet ist. Hier eröffnet sich ein neuer Ansatz für weiterführende Studien. Auch hinsichtlich einer möglichen Nierentransplantation der Häm-

dialysepatienten hat der BMI eine hohe Bedeutung: Extreme von sehr hohem und sehr niedrigem BMI vor der Transplantation sind Risikofaktoren für Patienten- und Transplantatüberleben (Meier-Kriesche 2002: 70). Mit unseren Ergebnissen in Einklang steht auch die dort getroffene Feststellung, dass bei hohem BMI vor Transplantation die Mortalität nicht erhöht ist, da hier lediglich das Transplantat negativ beeinflusst wird (Meier-Kriesche 2002: 70).

5.2 Verschiebung von Alter, Grunderkrankung und Komorbiditäten im Verlauf der letzten 12 Jahre

Einen wichtigen Teilaspekt unserer Studie machen die Veränderungen im Patientengut bei Erstdialyse aus. Wir verglichen die Patienten, die 1992 und 1993 zum ersten Mal dialysiert wurden mit denjenigen, die 1999 bis 2004 den Beginn ihrer Hämodialysebehandlung hatten. Als Untersuchungsschwerpunkt beschäftigten wir uns mit dem Alter der Patienten, der Grunderkrankung, die zur Dialyse führte, sowie den vorhandenen Komorbiditäten. Bezüglich des Alters sieht man im Allgemeinen eine Verschiebung des Alters hin zu älteren Erstdialysierten. Den größten Zuwachs erlangt hier die Gruppe zwischen 60 und 69 Jahren. Um diese Ergebnisse aus dem Kuratorium für Hämodialyse und dem Klinikum Harlaching mit den deutschlandweiten Daten zu vergleichen, eignet sich der Quasi-Niere-Bericht des Jahres 2003/2004 von Frei und Schober-Halstenberg (periodischer Bericht über Qualitätssicherung bei Nieren- insuffizienzbehandlung). Auch sie postulieren in Deutschland im Erhebungszeitraum 1996-2003 eine kontinuierliche Zunahme des medianen Patientenalters. 2003 waren weit über die Hälfte (64%) der neu zum Dialyseverfahren aufgenommenen Patienten älter als 65 Jahre (Frei, Bericht 2003/2004: 37). Wir konnten sehen, dass in der Altersgruppe von 60-99 Jahren die Patienten um 45,2% zugenommen haben, in der Altersgruppe von 80-99 Jahren sogar um 116%; dies bei einem Abfall der jüngeren Jahrgänge. Da es sich bei der Quasi-Niere Analyse um einen jährlichen Bericht handelt, kann man daraus die Verschiebungen in jedem Jahr gut ablesen, wir hingegen können durch die große Betrachtungsweite (12 Jahre) besser Aussagen zu längerfristigen Veränderungen treffen, da jährliche Schwankungen nicht einzeln berücksichtigt werden. Diesen Unterschied soll nochmals eine Gegenüberstellung der Grafiken aus unserer Studie und der des Quasi-Niere-Berichts 2003/2004 verdeutlichen. In unserer Grafik lässt sich die Alterszunahme direkt an der Rechtsverschiebung erkennen, in der Quasi-Niere Grafik entspricht dies etwa dem eingezeichneten Median der Jahre.

Abb. 48: Altersverteilung terminal niereninsuffizienter Patienten bei Erstdialyse



Wie in unserer Studie wurde auch im Quasi-Niere Bericht eine Untersuchung zur jeweiligen Grunderkrankung, die zur Dialyse führte, angestellt. Es liegen hier die Daten von 2003 vor, wobei allerdings kein Vergleich zu früheren Jahrgängen gezogen wird - der privilegierte Gesichtspunkt in unserer Untersuchung. In der folgenden Grafik soll der Unterschied in der Diagnoseverteilung unseres Patientenguts mit der vorliegenden Darstellung des Quasi-Niere Berichts veranschaulicht werden. Die Ergebnisse des Berichts lassen sich am ehesten mit unseren Daten von 1999-2004 vergleichen.

Abb. 49: Zur Urämie führende Grunderkrankungen bei Dialysepatienten 1992 und 1993

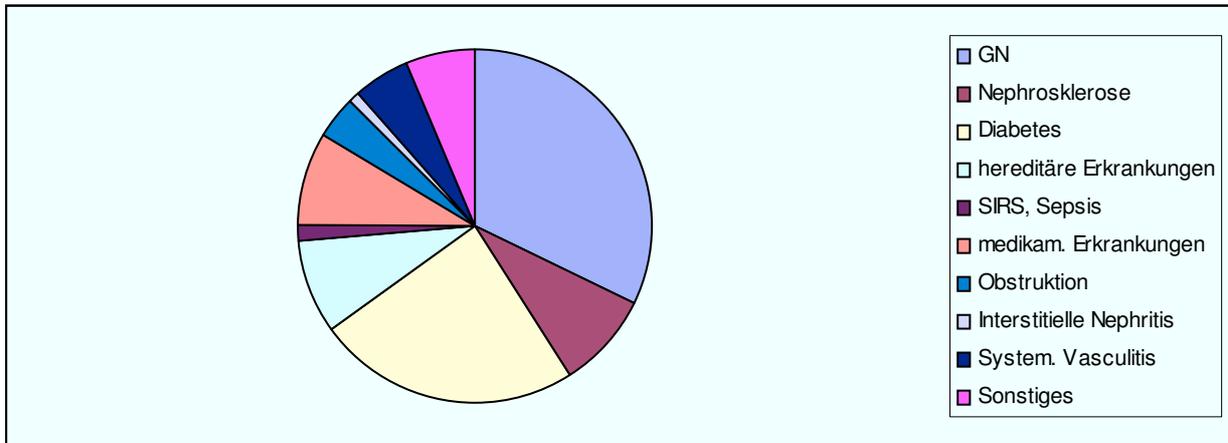
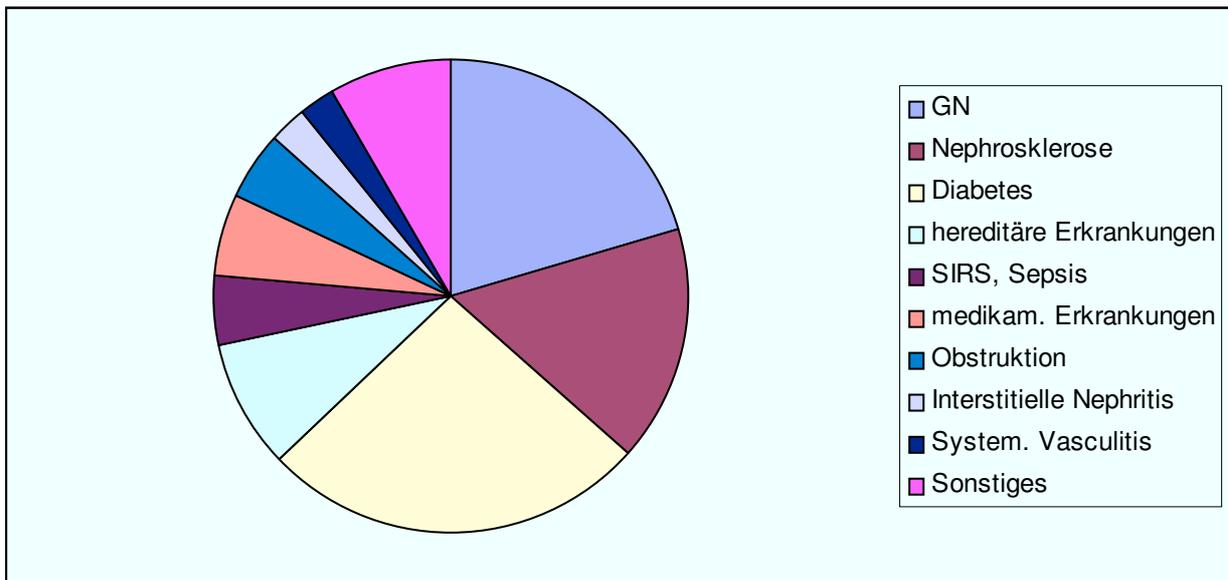


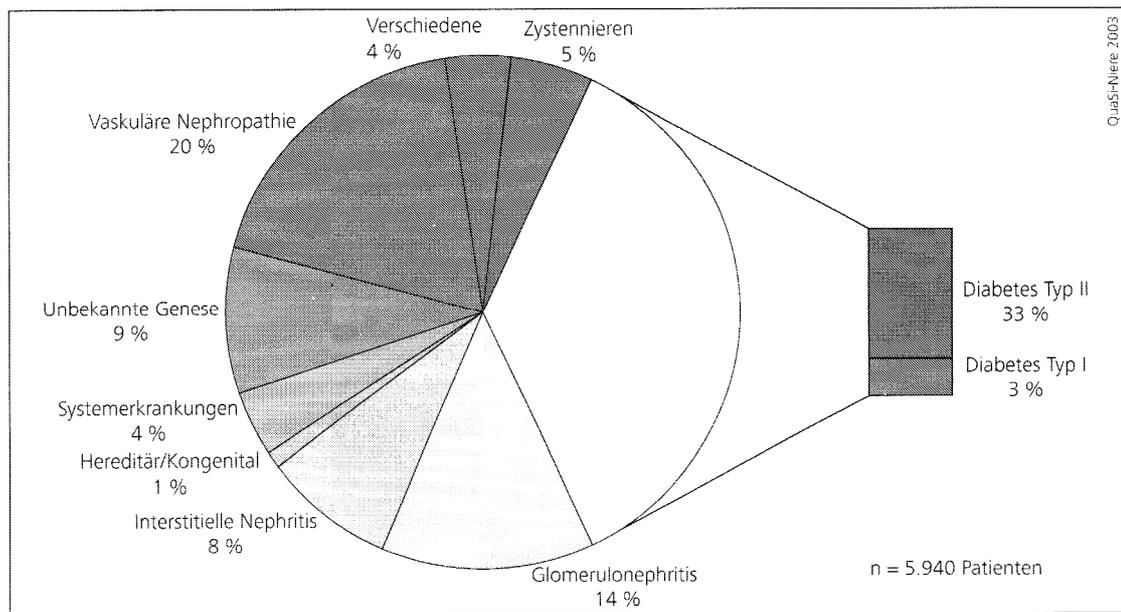
Abb. 50: Zur Urämie führende Grunderkrankungen bei Dialysepatienten 1999-2004



In der Gegenüberstellung lassen sich folgende Ergebnisse feststellen. Diabetes mellitus löst die Glomerulonephritis als häufigste Ursache eines chronischen Nierenversagens ab. Als dritthäufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie zeigten sich 1992 und 1993 hereditäre Erkrankungen, medikamentöse Ursachen und die Nephrosklerose mit jeweils 8,5%. Bei der Vergleichsgruppe 1999-2004 verdoppelte sich die Anzahl der Patienten mit Nephrosklerose

(16%), die scheinbar an Bedeutung gewinnt (Steigerung von 88,2%). Vergleichbar mit Abbildung 50 ist nur die unten stehende Abbildung 51 des Quasi-Niere-Berichts, da die Daten von Abbildung 49 bereits 12 Jahre zurückliegen.

Abb. 51 Zur Urämie führende Grunderkrankungen laut des Quasi-Niere Berichts (2003)



Der Quasi-Niere Bericht teilt die Diagnosen geringfügig anders ein: die vaskulären Nephropathien entsprechen unter anderem wohl der Nephrosklerose, Zystennieren werden extra erwähnt und es werden die infektiösen Krankheitsbilder wie SIRS und Sepsis, aber auch die medikamentösen Ursachen nicht gesondert erwähnt. Zusammenfassend lassen sich dennoch die von uns beschriebenen Hauptursachen auch hier in ähnlichem Maße erkennen. So nimmt den Großteil der Ursachen des chronischen Nierenversagens im deutschlandweiten Gesamtüberblick der Quasi-Niere Erhebung der Diabetes mellitus mit 36% ein. Dieser ist bei uns zwar auch als Hauptursache zu verzeichnen, aber mit um 10% niedrigeren Werten (26,3%). Dies liegt vielleicht an regionalen Unterschieden in den Diabetesprogrammen der hausärztlichen Betreuung und länderspezifischen Regelungen oder aber per se an den Lebensumständen und Lebensgewohnheiten der Patienten. Auch zeigt sich im gesamtdeutschen Vergleich eine Umkehrung der Inzidenz der Diagnosen der Glomerulonephritis, die bei uns

1999-2004 an zweiter Stelle der häufigsten Ursachen steht, in der Quasi-Niere Studie an dritter Stelle.

Entgegengesetzte Tendenzen gelten für die vaskuläre Nephropathie verglichen mit unserem Messwert der Nephrosklerose (in der Quasi-Niere Studie an 2. Stelle mit 20%, in unserer Untersuchung an 3. Stelle mit 16,0%). Diese Zunahme der Nephrosklerose verstärkt sich möglicherweise nur dadurch, dass unser Patientengut bis 1999 zurückreicht und die Quasi-Niere Erhebung nur Patienten von 2003/2004 miteinbezieht. Vor dem Hintergrund der Informationen über die Zunahme der Nephrosklerose in unseren beiden Vergleichsgruppen 1992/1993 und 1999-2004 sieht man somit den Bedeutungsanstieg der Nephrosklerose durch die Quasi-Niere Erhebung bestätigt.

Was den dritten Aspekt dieser Betrachtungsreihe, die Komorbiditäten, angeht, so ergab sich eine Zunahme des Gefäßrisikoprofils der hämodialysierten Patienten im Verlauf der betrachteten 12 Jahre. Es ließ sich eine Zunahme im Bereich der pAVK, des Diabetes, des Apoplexes, der Gefäßoperationen und damit verbunden der Amputationen verzeichnen. Rückläufig zeigten sich die koronare Herzerkrankung, die Häufigkeit der Myokardinfarkte und die Adipositas.

Es existieren leider wenige Studien, die mit diesen Untersuchungen vergleichbar sind, da es sich speziell um die Komorbiditäten von Hämodialysepatienten handelt. Jedoch kann man die Komorbiditäten der Dialysepatienten im Speziellen trotzdem mit den Trends für Nichtdialysepatienten messen. So findet sich beispielsweise der von uns festgestellte Rückgang der KHK und des Myokardinfarkts auch im Allgemeinen bestätigt: die kardiovaskulären Mortalitätsraten sind nach 1975 in den meisten Ländern um ca. 24%-28% gesunken (Dorner 2005: 13). Zum einen wird dies auf eine Verbesserung in der Therapie der KHK zurückgeführt (ca. 45%), zum anderen auf eine Reduktion der Risikofaktoren wie z.B. des Rauchens und der besseren Behandlung des Hypertonus (Dorner 2005: 13).

Die meisten Studien bezüglich der Komorbiditäten beziehen sich auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Dialysepatienten mit diversen Risikofaktoren und werden deswegen im Folgenden abgehandelt.

5.3 Auswirkung der Komorbiditäten auf die Überlebenszeit

Als Nächstes betrachten wir die Komorbiditäten der Dialysepatienten und deren möglichen Einfluß auf die Todesrate. Es ist erneut zu betonen, dass unsere Studie hier ausschließlich Hämodialysepatienten miteinbezieht, da sich im Vergleich von Hämo- zu Peritonealdialyse Unterschiede zeigen. In einer Studie von Bloembergen et al. scheinen Patienten mit chronischer Peritonealdialyse, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), ein um 19% höheres Mortalitätsrisiko zu haben. Fenton et al. fanden andererseits, dass sie ein um 27% niedrigeres Risiko haben (vgl. Collins 1999: 1065). Dieser Vergleich ist schwierig und lässt sich aus der Zusammenschau der Literatur nicht einheitlich beantworten. Plausibel könnte dies nur durch die Ansicht erklärt werden, dass sich über die Länge der Betrachtungszeit verschiedene Risikoniveaus ergeben, was sich auf die Kaplan-Meier-Analysen auswirkt (Collins 1999: 1065).

Beim Vergleich von Hämodialyse und Peritonealdialyse ist ebenfalls die zugrundeliegende Ursache, die zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hat, zu beachten (Vonesh 2004: 2389). Des Weiteren gibt es auch interessante Aspekte in Untersuchungen nicht-dialysepflichtiger chronisch Nierenkranker (Tonelli et al. 2006), die zwar aufgrund des Patientenguts nicht direkt mit unserer Studie vergleichbar sind, aber zur ergänzenden Betrachtung des Themas beitragen.

Um anfänglich einen Überblick zu gewinnen, betrachtet man am besten Tabelle 31, aus der ersichtlich wird, welche Komorbiditäten der untersuchten Patienten wir bewertet haben und in welchem Maße sie auf deren Überlebenswahrscheinlichkeit Einfluss genommen haben.

Tab. 31: Komorbiditäten und Signifikanz

CRP	p : 0,048
Diabetes	p : 0,07
Body mass index	p : 0,07
pAVK	p : 0,18
KHK	p : 0,002
Myokardinfarkt	p : 0,000

Um dies im Einzelnen zu veranschaulichen, sollen einige patientenbezogene Aussagen herangezogen werden:

In unserem Patientengut gab es bei Dialysepatienten mit Diabetes mellitus doppelt so häufig Todesfälle zu verzeichnen als bei Nicht-Diabetikern. Weiter zeigte sich, wie schon oben erwähnt, dass Untergewicht schädlich für Dialysepatienten ist, wohingegen Übergewicht eher vorteilhaft ist. Von Bedeutung ist weiterhin auch der Befund, dass sich die Todesrate verdoppelt, wenn Dialysepatienten auch gleichzeitig an einer pAVK leiden. Als ähnlicher Risikofaktor zeigt sich bei der Betrachtung der Gefäßschäden die koronare Herzerkrankung.

Somit ist festzuhalten: wenn ein Dialysepatient keine KHK aufweist, so verfügt er auch über ein um 20% niedrigeres Risiko, im Rahmen der Dialysebehandlung zu versterben. Parallel ging ein stark erhöhtes CRP mit einer erhöhten Mortalität einher.

Dies waren einzelne Aspekte unserer Betrachtung der Komorbiditäten. Zu dieser Thematik existieren viele Publikationen, die durch unterschiedliches Patientengut und Studiendesign nicht immer mit unseren Untersuchungsergebnissen übereinstimmen. Immunpathologische Analysen im Zusammenhang mit Komorbiditäten und Mortalität, wie wir sie mit zirkulierenden Blutmonozyten vorgenommen haben, sind bisher aus der Literatur nicht bekannt.

Wie oben erwähnt, lässt sich ein Unterschied in der Art der verschiedenen Dialyseverfahren erkennen, viele Publikationen unterscheiden jedoch nicht genau und betrachten Dialysepatienten ohne genauere Aufschlüsselung.

Zuerst stellt sich die Frage, welche Komorbiditäten für das Überleben der HD-Patienten relevant sind. Wir beschränkten uns in der Auswertung mit den oben aufgelisteten.

Andererseits werden in dieser Arbeit bisher noch unbekannte Messgrößen (hier: zell-immunologische Parameter) wie die Monozyten-Phänotypisierung dreier funktionell unterschiedlicher Monozyten-Untergruppen in die Auswertungen einbezogen. Beschäftigt man sich nur mit der Frage nach den Auswirkungen der einzelnen Komorbiditäten, wäre der Vorschlag von Beddhu in Betracht zu ziehen, der deutlich macht, dass eine einfache Komorbiditätenskala wie der Charlson Comorbidity Index in der Lage ist, das Outcome (relatives Mortalitätsrisiko war in Beddhus Untersuchung bei $p = 0,0002$ bei der Anwendung des Scores) und die Kosten der Dialysepatienten abzuschätzen (Beddhu 2000: 609). Die in dem Index aufgezeigten Komorbiditäten und die einfache Durchführung der Anamnese lässt sich aus der Abbildung des Indexes (Abb. 44) entnehmen.

Abb. 52: Charlson Comorbidity Index

Comorbidity Index and Score of Charlson et al

Seite 1 von 1

INSTITUTE FOR ALGORITHMIC MEDICINE

Comorbidity Index and Score of Charlson et al

Purpose: To use the comorbidity score developed by Charlson et al to give an estimate of 10 year survival for a patient. 

Age of the patient years

Does the patient have?

AIDS? Yes No

Cerebrovascular disease? Yes No

Chronic pulmonary disease? Yes No

Congestive heart failure? Yes No

Connective tissue disease? Yes No

Dementia? Yes No

Hemiplegia? Yes No

Leukemia? Yes No

Malignant lymphoma? Yes No

Myocardial infarction? Yes No

Peripheral vascular disease? Yes No

Ulcer disease? Yes No

Click the appropriate column for each condition (give only 1 answer per row)

	none	without end organ damage	with end organ damage	
Diabetes mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	none	mild	moderate	severe
Liver disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Renal disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	none	non-metastatic	metastatic	
Malignant solid tumor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	



Analysiert man die einzelnen Komorbiditäten, so scheinen das Alter (Douthat 1995: 97; Mailloux 1988: 855) und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus das Überleben zu schmälern (Mailloux 1988: 855). Auch die Abstammung der Patienten scheint nach Literaturangaben einzufließen und bedingt Unterschiede im Überleben (Lowrie 1990: 458). Dies wird auch in einer Übersichtsarbeit von Johnson et al. deutlich: Mit jedem zusätzlichen Lebensjahr ist ein relatives Todesrisiko von 1,029 anzunehmen. Das relative Risiko für Diabetes mellitus liegt bei 1,91, das einer Herzerkrankung bei 1,59 und das einer peripheren arteriellen Gefäßerkrankung bei 1,58.

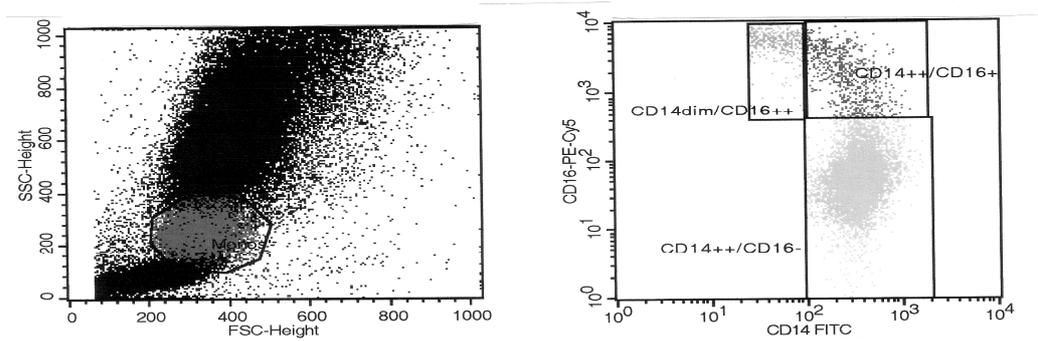
Wir begutachteten bei den Komorbiditäten Faktoren, die außerhalb der eigentlichen Grunderkrankung, die zur Dialyse führte, standen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass gerade auch Indikatoren einer Komorbidität oder einfach einer Zweit- oder Dritterkrankung, die mit der nephrologischen Grunderkrankung verbunden sind, das Überleben an der Dialyse beeinflussen. Zum Beispiel scheint es sinnvoll, bei größer angelegten Studien auch die Diagnose der zur Urämie geführten Nierenerkrankung, die Art und Dauer des Dialyseverfahrens und die Dialysemodalitäten miteinzubeziehen (Mailloux 1994: 127). Wir versuchten als Komorbiditäten auch Laborparameter zu etablieren, wie z.B. auch von Avram vorgeschlagen (Avram 1995: 209). Er hält das Serumalbumin für den wirkungsvollsten Marker um die Überlebenszeit zu prognostizieren (Avram 1995: 209; Lowrie 1990: 458). Wanner schließt bei diesem Aspekt das CRP und Lipoprotein (a) ein und zeigt, dass dies einen großen prädiktiven Wert hat (Wanner et al. 1997: 53). Wir versuchten, das CRP neben den zellimmunologischen Kriterien weiter zu etablieren. Bestätigt wurde dies mit dem signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter CRP-Serumkonzentration und erhöhter Sterblichkeit ($p = 0.048$)

5.4 HLA-DR-Expressionen nicht-aktivierter und aktivierter Blutmonozyten in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Hämodialysebehandlung

Um diese Ergebnisse einordnen zu können, ist es sinnvoll, sich die Grundlagen nochmals zu verdeutlichen: Blutmonozyten sind essentielle antigenpräsentierende und mit vielen anderen immunkompetenten Zellen kooperierende Akteure des Immunsystems. Im Wesentlichen beschränken wir uns auf die von der Gruppe um Ziegler-Heitbrock und unserer Arbeitsgruppe beschriebenen Differenzierungen von Blutmonozyten-Untergruppen: die CD14⁺⁺, die CD14^{+/16+} (intermediärer Typ, IFN-produzierender Typ) und die CD14⁺CD16⁺⁺ (proinflammatorischer Typ). Anhand ihrer Expression an HLA-DR, CD86 (Lymphozyten-kostimulierendes Antigen) und Toll-like-Rezeptoren (vgl. Kap. 5.5) lassen sich Blutmonozy-

ten weiter charakterisieren. Die hier gewählte Nomenklatur monozytärer Subpopulationen ist aktuell durch einen Workshop im Rahmen des im September 2008 erfolgten internationalen Kongresses der Europäischen-Makrophagen-und-Dendritischen-Zell-Gesellschaft (EMDS) behandelt und bestätigt worden. In folgender Abbildung sind die beschriebenen Subpopulationen der Blutmonozyten dargestellt, wie sie in der FACS-Analyse aufgespalten werden.

Abb. 53: FACS-Analyse von Subpopulationen peripherer Blutmonozyten



CD14 ist ein multifunktionaler (pleiotroper) Rezeptor, das Endotoxin, bakterielles Lipopolysaccharid bindet (Ferrero et al. 1994). Es kommt als Membranantigen auf Monozyten und Makrophagen vor und ist ein 53kDa großes Antigen, das mittels Glykophosphatidyl-inositol-Anker an die Zellmembran gebunden ist. CD14 ist zusammen mit dem akzessorischen MD2-Molekül darüber hinaus Bestandteil des TLR4 Rezeptors.

CD16 ist ein weiteres Oberflächenmolekül, ein niedrigaffiner Fc-gamma-III-Rezeptor, mit dessen Expression sich aktivierte Blutmonozyten darstellen. CD16+ Monozyten sezernieren besonders viele Zytokine, haben hohe Phagozytosekapazität und höhere HLA-DR Expression (als CD16 neg. Zellen).

Bei gesunden Patienten ist der Großteil peripherer Blutmonozyten CD14++, nur ca. 8% exprimieren zusätzlich CD16 (Scherberich 1999: 209). Diese Population (entspricht HLA-DR2) zeigt Merkmale von Gewebsmakrophagen (Ziegler-Heitbrock 1993: 2053) und ist bei Patienten mit chronischen Infektionen (Draude 1999: H1144), systemisch-inflammatorischen Syndromen, Hyperlipidämie, AIDS und Nierenversagen erhöht (Scherberich 1995; 1998). In manchen Fällen ist sie sogar stark erhöht auf bis zu 20%, in einigen Fällen sogar mehr (Scherberich 1999: 209). Diese Zellen zeigen auch verstärkte Phagozytoseaktivität (Nockher und Scherberich 1998; Scherberich 1999).

Unsere Ergebnisse lassen sich in folgender Tabelle zusammenfassen:

Tab. 32: Anteil und klinische Signifikanz definierter Blutmonozyten-Subsets

Betrachtete Blutmonozytenpopulationen	Erhöhtes Todesrisiko bei folgenden Werten	Signifikanz Log Rank (Mantel-Cox)
Gesamt HLA-DR	< 200	P = 0,19
HLA-DR1 (CD 14++)	> 80	P= 0,12
HLA-DR2 (CD14++16+)	< 650	P= 0,1
HLA-DR3 (CD14+16++)	< 850	P= 0,04

Wir betrachteten die oben definierten Subpopulationen und die Überlebenszeit der Dialysepatienten. Es ließ sich aus den oben genannten Signifikanzen erkennen, wie gut sich eine prognostische Aussage mittels der von uns festgelegten Trennwerte, die in der mittleren Spalte der Grafik aufgezeigt sind, angeben lässt.

Es sollte in größeren Folgestudien geklärt werden, ob sich das Signifikanzniveau weiter erhöht. Bei hier nur in 31 Fällen zur Verfügung stehenden HLA-DR Expressiondaten musste es sich zwangsläufig schwierig gestalten, ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. In diesem Sinne ist es umso bemerkenswerter, dass sich im Falle der HLA-DR Expression auf der Monozyten-subpopulation CD14+CD16++ ungeachtet der relativ niedrigen Patientenzahl eine statistisch signifikante Aussage ergab.

Um einen klinischen Ausblick zu geben, lässt sich Folgendes postulieren:

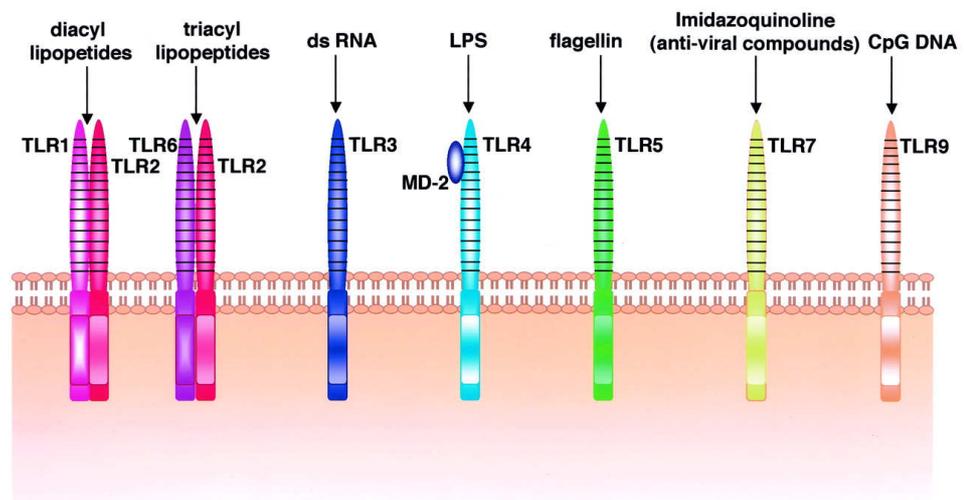
Aktivierete monozytäre Effektorzellen exprimieren in höherem Maße HLA-DR. Stressoren wie zum Beispiel die chronische Hämodialysebehandlung führen zu einer Abregulation der Gesamt-HLA-DR-Expression (Messwert kleiner 200). Eine unter dem definierten Messwert (RFC) ermittelte HLA-DR Expression ist mit höherer Sterblichkeit assoziiert (siehe Kap. 4.4.2.1). Besonders deutlich lässt sich die Modulation der Expression und eine damit einhergehende erhöhte Todesrate in der Gruppe der proinflammatorischen Subpopulationen, also CD14+16++ (HLA-DR3), erkennen. Hier ist kein Patient mit höherem HLA-DR-Wert als 850 gestorben, während mit niedrigerer HLA-DR-Expression fast die Hälfte der Dialysepatienten verstorben sind. Es ist deshalb anzunehmen, dass eine Aktivierung des Immunsystems mit hohen CD16/HLA-DR Expressionen Patienten durch eine verbesserte Abwehr einen Überlebensvorteil gewährt. Umgekehrt gilt, dass Patienten, die einem chronischen Entzündungszustand, den die Hämodialyse darstellt, ausgesetzt sind und diesem keine adäquate Immunreaktion entgegenbringen können, schneller versterben. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, da sie erstmals Prognosen bezüglich des Überlebens zulässt. Es gibt keine vergleichbare Studie in der Literatur, die sich in diesem Zusammenhang mit der Überlebenswahrscheinlichkeit von HD-Patienten beschäftigt. Daher stehen hier noch viele Fragen offen. Zum Beispiel zeigt sich bei klinisch stabilen versus an chronischen Entzündungen erkrankten Hämodialysepatienten, dass die CD14+CD16+-Populationen bei beiden Betrachtungsgruppen erhöht sind. Bei den Patienten mit entzündlichem Status sind sie im Mittel auf 24% erhöht; bei gesunden Kontrollen beträgt dieser Wert nur im Mittel 8% (Nockher und Scherberich 1998; Scherberich 1998). Auch Saionji zeigt bestätigend, dass chronisches Nierenversagen unter Hämo- und Peritonealdialyse zu signifikant höheren Absolutwerten von CD14+/16+ Monozyten ($p < 0,001$) verglichen mit solchen der gesunden Kontrollgruppe führt (Saionji 2001: 21).

Zusammenfassend eröffnen unsere zellimmunologischen Analysen im Bezug auf Mortalität von Dialysepatienten neue Wege in der prognostischen Einschätzung dieser Patienten.

5.5 Toll-like-Rezeptoren

Im Anschluss an die HLA-DR-Bestimmungen wenden wir uns den TLR-Messungen zu. Toll-like-Rezeptoren sind eine spezielle Form der Pattern Recognition Receptors (PRR), die als Teil des angeborenen Immunsystems Antigene, sogenannte pathogen-associated molecular patterns, kurz PAMPs, (z.T. auch DAMPS: damage-associated molecular patterns) von Krankheitserregern oder endogenen Liganden (Sauerstoffradikale, Matrixsubstanzen, Hitzeschockproteine Gerinnungsfaktoren) erkennen. Reaktionen des Immunsystems, an denen CD14 und TLR beteiligt sind, können zu erhöhter Anfälligkeit für inflammatorische Erkrankungen führen (Scherberich 2005; 2008). Es gibt verschiedene TLR, die vielfältige Antigene erkennen und in unten stehender Abbildung zusammengefasst sind.

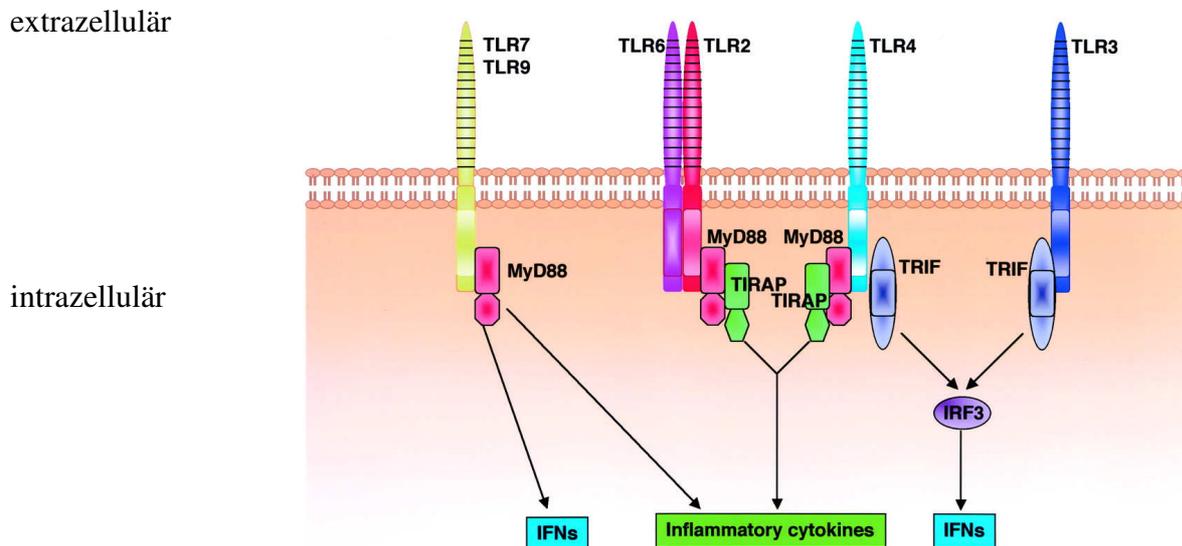
Abb. 54: TLR und ihre ausgewählten Liganden (Akira 2003)



Wir betrachteten TLR2, TLR3 und TLR4. TLR2 bindet Lipoproteine, TLR3 doppelsträngige virale RNA und TLR4 unter anderem bakterielles Lipopolysaccharid (Endotoxin). Die Erkennung der verschiedenen Proteine löst eine Signalkaskade aus, die zur Stimulation der Infektabwehr führt. Neueste Studien zeigen zudem, dass auch nicht-pathogene Liganden wie 1-hydroxylvitamin D3 immunmodulierend (in der Regel abregulierend) auf TLR wirken können (Scherberich et al. 2005). Nach Bindung der Antigene (Liganden) werden durch verschiedene

Transduktionen (intracellular signaling) inflammatorische Zytokine und IFNs ausgeschüttet (Akira, 2003). Wie aus Abbildung 55 ersichtlich, hat fast jeder TLR einen extrazellulären und einen intrazellulären Anteil. Extra- und intrazelluläre Komponenten von TLR2 und TLR4 konnten wir mittels FACS-Analysen darstellen. Bei TLR2 und TLR4 stellten wir unsere Messungen von extra- auf intrazellulär um, da die intrazellulären Messgrößen eine größere klinische Aussagekraft hatten. Für TLR3 wurden jeweils beide Domänen des Rezeptors gemessen. Der zyttoplasmatische TLR-Anteil ist die Signaldomäne, die der des IL-1-Rezeptors entspricht (Faure, 2000). Eine Aktivierung der TLR hat eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-kappa-B und Rekrutierung verschiedener second messenger zur Folge (Holländer 2006: 39), und induziert unter anderem Zytokine und Moleküle, die kostimulierend auf das adaptative Immunsystem wirken (Faure 2000). Zu Beginn der Kaskade steht das Adapterprotein MyD88, dann wird das Signal über weitere Kinasen weitergeleitet (Holländer 2006: 39) bis zur Aktivierung von NF-kappaB mit konsekutiver Expression von Genen, die eine Entzündungsreaktion initiieren. Hierzu zählen TNF-alpha, IL-1, IL-12, E-Selektin (CD62E) und weitere Proteine, die intrazellulär Mikroorganismen abtöten, wie zum Beispiel die induzierbare NO-Synthase (Holländer 2006: 39)

Abb. 55: TLR-Signalkaskade (Akira 2003)



Da die Materie der TLR-Bestimmungen relativ komplex ist, erscheint es sinnvoll, nochmals kurz die Grundlagen der Messungen darzustellen: Es wurden die Toll-like-Rezeptoren 2, 3 und 4 verwendet und teilweise die intrazellulären, teilweise die extrazellulären Rezeptoren

gemessen, da im Verlauf der Messungen zur besseren Aussagekraft bei TLR2 und TLR4 von extra- auf intrazellulär gewechselt wurde. Bei TLR3 stehen uns beide Werte zur Verfügung. So erhalten wir 6 Messgrößen (TLR2e, TLR2i, TLR3e, TLR3i, TLR4e, TLR4i), die nochmals - wie die HLA-DR-Bestimmung auch - in CD14++, CD14+/16+ und CD16++ unterteilt werden. Resultat sind 6 Einzelmesswerte pro Rezeptor, insgesamt 18 Einzelwerte. Diese Messungen fanden in unserem Patientengut der Hämodialysierten statt. Dies war ein neuer Ansatzpunkt, da es sich um eine klinisch orientierte Untersuchung handelte. Bestehende Studien basieren meist auf Zellkulturmodellen, zum Beispiel humanen Hautendothelzellen (Faure 2000) oder in-vitro-Ansätzen (Scherberich 2005). Wir versuchten zu erkennen, ob die Dialysebehandlung als chronischer Stressor für den Organismus zu einer im eigentlichen Sinne durch nicht-pathogene Liganden ausgelösten TLR-Aktivierung führen kann. Das Ergebnis unserer Messreihen stellt Tabelle 33 vor.

Tab. 33: Mittelwerte der TLR-Messungen auf Blutmonozyten von Hämodialysepatienten

TLR-Kodierung	Mittelwert
TLR2CD14e	40,21
TLR2CD14i	51,78
TLR2CD1416e	103,29
TLR2CD1416i	42,45
TLR2CD16e	70,69
TLR2CD16i	28,22
TLR3CD14e	8,98
TLR3CD14i	20,10
TLR3CD1416e	21,33
TLR3CD1416i	25,04
TLR3CD16e	8,95
TLR3CD16i	23,54
TLR4CD14e	12,34
TLR4CD14i	26,62
TLR4CD1416e	24,75
TLR4CD1416i	26,29
TLR4CD16e	8,51
TLR4CD16i	22,71

Es läßt sich postulieren, dass der extrazellulär exprimierte Teil von TLR2 auf CD14++Monozyten niedriger ist; bei CD14+/16+ und CD16++ Zellen dominiert der intrazelluläre Anteil. Bei TLR3 werden auf allen Monozytensubpopulationen die intrazellulären Domänen höher exprimiert als die extrazellulären. Gleiches gilt für TLR4. Bei TLR4 stellt sich

als absolut höchster RFC-Wert der TLR4CD14+/16+i-Anteil (26,29) dar, was auch für TLR3 (TLR3CD14+/16+i = 25,04) gilt. Zusätzlich zu den absoluten RFC-Werten ist der Vergleich der Messungen zwischen Normalpersonen und Hämodialysepatienten wichtig. Hier läßt sich feststellen, dass bei den signifikanten TLR2-Expressionen immer die Gruppe der Normalpersonen den höheren Wert repräsentiert, sowohl bei den Analysen für intrazelluläre als auch für extrazelluläre TLR-Epitope. Es scheint, als ob keine wesentlicher Unterschied zwischen aktivierten CD16++ exprimierenden Zellen und nichtaktivierten Zellen besteht, sondern vielmehr eine verminderte Expression aller Zellreihen - ob nun aktiviert oder nicht - ein Abwehrdefizit eines Hämodialysepatienten auslöst. Übereinstimmend mit diesen Überlegungen stellt sich der Vergleich der TLR2-RFC Messwerte der noch Lebenden mit verstorbenen Hämodialysepatienten dar. Auch hier leben diejenigen Patienten mit höheren RFC-Werten länger. Eine Ausnahme bildet TLR4, da hier die Normalpersonen niedrigere RFC aufweisen. Wie oben erwähnt, gibt es keine vergleichbaren Studien mit ähnlicher Fragestellung. Daher können wir mit unserer Bestandsaufnahme erste Daten liefern, eine Vergleichsgrundlage weiterer Untersuchungen.

6 Zusammenfassung

Anhand einer klinisch orientierten Studie untersuchten wir die Morbidität und Mortalität von Hämodialysepatienten. Fünf verschiedenen Fragenkomplexe standen im Vordergrund:

- 1.) Wie stellt sich der Zusammenhang zwischen der CRP-Serumkonzentration, KHK, Myokardinfarkt und Körpergewicht (body mass index) dar ?
- 2.) Welche Veränderungen - Alter, Grunderkrankung und Komorbiditäten - werden bei der Datenerhebung in den Jahren 1999-2004 gegenüber denen eines Dialysebeginn circa 10 Jahre früher (Vergleichjahre 1992/1993) erkennbar ?
- 3.) Wie wirken sich Diabetes mellitus, Körpergewicht, pAVK, KHK, Myokardinfarkt und CRP-Serumspiegel auf die Überlebensrate aus ?

- 4.) Welche Rolle kommt in diesem Zusammenhang drei von uns definierten funktionell wichtigen Subpopulationen peripherer Blutmonozyten zu ?
- 5.) Haben unterschiedliche HLA-DR- und CD14⁺⁺, CD14⁺⁺CD16⁺ und CD14⁺ CD16⁺⁺ Expressionen peripherer Blutmonozyten prognostische Aussagekraft für die Überlebenszeit von Patienten unter Nierenersatztherapie ?
- 6.) In welchem Zusammenhang stehen Mustererkennungsrezeptoren, das heißt Toll-like-Rezeptoren auf Blutmonozyten mit dem Bild der Urämie, sowie der Morbidität und Sterblichkeit von Dialysepatienten ?

Zu 1.)

Deutlich erkennbar war, dass bei Patienten mit einer CRP-Serumkonzentration von > 0,5mg/dl in höherem Prozentsatz (34,8% zu 21,9%) eine KHK vorlag als bei Patienten mit normalem CRP-Spiegel.

Ein Myokardinfarkt trat bei erhöhtem CRP häufiger ein. So hatten Patienten mit normalem CRP in 96,9% der Fälle keinen Myokardinfarkt, Patienten mit erhöhtem CRP hingegen erlitten zu 83,8% einen Herzinfarkt (Chi-Quadrat nach Pearson 0,05).

Die Gruppe von Dialysepatienten mit Untergewicht hatte lediglich zu 12,8% normale CRP-Serumkonzentrationen, die Gruppe mit Normalgewicht zu 22,8%, die Gruppe mit Übergewicht zu 19,1%. Übergewicht hatte zudem bei HD-Patienten einen Überlebensvorteil.

Zu 2.)

Hinsichtlich des Alters nahm im 10-jährigen Vergleichszeitraum die Anzahl der Hämodialysepatienten in der Altersgruppe von 60-99 Jahren um 45,2% zu, in der Altersgruppe von 80-99 Jahren sogar um 116%.

Die Inzidenz bei den jüngeren Jahrgängen fiel ab. Ein Diabetes mellitus löste die Glomerulonephritis als häufigste Ursache eines chronischen dialysepflichtigen Nierenversagens ab. Es verdreifachte sich der Anteil an Patienten mit SIRS und septischen Krankheitsbildern. Der Anteil an Patienten mit interstitieller Nephritis verdoppelte sich. Toxische Ursachen reduzierten sich um 30%, bei hereditären Ursachen blieben die Werte stabil (8,5% vs. 8%).

Bei den Komorbiditäten ließ sich ein Abfallen der Raten der KHK, des Myokardinfarkts und der Adipositas finden. Zunahmen verzeichneten die übrigen kardiovaskulären Ereignisse wie Apoplex, pAVK, Gefäßoperationen und Amputationen.

Zu 3.)

Wir verfolgten den Aspekt, inwieweit sich verschiedene Komorbiditäten auf das Todesrisiko bei Hämodialysepatienten auswirken.

Die Datenauswertung ergab, dass ein begleitender Diabetes mellitus die Todesrate verdoppelte ($p : 0,1$). Als prognostisch schlecht war ein niedriger BMI vor Dialysebeginn, das Vorhandensein einer pAVK ($p : 0,1$), eine koronare Herzerkrankung ($p : 0,002$) und ein Myokardinfarkt ($p < 0,0001$).

Als günstig erwies sich erhöhtes Körpergewicht unter Dialysetherapie; BMI > 29 ($p : 0,07$). Ein erhöhtes Serum-CRP ($> 0,5\text{mg/dl}$) war eng mit der Sterblichkeit assoziiert ($p : 0,004$).

Zu 4.)

Dialysepatienten hatten im Vergleich zu Gesunden einen höheren Anteil proinflammatorischer Blutmonozyten des Immunphenotyps CD14⁺⁺CD16⁺ und CD14⁺CD16⁺⁺. Dies zeigt einen inflammatorischen Status und ein generell erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil an, da dieser CD16⁺ Subtyp an der akzelerierten Arteriosklerose beteiligt ist.

Zu 5.)

Niedrige Gesamt-HLA-DR Expression (RFC < 200) auf allen Blutmonozyten-Subsets war mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert (Kaplan-Meier-Analysen: $p : 0,1$). Im Fall der CD16⁺⁺ Subpopulation war erkennbar, dass bei Patienten mit Messwerten größer 850 RFC das Sterberisiko signifikant geringer war ($p < 0,00001$).

Zu 6.)

Die monozytäre TLR2-Expression auf CD14⁺⁺-Monozyten ist extra- und intrazellulär messbar, wobei der extrazellulär exprimierte Teil geringer, bei den CD14⁺/16⁺ und CD16⁺⁺ Zellen ist dagegen die intrazelluläre Expression höher als die extrazellulär gemessene. Bei TLR3 werden auf allen Monozytensubpopulationen die intrazellulären Domänen mehr exprimiert. Gleiches gilt für TLR4, am deutlichsten beim Phänotyp TLR4-CD14⁺/16⁺ (intrazellulär) und für TLR3 (TLR3Cd14⁺/16⁺i = 25,04). Im Vergleich haben Normalpersonen höhere monozytäre TLR2 RFC als Hämodialysepatienten. Unter den HD-Patienten haben offenbar diejenigen mit hoher TLR2-Expression, die auf definierten Subsets zirkulierender Blutmonozyten gemessen wurde, einen Überlebensvorteil. Zudem haben HD-Patienten höhere TLR4-Expressionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Fazit:

Im Zeitraum der letzten 10 bis 12 Jahre haben sich im Krankheits- und Altersspektrum von Hämodialysepatienten erhebliche Verschiebungen ergeben. Das Morbiditätsspektrum hat zugenommen. Dialysepatienten haben einen erhöhten Anteil proinflammatorischer peripherer Blutmonozyten. Die Immunphänotypie dieser Antigen-präsentierenden Zellen ist ein starker Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter Nierenersatztherapie. Die Expression wichtiger funktioneller Moleküle (CD16, HLA-DR, TLR) unterliegt hierbei gegenüber Gesunden erheblichen und prognostisch relevanten Modulationen.

7 Anhang

Tabelle 5: Einzelwerte der Gesamt-HLA-DR-Messungen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 39	1	3,2	3,2	3,2
54	1	3,2	3,2	6,5
83	1	3,2	3,2	9,7
87	1	3,2	3,2	12,9
90	1	3,2	3,2	16,1
93	3	9,7	9,7	25,8
104	1	3,2	3,2	29,0
107	1	3,2	3,2	32,3
111	1	3,2	3,2	35,5
115	1	3,2	3,2	38,7
138	2	6,5	6,5	45,2
143	3	9,7	9,7	54,8
149	1	3,2	3,2	58,1
160	1	3,2	3,2	61,3
171	2	6,5	6,5	67,7
198	2	6,5	6,5	74,2
205	1	3,2	3,2	77,4
213	1	3,2	3,2	80,6
237	1	3,2	3,2	83,9
255	1	3,2	3,2	87,1
264	1	3,2	3,2	90,3
274	1	3,2	3,2	93,5
284	1	3,2	3,2	96,8
305	1	3,2	3,2	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung
der HLA-DR-Gesamt-Messungen

HLA-DR	Gesamt	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
kleiner 200	23	9	14	60,9%
größer 200	8	1	7	87,5%
Gesamt	31	10	21	67,7%

Tabelle 7: Einzelwerte der HLA-DR1-Messungen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 32	1	3,2	3,2	3,2
42	1	3,2	3,2	6,5
65	2	6,5	6,5	12,9
67	1	3,2	3,2	16,1
75	2	6,5	6,5	22,6
78	1	3,2	3,2	25,8
81	1	3,2	3,2	29,0
90	1	3,2	3,2	32,3
93	2	6,5	6,5	38,7
96	2	6,5	6,5	45,2
104	1	3,2	3,2	48,4
111	3	9,7	9,7	58,1
115	2	6,5	6,5	64,5
124	2	6,5	6,5	71,0
129	2	6,5	6,5	77,4
143	1	3,2	3,2	80,6
165	1	3,2	3,2	83,9
178	1	3,2	3,2	87,1
191	1	3,2	3,2	90,3
198	1	3,2	3,2	93,5
213	2	6,5	6,5	100,0
Gesamt	31	100,0	100,0	

Tabelle 8: Einzelwerte der HLA-DR2-Messungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	316	1	3,2	3,2	3,2
	340	1	3,2	3,2	6,5
	346	1	3,2	3,2	9,7
	352	1	3,2	3,2	12,9
	365	3	9,7	9,7	22,6
	392	1	3,2	3,2	25,8
	414	1	3,2	3,2	29,0
	422	1	3,2	3,2	32,3
	453	1	3,2	3,2	35,5
	470	2	6,5	6,5	41,9
	505	1	3,2	3,2	45,2
	523	1	3,2	3,2	48,4
	562	1	3,2	3,2	51,6
	649	2	6,5	6,5	58,1
	723	1	3,2	3,2	61,3
	750	5	16,1	16,1	77,4
	764	1	3,2	3,2	80,6
	777	1	3,2	3,2	83,9
	806	2	6,5	6,5	90,3
	931	2	6,5	6,5	96,8
	1018	1	3,2	3,2	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0	

Tabelle 9: Einzelwerte der HLA-DR3-Messungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	352	1	3,2	3,2	3,2
	437	2	6,5	6,5	9,7
	470	3	9,7	9,7	19,4
	487	1	3,2	3,2	22,6
	496	1	3,2	3,2	25,8
	505	1	3,2	3,2	29,0
	523	2	6,5	6,5	35,5
	542	1	3,2	3,2	38,7
	562	1	3,2	3,2	41,9
	583	2	6,5	6,5	48,4
	626	1	3,2	3,2	51,6
	649	3	9,7	9,7	61,3
	698	1	3,2	3,2	64,5
	750	1	3,2	3,2	67,7
	777	1	3,2	3,2	71,0
	835	3	9,7	9,7	80,6
	866	1	3,2	3,2	83,9
	898	1	3,2	3,2	87,1
	931	1	3,2	3,2	90,3
	947	1	3,2	3,2	93,5
	1037	1	3,2	3,2	96,8
	1075	1	3,2	3,2	100,0
Gesamt		31	100,0	100,0	

Tabelle 10: TLR2-CD14e Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	15,40	1	,4	2,3	2,3
	16,85	1	,4	2,3	4,5
	18,60	1	,4	2,3	6,8
	25,26	1	,4	2,3	9,1
	25,71	1	,4	2,3	11,4
	26,18	1	,4	2,3	13,6
	26,49	1	,4	2,3	15,9
	26,60	1	,4	2,3	18,2
	30,78	1	,4	2,3	20,5
	31,26	1	,4	2,3	22,7
	31,62	1	,4	2,3	25,0
	32,40	1	,4	2,3	27,3
	33,08	1	,4	2,3	29,5
	33,68	1	,4	2,3	31,8
	34,25	1	,4	2,3	34,1
	34,60	2	,7	4,5	38,6
	35,87	1	,4	2,3	40,9
	36,72	1	,4	2,3	43,2
	37,03	1	,4	2,3	45,5
	37,52	1	,4	2,3	47,7
	38,47	1	,4	2,3	50,0
	39,24	1	,4	2,3	52,3
	39,94	1	,4	2,3	54,5
	40,75	1	,4	2,3	56,8
	41,65	1	,4	2,3	59,1
	42,94	1	,4	2,3	61,4
	45,32	1	,4	2,3	63,6
	45,73	1	,4	2,3	65,9
	45,75	1	,4	2,3	68,2
	45,99	1	,4	2,3	70,5
	46,56	1	,4	2,3	72,7
	46,98	1	,4	2,3	75,0
	47,83	1	,4	2,3	77,3
	47,86	1	,4	2,3	79,5
	48,94	1	,4	2,3	81,8
	49,58	1	,4	2,3	84,1
	50,30	1	,4	2,3	86,4
	53,47	1	,4	2,3	88,6
	57,77	1	,4	2,3	90,9
	58,03	1	,4	2,3	93,2

	64,36	1	,4	2,3	95,5
	66,71	1	,4	2,3	97,7
	80,58	1	,4	2,3	100,0
	Gesamt	44	15,5	100,0	
Fehlend	System	240	84,5		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 11: TLR2-CD14i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	20,54	1	,4	5,0	5,0
	22,88	2	,7	10,0	15,0
	26,47	1	,4	5,0	20,0
	28,13	1	,4	5,0	25,0
	29,69	1	,4	5,0	30,0
	31,34	1	,4	5,0	35,0
	31,91	1	,4	5,0	40,0
	46,58	1	,4	5,0	45,0
	46,98	1	,4	5,0	50,0
	51,53	1	,4	5,0	55,0
	52,80	1	,4	5,0	60,0
	53,76	1	,4	5,0	65,0
	57,77	1	,4	5,0	70,0
	58,29	1	,4	5,0	75,0
	67,32	1	,4	5,0	80,0
	69,78	1	,4	5,0	85,0
	93,06	1	,4	5,0	90,0
	100,92	1	,4	5,0	95,0
	122,98	1	,4	5,0	100,0
	Gesamt	20	7,0	100,0	
Fehlend	System	264	93,0		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 12: TLR2-CD1416e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	41,60	1	,4	2,3	2,3
	54,25	1	,4	2,3	4,5
	63,21	1	,4	2,3	6,8
	74,99	1	,4	2,3	9,1
	76,35	1	,4	2,3	11,4
	76,36	1	,4	2,3	13,6
	76,69	1	,4	2,3	15,9
	77,74	2	,7	4,5	20,5
	78,79	1	,4	2,3	22,7
	81,60	1	,4	2,3	25,0
	82,79	1	,4	2,3	27,3
	83,54	1	,4	2,3	29,5
	84,29	1	,4	2,3	31,8
	85,05	1	,4	2,3	34,1
	86,60	1	,4	2,3	36,4
	89,23	1	,4	2,3	38,6
	90,38	1	,4	2,3	40,9
	90,68	1	,4	2,3	43,2
	96,06	1	,4	2,3	45,5
	102,57	1	,4	2,3	47,7
	103,34	1	,4	2,3	50,0
	103,66	1	,4	2,3	52,3
	104,74	1	,4	2,3	54,5
	105,54	1	,4	2,3	56,8
	108,43	1	,4	2,3	59,1
	109,04	1	,4	2,3	61,4
	112,40	1	,4	2,3	63,6
	114,48	1	,4	2,3	65,9
	115,48	1	,4	2,3	68,2
	118,64	1	,4	2,3	70,5
	119,70	1	,4	2,3	72,7
	120,84	1	,4	2,3	75,0
	121,29	1	,4	2,3	77,3
	121,88	1	,4	2,3	79,5
	128,50	1	,4	2,3	81,8
	129,80	2	,7	4,5	86,4
	135,77	1	,4	2,3	88,6
	136,75	1	,4	2,3	90,9
	140,75	1	,4	2,3	93,2
	150,57	1	,4	2,3	95,5

	155,38	1	,4	2,3	97,7
	187,69	1	,4	2,3	100,0
	Gesamt	44	15,5	100,0	
Fehlend	System	240	84,5		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 13: TRL2-CD1416iEinzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	16,85	1	,4	5,3	5,3
	18,60	1	,4	5,3	10,5
	22,88	1	,4	5,3	15,8
	23,42	1	,4	5,3	21,1
	24,58	1	,4	5,3	26,3
	28,26	1	,4	5,3	31,6
	32,49	1	,4	5,3	36,8
	33,68	1	,4	5,3	42,1
	35,87	1	,4	5,3	47,4
	43,21	1	,4	5,3	52,6
	45,32	1	,4	5,3	57,9
	47,40	1	,4	5,3	63,2
	48,70	1	,4	5,3	68,4
	52,10	1	,4	5,3	73,7
	52,21	1	,4	5,3	78,9
	54,25	1	,4	5,3	84,2
	63,78	1	,4	5,3	89,5
	79,49	1	,4	5,3	94,7
	83,54	1	,4	5,3	100,0
	Gesamt	19	6,7	100,0	
Fehlend	System	265	93,3		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 14: TLR2-CD16e-Einzelmesswerte

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	27,88	1	,4	2,3
	46,98	1	,4	2,3
	48,70	1	,4	2,3
	49,14	1	,4	2,3
	49,58	1	,4	2,3
	52,33	1	,4	2,3
	52,80	2	,7	4,5
	55,75	1	,4	2,3
	56,03	1	,4	2,3
	56,57	1	,4	2,3
	58,24	1	,4	2,3
	59,35	1	,4	2,3
	59,58	1	,4	2,3
	59,76	1	,4	2,3
	60,43	1	,4	2,3
	60,98	1	,4	2,3
	61,59	1	,4	2,3
	63,83	1	,4	2,3
	64,94	1	,4	2,3
	65,29	1	,4	2,3
	65,52	1	,4	2,3
	65,82	1	,4	2,3
	65,97	1	,4	2,3
	66,22	1	,4	2,3
	67,67	1	,4	2,3
	68,85	1	,4	2,3
	69,87	1	,4	2,3
	74,32	1	,4	2,3
	76,69	1	,4	2,3
	77,74	1	,4	2,3
	78,44	1	,4	2,3
	84,29	1	,4	2,3
	85,07	1	,4	2,3
	88,96	1	,4	2,3
	89,63	1	,4	2,3
	90,07	1	,4	2,3
	93,82	1	,4	2,3
	94,75	2	,7	4,5
	104,60	1	,4	2,3
	107,05	1	,4	2,3

	112,91	1	,4	2,3	97,7
	125,21	1	,4	2,3	100,0
	Gesamt	44	15,5	100,0	
Fehlend	System	240	84,5		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 15: TLR2-CD16i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	6,29	1	,4	5,3	5,3
	11,55	1	,4	5,3	10,5
	12,75	1	,4	5,3	15,8
	15,54	1	,4	5,3	21,1
	19,24	1	,4	5,3	26,3
	19,28	1	,4	5,3	31,6
	22,27	1	,4	5,3	36,8
	23,08	1	,4	5,3	42,1
	25,48	1	,4	5,3	47,4
	26,18	1	,4	5,3	52,6
	26,36	1	,4	5,3	57,9
	26,42	1	,4	5,3	63,2
	32,63	1	,4	5,3	68,4
	40,27	1	,4	5,3	73,7
	41,79	2	,7	10,5	84,2
	43,91	1	,4	5,3	89,5
	49,18	1	,4	5,3	94,7
	52,33	1	,4	5,3	100,0
	Gesamt	19	6,7	100,0	
Fehlend	System	265	93,3		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 16: TLR3-CD14e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	2,81	1	,4	7,7	7,7
	3,22	1	,4	7,7	15,4
	3,63	1	,4	7,7	23,1
	4,18	1	,4	7,7	30,8
	5,42	1	,4	7,7	38,5
	6,10	1	,4	7,7	46,2
	6,44	1	,4	7,7	53,8
	7,84	1	,4	7,7	61,5
	8,35	1	,4	7,7	69,2
	8,51	1	,4	7,7	76,9
	14,86	1	,4	7,7	84,6
	20,95	1	,4	7,7	92,3
	24,45	1	,4	7,7	100,0
	Gesamt		13	4,6	100,0
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 17: TLR3-CD14i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	12,86	1	,4	7,7	7,7
	12,98	1	,4	7,7	15,4
	13,58	1	,4	7,7	23,1
	14,20	1	,4	7,7	30,8
	14,72	1	,4	7,7	38,5
	15,30	1	,4	7,7	46,2
	17,00	1	,4	7,7	53,8
	20,72	1	,4	7,7	61,5
	23,50	1	,4	7,7	69,2
	25,71	1	,4	7,7	76,9
	27,25	1	,4	7,7	84,6
	29,96	1	,4	7,7	92,3
	33,55	1	,4	7,7	100,0
	Gesamt		13	4,6	100,0
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 18: TLR3-CD1416e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	5,60	1	,4	7,7	7,7
	7,57	1	,4	7,7	15,4
	8,74	1	,4	7,7	23,1
	9,22	1	,4	7,7	30,8
	12,08	1	,4	7,7	38,5
	12,52	1	,4	7,7	46,2
	13,10	1	,4	7,7	53,8
	19,46	1	,4	7,7	61,5
	23,08	1	,4	7,7	69,2
	26,66	1	,4	7,7	76,9
	42,55	1	,4	7,7	84,6
	47,23	1	,4	7,7	92,3
	49,58	1	,4	7,7	100,0
	Gesamt		13	4,6	100,0
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 19: TLR3-CD1416i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	11,76	1	,4	7,7	7,7
	17,00	1	,4	7,7	15,4
	17,15	1	,4	7,7	23,1
	17,31	1	,4	7,7	30,8
	18,11	1	,4	7,7	38,5
	20,59	1	,4	7,7	46,2
	20,91	1	,4	7,7	53,8
	24,80	1	,4	7,7	61,5
	26,42	1	,4	7,7	69,2
	33,86	1	,4	7,7	76,9
	35,14	1	,4	7,7	84,6
	39,60	1	,4	7,7	92,3
	42,94	1	,4	7,7	100,0
	Gesamt		13	4,6	100,0
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 20: TLR3-CD16e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	2,29	1	,4	7,7	7,7
	3,02	1	,4	7,7	15,4
	4,57	2	,7	15,4	30,8
	5,09	1	,4	7,7	38,5
	5,14	1	,4	7,7	46,2
	5,67	1	,4	7,7	53,8
	6,92	1	,4	7,7	61,5
	7,74	1	,4	7,7	69,2
	13,78	1	,4	7,7	76,9
	13,95	1	,4	7,7	84,6
	20,35	1	,4	7,7	92,3
	23,35	1	,4	7,7	100,0
	Gesamt		13	4,6	100,0
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 21: TLR3-CD16i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	10,94	1	,4	7,7	7,7
	18,60	1	,4	7,7	15,4
	18,85	1	,4	7,7	23,1
	19,11	1	,4	7,7	30,8
	20,08	1	,4	7,7	38,5
	22,47	1	,4	7,7	46,2
	22,49	1	,4	7,7	53,8
	23,50	1	,4	7,7	61,5
	25,71	1	,4	7,7	69,2
	26,18	1	,4	7,7	76,9
	29,55	1	,4	7,7	84,6
	32,00	1	,4	7,7	92,3
	36,56	1	,4	7,7	100,0
Gesamt		13	4,6	100,0	
Fehlend	System	271	95,4		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 22: TLR4-CD14e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	5,00	1	,4	3,6	3,6
	5,23	1	,4	3,6	7,1
	5,83	1	,4	3,6	10,7
	6,04	1	,4	3,6	14,3
	7,99	1	,4	3,6	17,9
	8,32	1	,4	3,6	21,4
	9,98	1	,4	3,6	25,0
	10,55	1	,4	3,6	28,6
	10,65	1	,4	3,6	32,1
	10,81	1	,4	3,6	35,7
	10,92	1	,4	3,6	39,3
	11,14	1	,4	3,6	42,9
	11,76	1	,4	3,6	46,4
	12,86	1	,4	3,6	50,0
	13,17	1	,4	3,6	53,6
	13,23	1	,4	3,6	57,1
	13,34	1	,4	3,6	60,7
	13,46	1	,4	3,6	64,3
	14,20	1	,4	3,6	67,9
	14,46	1	,4	3,6	71,4
	14,59	1	,4	3,6	75,0
	15,96	1	,4	3,6	78,6
	16,55	1	,4	3,6	82,1
	16,70	1	,4	3,6	85,7
	16,85	1	,4	3,6	89,3
	17,31	1	,4	3,6	92,9
	17,94	1	,4	3,6	96,4
	20,94	1	,4	3,6	100,0
	Gesamt	28	9,9	100,0	
Fehlend	System	256	90,1		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 23: TLR4-CD14i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	8,35	1	,4	2,6	2,6
	10,39	1	,4	2,6	5,3
	10,84	1	,4	2,6	7,9
	12,41	1	,4	2,6	10,5
	13,22	1	,4	2,6	13,2
	13,95	1	,4	2,6	15,8
	14,78	1	,4	2,6	18,4
	15,68	1	,4	2,6	21,1
	17,62	1	,4	2,6	23,7
	17,81	1	,4	2,6	26,3
	18,43	1	,4	2,6	28,9
	18,77	1	,4	2,6	31,6
	18,94	1	,4	2,6	34,2
	19,11	1	,4	2,6	36,8
	19,44	1	,4	2,6	39,5
	19,81	1	,4	2,6	42,1
	21,10	1	,4	2,6	44,7
	21,29	1	,4	2,6	47,4
	21,93	1	,4	2,6	50,0
	22,88	1	,4	2,6	52,6
	23,71	1	,4	2,6	55,3
	24,05	1	,4	2,6	57,9
	25,95	1	,4	2,6	60,5
	26,87	1	,4	2,6	63,2
	27,88	1	,4	2,6	65,8
	28,76	1	,4	2,6	68,4
	30,23	2	,7	5,3	73,7
	31,27	1	,4	2,6	76,3
	31,34	1	,4	2,6	78,9
	35,87	1	,4	2,6	81,6
	39,00	1	,4	2,6	84,2
	41,42	1	,4	2,6	86,8
	41,79	1	,4	2,6	89,5
43,32	1	,4	2,6	92,1	
44,91	1	,4	2,6	94,7	
47,49	1	,4	2,6	97,4	
100,90	1	,4	2,6	100,0	
Gesamt		38	13,4	100,0	
Fehlend	System	246	86,6		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 24: TLR4-CD1416e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	6,15	1	,4	3,6	3,6
	6,70	1	,4	3,6	7,1
	12,47	1	,4	3,6	10,7
	12,52	1	,4	3,6	14,3
	17,00	1	,4	3,6	17,9
	17,78	1	,4	3,6	21,4
	19,38	1	,4	3,6	25,0
	20,72	1	,4	3,6	28,6
	21,58	1	,4	3,6	32,1
	22,88	1	,4	3,6	35,7
	23,71	1	,4	3,6	39,3
	23,93	1	,4	3,6	42,9
	24,25	1	,4	3,6	46,4
	24,36	1	,4	3,6	50,0
	25,04	1	,4	3,6	53,6
	26,30	1	,4	3,6	57,1
	27,38	1	,4	3,6	60,7
	27,51	1	,4	3,6	64,3
	28,64	1	,4	3,6	67,9
	29,96	1	,4	3,6	71,4
30,42	1	,4	3,6	75,0	
30,64	1	,4	3,6	78,6	
31,34	1	,4	3,6	82,1	
32,49	1	,4	3,6	85,7	
33,34	1	,4	3,6	89,3	
33,38	1	,4	3,6	92,9	
38,20	1	,4	3,6	96,4	
45,12	1	,4	3,6	100,0	
	Gesamt	28	9,9	100,0	
Fehlend	System	256	90,1		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 25: TLR4-CD1416i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	3,82	1	,4	2,6	2,6
	9,87	1	,4	2,6	5,3
	10,50	1	,4	2,6	7,9
	12,00	1	,4	2,6	10,5
	12,10	1	,4	2,6	13,2
	14,10	1	,4	2,6	15,8
	14,20	2	,7	5,3	21,1
	14,75	1	,4	2,6	23,7
	15,20	1	,4	2,6	26,3
	16,00	1	,4	2,6	28,9
	17,60	2	,7	5,3	34,2
	18,30	1	,4	2,6	36,8
	20,10	1	,4	2,6	39,5
	20,20	1	,4	2,6	42,1
	21,50	1	,4	2,6	44,7
	21,80	1	,4	2,6	47,4
	22,50	1	,4	2,6	50,0
	22,60	1	,4	2,6	52,6
	22,70	1	,4	2,6	55,3
	23,50	1	,4	2,6	57,9
	23,70	1	,4	2,6	60,5
	26,00	1	,4	2,6	63,2
	26,20	1	,4	2,6	65,8
	26,40	1	,4	2,6	68,4
	27,40	1	,4	2,6	71,1
	27,60	1	,4	2,6	73,7
	28,30	1	,4	2,6	76,3
	29,60	1	,4	2,6	78,9
	29,90	1	,4	2,6	81,6
	31,30	1	,4	2,6	84,2
	35,20	1	,4	2,6	86,8
	43,90	1	,4	2,6	89,5
	46,60	1	,4	2,6	92,1
51,40	2	,7	5,3	97,4	
129,00	1	,4	2,6	100,0	
Gesamt		38	13,4	100,0	
Fehlend	System	246	86,6		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 26: TLR4-CD16e-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1,00	1	,4	3,6	3,6
	1,39	1	,4	3,6	7,1
	1,98	1	,4	3,6	10,7
	2,56	1	,4	3,6	14,3
	2,58	1	,4	3,6	17,9
	2,98	1	,4	3,6	21,4
	3,72	1	,4	3,6	25,0
	4,37	1	,4	3,6	28,6
	4,53	1	,4	3,6	32,1
	4,83	1	,4	3,6	35,7
	5,40	1	,4	3,6	39,3
	5,42	1	,4	3,6	42,9
	7,67	1	,4	3,6	46,4
	7,99	1	,4	3,6	50,0
	8,90	1	,4	3,6	53,6
	9,14	1	,4	3,6	57,1
	9,29	1	,4	3,6	60,7
	10,00	1	,4	3,6	64,3
	11,33	1	,4	3,6	67,9
	11,57	1	,4	3,6	71,4
	13,70	1	,4	3,6	75,0
	13,71	1	,4	3,6	78,6
	14,99	2	,7	7,1	85,7
	15,06	1	,4	3,6	89,3
	15,32	1	,4	3,6	92,9
	16,17	1	,4	3,6	96,4
	17,86	1	,4	3,6	100,0
	Gesamt		28	9,9	100,0
Fehlend	System	256	90,1		
Gesamt		284	100,0		

Tabelle 27: TLR4-CD16i-Einzelmesswerte

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	7,50	1	,4	2,6	2,6
	7,51	1	,4	2,6	5,3
	9,14	1	,4	2,6	7,9
	9,27	1	,4	2,6	10,5
	9,39	1	,4	2,6	13,2
	10,00	1	,4	2,6	15,8
	11,04	1	,4	2,6	18,4
	11,14	1	,4	2,6	21,1
	11,60	1	,4	2,6	23,7
	12,05	1	,4	2,6	26,3
	13,46	1	,4	2,6	28,9
	13,82	1	,4	2,6	31,6
	13,95	1	,4	2,6	34,2
	14,07	2	,7	5,3	39,5
	14,86	1	,4	2,6	42,1
	14,94	1	,4	2,6	44,7
	16,03	1	,4	2,6	47,4
	16,55	1	,4	2,6	50,0
	17,78	1	,4	2,6	52,6
	17,88	1	,4	2,6	55,3
	18,94	1	,4	2,6	57,9
	18,95	1	,4	2,6	60,5
	19,90	1	,4	2,6	63,2
	20,17	1	,4	2,6	65,8
	20,35	1	,4	2,6	68,4
	20,46	1	,4	2,6	71,1
	20,75	1	,4	2,6	73,7
	23,08	1	,4	2,6	76,3
	29,10	1	,4	2,6	78,9
	31,06	1	,4	2,6	81,6
	33,38	1	,4	2,6	84,2
	38,89	1	,4	2,6	86,8
	42,17	1	,4	2,6	89,5
	52,10	1	,4	2,6	92,1
	53,28	1	,4	2,6	94,7
	62,08	1	,4	2,6	97,4
	92,64	1	,4	2,6	100,0
	Gesamt		38	13,4	100,0
Fehlend	System	246	86,6		
Gesamt		284	100,0		

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Risikofaktoren
- Abb. 2 Laborwerte
- Abb. 3 Altersverteilung bei Erstdialyse
- Abb. 4 Grunderkrankungen
- Abb. 5 Vergleich der Grunderkrankungen
- Abb. 6 Vergleich der Komorbiditäten
- Abb. 7 Kaplan-Meier-Kurve Diabetes und Überleben
- Abb. 8 Kaplan-Meier-Kurve BMI und Überleben
- Abb. 9 Kaplan-Meier-Kurve pAVK und Überleben
- Abb. 10 Kaplan-Meier-Kurve KHK und Überleben
- Abb. 11 Kaplan-Meier-Kurve Herzinfarkt und Überleben
- Abb. 12 Kaplan-Meier-Kurve Höhe der CRP und Überleben
- Abb. 13 Kaplan-Meier-Kurve Schwankung des CRP und Überleben
- Abb. 14 Gesamt-HLA-DR-Messwerte
- Abb. 15 Gesamt-HLA-DR-Kreisdiagramm
- Abb. 16 Kaplan-Meier-Kurve Gesamt-HLA-DR und Überleben
- Abb. 17 Kaplan-Meier-Kurve HLA-DR1 und Überleben
- Abb. 18 Kaplan-Meier-Kurve HLA-DR2 und Überleben
- Abb. 19 Kaplan-Meier-Kurve HLA-DR3 und Überleben
- Abb. 20 Kaplan-Meier-Kurve CD 86 und Überleben
- Abb. 21 TLR2CD14e
- Abb. 22 TLR2CD14i
- Abb. 23 TLR2CD1416e
- Abb. 24 TLR2CD1416i
- Abb. 25 TLR2CD16e
- Abb. 26 TLR2CD16i
- Abb. 27 TLR3CD14e
- Abb. 28 TLR3CD14i
- Abb. 29 TLR3CD1416e
- Abb. 30 TLR3CD1416i
- Abb. 31 TLR3CD16e

- Abb. 32 TLR3CD16i
- Abb. 33 TLR4CD14e
- Abb. 34 TLR4CD14i
- Abb. 35 TLR4CD1416e
- Abb. 36 TLR4CD1416i
- Abb. 37 TRL4CD16e
- Abb. 38 TRL4CD16i
- Abb. 39 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR2CD14++extrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 40 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR2CD16++extrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 41 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR2CD14+16+intrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 42 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR2CD16++intrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 43 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR4CD14+16+intrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 44 Boxplot-Darstellung des Vergleiches von TLR4CD16++intrazellulär bei Normalpersonen und HD-Patienten
- Abb. 45 Boxplots TLR2CD 14++ extrazellulär lebende vs. verstorbene HD-Patienten
- Abb. 46 Boxplots TLR2CD 16++ extrazellulär lebende vs. verstorbene HD-Patienten
- Abb. 47 Graphik von Leberre
- Abb. 48 Altersverteilung bei Erstdialyse
- Abb. 49 Kreisdiagramm Grunderkrankungen 1992/1993
- Abb. 50 Kreisdiagramm Grunderkrankungen 1999-2004
- Abb. 51 Kreisdiagramm Grunderkrankungen des Quasi-Berichts
- Abb. 52 Charlson Comorbidity Index
- Abb. 53 Blutmonozyten-Subpopulations-Messung
- Abb. 54 TLR-Liganden
- Abb. 55 TLR-Signalkaskade

9 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: FACS-Zubehör
- Tabelle 2: Altersverteilung bei Erstdialyse
- Tabelle 3: Grunderkrankungen
- Tabelle 4: Komorbiditäten in Prozent
- Tabelle 5: Gesamt-HLA-DR-Einzelmesswerte
- Tabelle 6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Gesamt-HLA-DR Expression
- Tabelle 7: Einzelwerte der HLA-DR1-Messungen
- Tabelle 8: Einzelwerte der HLA-DR2-Messungen
- Tabelle 9: Einzelwerte der HLA-DR3-Messungen
- Tabelle 10: TLR2-CD14e-Einzelmesswerte
- Tabelle 11: TLR2-CD14i-Einzelmesswerte
- Tabelle 12: TLR2-CD1416e-Einzelmesswerte
- Tabelle 13: TLR2-CD1416i-Einzelmesswerte
- Tabelle 14: TLR2-CD16e-Einzelmesswerte
- Tabelle 15: TLR2-CD16i-Einzelmesswerte
- Tabelle 16: TLR3-CD14e-Einzelmesswerte
- Tabelle 17: TLR3-CD14i-Einzelmesswerte
- Tabelle 18: TLR3-CD1416e-Einzelmesswerte
- Tabelle 19: TLR3-CD1416i-Einzelmesswerte
- Tabelle 20: TLR3-CD16e-Einzelmesswerte
- Tabelle 21: TLR3-CD16i-Einzelmesswerte
- Tabelle 22: TLR4-CD14e-Einzelmesswerte
- Tabelle 23: TLR4-CD14i-Einzelmesswerte
- Tabelle 24: TLR4-CD1416e-Einzelmesswerte
- Tabelle 25: TLR4-CD1416i-Einzelmesswerte
- Tabelle 26: TLR4-CD16e-Einzelmesswerte
- Tabelle 27: TLR4-CD16i-Einzelmesswerte
- Tabelle 28: Vergleich der TLR-Expressionen von Normalpersonen vs. HD-Patienten
Extrazelluläre Messungen
- Tabelle 29: Vergleich der TLR-Expressionen von Normalpersonen vs. HD-Patienten
Intrazelluläre Messungen

Tabelle 30: TLR-Vergleich lebende vs. verstorbene HD-Patienten

Tabelle 31: Komorbiditäten und Signifikanz

Tabelle 32: Messwerte und Signifikanz der Blutmonozytenanalyse

Tabelle 33 : Mittelwerte der TLR-Messungen

10 Literaturverzeichnis

Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL: Body mass index, dialysis modality and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 62/2: 597-605.

Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA: Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 16: 199-203.

Akira S: Toll-like receptors-Signaling. *J Biol Chem* 2003; 287: 38105-38108

Akira S, Takeda K, Kaisho T: Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunology* 2001; 2: 675-680

Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 2006; 47/3, 469-477.

Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P. Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26/1, 209-219.

Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, Rahn A, Rahn K-H. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients, *Kidney Int* 1994; 45, 1397-1400.

Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108/8, 609-613.

Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, et al. Pentraxin-3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22, 2224-2229

Bommer J, Strohbeck E, Goerich J, Bahner M, Zuna I. Arteriosclerosis in dialysis patients. *Internat J Artif Organs* 1996; 19/11, 638-644.

Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab T, Teechan B, Eknoyan G. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17/2, 546-555.

Chiang C-K, Hsu S-P, Pai M-F, Peng Y-S, Ho T-I, Liu S-H, Hung K-Y, Tsai T-J. Interleukin-18 is a stronger predictor of hospitalization in haemodialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19/11, 2810-2815.

Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 36/6, 1065-1074.

Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriés C, Rojas P, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study, *Nephron* 1982; 31; 103-110

Deppisch RM, Beck W, Goehl H, Ritz E: Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int* 2001 Suppl 78; S 271-277

Dorner T, Rieder A. Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit und Bedeutung für die Prävention in: *Journal für Kardiologie, Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen* 2005; Supplement B, 13-15

Douthat W, Arteaga de J, Garzón Maceda F, Massari PU. Actuarial survival analysis of patients in dialysis. *Medicina* 1995; 55: 97-105.

Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N et al. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; Jg.105, Heft 1-2

Eggers PW. Mortality rates among dialysis patients in Medicare's End-Stage Renal Disease Program. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 414-421.

Faure E, Equils O, Sieling PA, Thomas L, Zhang FX, Kirschning CJ, Polentarutti N, Muzio M, Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide activates NF- κ B through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 11058-11063.

Frei U, Schober-Halsenbergh H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2003/2004

Galle J, Seibold S, Wanner Chr. Inflammation in uremic patients: what is the link ? *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 65-75

Haag-Weber M, Hörl WH. Dysfunction of polymorphonuclear leucocytes in uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16: 192-201

Hanisch A, Scherberich JE. Modulation of monocyte surface antigens in „Fever“-patients: clinical and prognostic value, *Kidney & Blood Pressure* 2002; 25, 162-163.

Hanisch A Scherberich JE. Klinisch-prognostische Wertigkeit monozytärer Oberflächenmarker bei fieberhafter Infekten. *Nieren- und Hochdruckkrh* 2002; 31, p 404.

Heine G, Sester U, Sester M, Scherberich JE, Girndt M, Köhler H. A shift in the Th1/Th2 ratio accompanies the clinical remission of the systemic lupus erythematosus in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17, 1790-1794.

Heine GH, Ulrich C, Seibert E, Seiler S, Marell J, Reichart D, Krause M, Schlitt A, Köhler H, Girndt M. CD14++Cd16+ monocytes but not total monocyte numbers predict cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 622-629

Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407

Hodges TC, Fillinger MF, Zwolak RM, Walsh DB, Bech F, Cronenwett JL. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factors for failure. *J. Vasc. Surgery* 1997; 26: 1009-1019.

Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pecovnik Balon B. Atherosclerosis and risk factors in non-diabetic hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation* 2004; 33: 624-633.

Holländer G (Hrsg.). *Immunologie*, Elsevier Verlag 2006

Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, 1956-1960.

Jehle PM. (2003), Niereninsuffizienz: Unterschätzte Gefahr, in: *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100/49, A-3216, B-2676, C-2500.

Johnson JG, Gore SM, Firth J. The effect of age, diabetes and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, 2156-2164.

Kassenärztliche Bundesvereinigung. Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses zur Dialyse. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103/28-29, 1989.

Kato A, Takita T, Maruyama Y, Hishida A. Chlamydial infection and progression of carotid atherosclerosis in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2539-2546.

Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, Kausz A. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-896.

Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54, 236-244

Koenig W, Pepys MB. C-reactive protein risk prevention: low specificity, high sensitivity *Ann Intern Med* 2002; 136, 550- 552

Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005; 63, 22-34

Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117, 499-507

Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Shin SK. Superior patients survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (balance). *Perit Dial Int* 2005; 25, 248-255.

Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:, 458-482.

Mailloux LU, Belluci AG, Mossey RT, Napolitano B, Moore T, Wilkes BM, Bluestone PA. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988; 84: 855-862.

Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B, Mossey RT, Wilkes BM, Bluestone PA. Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol* 1994; 42: 127-135.

Marcelli D, Spotti D, Conte F, Tagliaferro A, Limido A, Lonati F, Malberti F, Locatelli F. Survival of diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16/Suppl.1, 283-287.

Meier-Kriesche H-U, Arndorfer J, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73, 70-74.

Methe H, Kim J-O, Kofler S, Weis M, Nabuer M, Koglin J. Expansion of circulating toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111, 2654-2661

Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753

Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, Renner L, Stenvinkel P, Lindholm B, Riella, MC. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19, 2803-2809.

Nitta K, Akiba T, Uchida K, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 303-309.

Nockher WA, Scherberich JE. Monocyte cell-surface CD14 expression and soluble CD 14 antigen in hemodialysis evidence for chronic exposure to LPS. *Kidney Int* 1995; 48, 1469-1476.

Nockher WA, Scherberich JE: Expression and release of the monocyte LPS-receptor antigen CD14 is suppressed by glucocorticoids in vivo and in vitro. *J. Immunol* 1997; 158, 1345-1352

Nockher WA, Scherberich JE. Expanded CD 14+ CD16+ monocyte subpopulation in patients with acute and chronic infections undergoing hemodialysis. *Infection & Immunity* 1998; 66: 2782-2790.

Nockher WA, Wiemer J, Scherberich JE. Hemodialysis monocytopenia: Differential sequestration kinetics of CD14+CD16+ and CD14++ blood monocyte subsets. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 49-55

O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853

Parfrey PS, Foley RN, Wittreich B, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients with symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16, 2180-2189.

Park CW, Shin YS, Kim CM et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1230-1239

Pepys MB. C-reactive protein is neither a marker nor a mediator of atherosclerosis. *Nature Nephrology Clin Pract* 2008; 4 234- 235

Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? *Semin Dial* 2006; 19: 129-135

Raymond N, Zehnder D, Smith S et al. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3214-3220

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565

Scherbaum W, Ritz E. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie, in: *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102/3, A-137, B-113, C-109.

Scherberich JE, Kellermeyer M, Hartinger A. 1-alpha-calcidol modulates major human monocyte antigens and toll-like receptors TLR 2 and TLR 4 *in vitro*, *Eur J Med Res* 2005; 10, 179-182.

Scherberich JE. Proinflammatory blood monocytes: main effector and target cells in systemic and renal disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2003; 41: 459-464

Scherberich JE, Nockher W. Impaired basal expression and LPS-induced upregulation of the monocyte LPS-receptor CD14 in hemodialysis patients (abstr). *Nephrol Dialysis Transplant* 2003; 18: Suppl.4, p 452

Scherberich JE. Mayor changes of monocyte surface antigenes in early chronic renal failure are not or only partially corrected by dialysis treatment of uremia (abstr.) *Nephrol Dialysis Transplant* 2003; 18: Suppl 4, p 200

Scherberich JE, Jedlicka J, Wiemer J, Segerer W. Treatment of uremia by CAPD selectively corrects T-cell costimulating CD86 molecule on antigen-presenting cells. *Kidney Blood Press* 2001; Res 24: 301-302

Scherberich JE, Wiemer J, Segerer W, Strack T, Nockher WA. Severe defect of HLA-DR expression on blood monocyte subsets in hemodialysis patients (abstr). *Kidney Blood Press* 2000; Res 23: 266

Scherberich JE, Nockher WA. Blood monocyte phaenotypes and soluble endotoxin receptor CD14 in systemic inflammatory disease and patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 574-578

Scherberich JE, Nockher WA. CD14⁺⁺ monocytes, CD14⁺/CD16⁺ subset and soluble CD14 as biological markers of inflammatory systemic diseases and monitoring immunosuppressive therapy. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:209-213

Scherberich JE. Erhöhte Subpopulationen von CD14⁺/CD16⁺ Monozyten bei Haemo- dialysepatienten unter akuten und chronischen Infekten (Editorial). *Nieren-& Hochdruckkrh* 1998; 27:508-509

Scherberich JE, Nockher WA, Teschner M, Gröne H. Soluble CD14 (CD14s) in serum and urine, monocyte CD14⁺/CD16⁺, HLA-DR expression, proteinuria, and influx of renal tissue macrophages in patients with kidney disease (abstr). *Kidney Blood Press* 1998; Res 21: 147-148

Scherberich JE, Nockher WA. Monocyte expression of CD14, CD14/16, HLA-DR and release of soluble CD14(CD14s) in patients with inflammatory diseases and under acute and chronic immunosuppression. In: *The Immuneconsequences of Trauma, Shock and Sepsis* (Ed. Faist), Monduzzi Editore SpA 1997; pp 339-344

Scherberich JE, Estner H, Segerer W. Impact of different immunosuppressive regimens on proinflammatory subsets of antigen-presenting cells from renal transplant patients. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27, 177-180

Scherberich JE. Die Bedeutung von Toll-like-Rezeptoren bei Harnwegsinfekte. *Nieren-& Hochdruckkrankh* 2008; 37, 9-17

Scherberich JE and Hartinger A. Impact of toll-like-receptor signaling on urinary tract infection. *Int J Microb Agents* 2008; Suppl 1, 9-14

Schindler R, Beck W, Deppisch R, Assicker M, Wilde A, Göhl H, Frei U. Short bacterial DANN fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3207-3214

Schrier R W: Cardiorenal versus renocardial syndrome: is there a difference ? *Nature Clin Pract Nephrology* 2008; 12, 637

Schulz-Hanke I. Kardiovaskuläres Risiko durch Nierenerkrankung: Messgröße Cystatin C ?, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2005; 130/41, 2305.

Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060

Stein G, Fünfstück R, Schiel R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56/3, 289-303.

Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome), *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, 953-960.

Szeto CC, Chow KM, Lam CW, Cheung R, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. Peritoneal albumin excretion is a strong predictor of cardiovascular events in peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Perit Dial Int* 2005; 25, 445-452.

Timmers L, Sluijter JPG, van Keulen JK, Hoefler IE, Nederhoff MGJ, Goumans M-J, Doevendans PA, van Echteld JA, Joles A, Quax PH. Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodelling and impairs cardiac function after myocardial infarction. *Circ Res* 2008; 102, 257-264

Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17, 2034-2047.

Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, Hawxby AM, Karp SJ. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 2005; 80, 794-800.

Ulrich C, Heine GH, Gerhart MK, Köhler H, Girndt M. Proinflammatory CD14+CD16+ monocytes are associated with subclinical atherosclerosis in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2008; 8: 103-110

Vanholder, R, van Laecke, S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J. Nephrol* 2008; 21. 146-160

Versteeg D, Hoefler IE, Schoneveld AH, de Kleijn DPV, Busser E, Strijder C, Emons M, Stella PR, Doevendans PA, Pasterkamp G. Monocyte toll-like-receptor 2 and 4 responses and expression following percutaneous coronary intervention: association with lesion stenosis and fractional flow reserve. *Heart* 2008; 94: 770-776

Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and periton dialysis. *Kidney Int* 2004; 66, 2389-2401.

Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PhK, Lui S, Sanderson JE. Cardiac Valve Calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14, 159-168.

Wannamethee SG, Sharper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-563

Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; Suppl 62, 53-55.

Weiner DE, Sarnak MJ. Chronic kidney disease and cardiovascular disease: a bi-directional relationship ? *Dialysis & Transplantation* March 2007; 113-120.

Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315

Wiemer J, Strack T, Segerer W, Scherberich JE. Differential sequestration of CD 14 ++ (CD 16+) subpopulations in patients during regular haemodialysis. *Kidney & Blood Pressure* 2002; 25, 180.

Wiemer J, Weise A, Scherberich JE. Immune response to pneumococcal vaccination in hemodialysis patients: no evidence for a pivotal role of impaired monocyte function, *Kidney & Blood Pressure* 2002; 25, 180-181.

Wiemer J, Strack T, Segerer W, Scherberich JE. Differentielle Sequestrationen von CD14++ Cd14+16++ Subpopulationen bei chronischen Dialysepatienten unter Behandlung. *Nieren- und Hochdruckkrh* 2002; 31: 439

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PhJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant, *N Engl J Med* 1999; 341/23, 1725-1730.

Yoshihara F, Horio T, Nakamura S. et al.: Adrenomedullin reflects cardiac dysfunction, excessive blood volume, and inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68, 1355-1363

Ziegler-Heitbrock L : The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation *J Leukoc Biol.*2007, 81(3):584-92

Ziegler-Heitbrock HW: Definition of human blood monocytes *J Leukoc Biol* 2000, 67: 603-606

LINKS zum World Wide Web:

[URL:http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines)

Zugriff am: 22.11.2006

http://www.medalreg.com/qhc/medal/ch1/1_13/01-13-01-vers9.php.3

(Charlson Comorbidity score)

Zugriff am 29.12.2007

www.springerlink.com/index/H2K4836TV287X32T.pdf

(Martin A. Landeghem:Has the incidenz of ESRD increased in diabetic Patients? A center-based longitudinal study of 10 years)

Zugriff am 29.12.2007

http://en.wikipedia.org/wiki/Toll-like_receptor

Zugriff am 22.11.2006

www.monozyten.de

www.monocytes.de

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Humanmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**Morbidität und Mortalität von Hämodialysepatienten –
klinische und immunologische Indikatoren**

in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten- Klinische Immunologie, Klinikum Harlaching, Städtisches Klinikum München GmbH, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. J.E. Scherberich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

München, den 06.03.2009

Eva Birk

12 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. J.E. S c h e r b e r i c h , Leiter der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten – Klinische Immunologie, Klinikum Harlaching, städtisches Klinikum München GmbH für die Stellung des Themas und die mir zuteil gewordene Unterstützung, ebenso Herrn Dr. med. T. Strack vom Kuratorium für Hämodialyse.

Herrn Dr. Markus Schaumberger aus der Universitäts-Augenklinik der LMU danke ich ganz besonders für die wertvolle Unterstützung und Anleitung in statistischer und methodischer Hinsicht.