

Evangelisches Krankenhaus der
Paul Gerhardt Stiftung Lutherstadt Wittenberg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Innere Medizin
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. M. Jehle

„**Malnutritions-Inflammations-Arteriosklerose-Syndrom (MIA-Syndrom)**
bei Hämodialysepatienten:
Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität sowie Untersuchung zur
Wertigkeit biochemischer Marker“

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

vorgelegt der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von
Michael Alexander Rösch
geboren am 10. Juni 1980 in Dessau

Gutachter:
Prof. Dr. med. Bernd Osten
Prof. Dr. med. Klaus H. Neumann

Öffentliche Verteidigung am 24.11.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000015006

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015006>]

Meiner Mutter

Referat und bibliographische Beschreibung

Das MIA-Syndrom bei Dialysepatienten beschreibt den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose.

Der vorliegenden Arbeit liegt eine klinische Studie zu Grunde, die sich mit den Einflussfaktoren auf das MIA-Syndrom beschäftigt. Als Teilaspekt wird in der dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität der Hämodialysepatienten im ersten Studienjahr untersucht. Darüber hinaus wurde die klinische Vorhersagekraft von Zytokinen beobachtet.

Das Patientenkollektiv umfasste 123 Patienten aus 4 Dialysezentren in den neuen Bundesländern, die in 73 Normalernährte und 50 Mangelernährte eingeteilt wurden.

Mangelernährte Patienten hatten innerhalb eines Jahres eine erhöhte Mortalität. Zudem hatten diese Patienten im Vergleich zur normalernährten Gruppe ein höheres Inflammationsniveau.

Das pro-inflammatorische IL-6 war als einziges von elf untersuchten Zytokinen mit Malnutrition und erhöhter Mortalität assoziiert. Weiterhin mit erhöhter Mortalität assoziiert waren erniedrigte Konzentrationen des Zytokin Rantes. Adiponektin zeigte keinen Einfluss auf die Mortalität, jedoch war der Adiponektinspiegel bei mangelernährten Patienten erhöht.

Diese Arbeit legt die enge Assoziation zwischen Malnutrition und Inflammation dar und zeigt die damit einhergehende erhöhte Mortalität bei Hämodialysepatienten. IL-6 scheint dabei ein nicht unbedeutender Prognosefaktor zu sein.

Rösch, Michael Alexander: Malnutritions-Inflammations-Arteriosklerose-Syndrom (MIA-Syndrom) bei Hämodialysepatienten: Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität sowie Untersuchung zur Wertigkeit biochemischer Marker
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	
1. Einleitung	1
1.1. Niereninsuffizienz	1
1.2. Malnutrition	3
1.2.1. Bestimmung des Ernährungsstatus	6
1.3. Inflammation	6
1.4. Zytokine/Chemokine	8
1.4.1. Pro-inflammatorische Zytokine	9
1.4.2. Anti-inflammatorische Zytokine	12
1.5. MIA-Syndrom	13
1.6. Zielsetzung	15
2. Patienten und Methodik	16
2.1. Patienten	16
2.2. Methodik	19
2.2.1 Subjective Global Assessment (SGA)	19
2.2.2. Bioimpedanzanalyse (BIA)	20
2.2.3. Zytokinbestimmung	21
2.3. Statistische Datenanalyse	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Azidoseausgleich	25
3.2. Anämieausgleich	27
3.3. Ernährungsstatus	29
3.3.1. Phasenwinkel	29
3.3.2. Body-Maß-Index	30
3.3.3. Albumin	32
3.4. Retrospektiver Vergleich der klinischen Parameter zwischen Patienten mit Erreichen des Endpunktes innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn und überlebenden Patienten	33

3.4.1. Todesursachen	33
3.4.2. Serumbicarbonat	34
3.4.3. Hämoglobin	35
3.4.4. Ernährungsstatus	36
3.5. Zytokine	37
3.5.1. Pro-inflammatorische Proteine	38
3.5.2. Anti-inflammatorische Zytokine	51
3.6. Korrelationen	53
4. Diskussion	55
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	65
7. Thesen	80
Lebenslauf	
Selbstständigkeitserklärung	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Adip.	Adiponektin
Alb.	Albumin
BIA	Bio-Impedanz-Analyse
BMI	Body-Maß-Index
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Kolonie stimulierender Faktor
DDFI	Deutsches Diabetes Forschungsinstitut
HCO ³⁻	Standardbicarbonat
IFN	Interferon
IGF	Insulin-like-growth-factor
IGFBP	Insulin-like-growth-factor-binding-protein
IL	Interleukin
IMT	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
MCP-1	Macrophage chemoattractant protein 1
MD	Median
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIA	Malnutrition-Inflammation-Arteriosklerose
MIF	Makrophagen inhibierender Faktor
MIP1 α	Macrophage inflammatory protein-1-alpha
MW	Mittelwert
PW	Phasenwinkel
R	Resistanz
Rantes	Regulated upon activation, normal T-cell expressed presumably secreted
SGA	Subjective Global Assessment
STH	Somatotropin
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Verzweigt-kettige Aminosäuren
Xc	Reaktanz

1. Einleitung

1.1. Niereninsuffizienz

Die Niere ist eines der am stärksten durchbluteten Organe des menschlichen Organismus. Zu ihren Aufgaben gehören die Regulation des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalts, die Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten wie Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure, die Elimination von Toxinen und Medikamenten, die Blutdruckregulation sowie die Bildung Botenstoffen wie Erythropoetin und aktivem Vitamin D3.

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch einen fortschreitenden Verlust der exkretorischen, metabolischen und endokrinen Funktionen der Nieren charakterisiert. Die terminale Niereninsuffizienz ist das Endstadium und führt zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialysebehandlung oder Nierentransplantation.

Die Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz sind überwiegend sekundäre Nierenerkrankungen wie diabetisch oder hypertensiv bedingte Nephropathie. Weitere Ursachen sind glomeruläre und tubulointerstitielle Erkrankungen, vaskuläre Nephropathien und hereditäre Nierenerkrankungen (Abb. 1.1.).

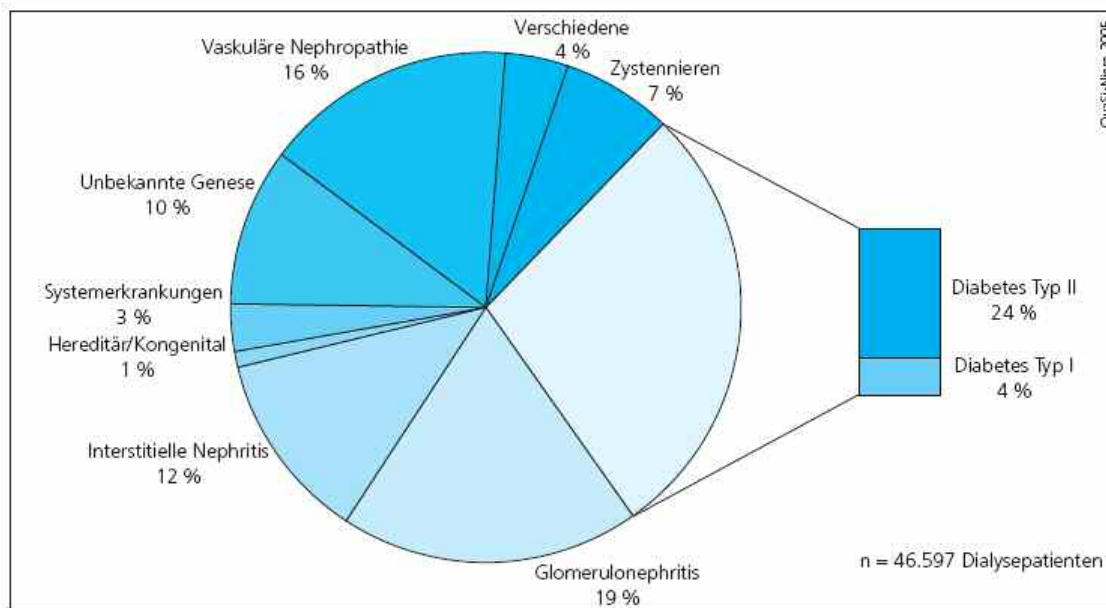


Abb. 1.1. Diagnoseverteilung aller bei Quasi-Niere erfassten lebenden Dialysepatienten in Nierenersatztherapie (Prävalenz) 2005

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2005 insgesamt 63427 Dialysepatienten registriert (769 pro 1 Million Einwohner). Davon wurden allein 16766 neu in die Nierenersatztherapie aufgenommen. Damit stieg die Anzahl der Dialysepatienten im Vergleich zum Vorjahr um 4%. In den letzten 10 Jahren ist die Prävalenz um 50% angestiegen (QuasiNiere

2005). Die chronische Niereninsuffizienz und ihre Folgen sind somit zunehmende Krankheitsbilder.

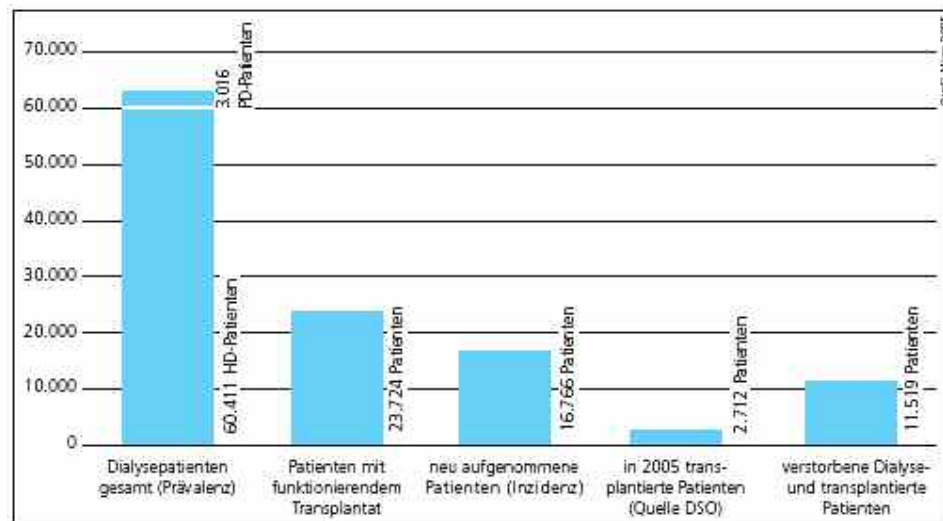


Abb. 1.2. Chronische Nierenersatztherapie in Deutschland 2005

Chronische Niereninsuffizienz verursacht vielfältige Störungen im gesamten Organismus. Einhergehend mit dem progressiven Verlust der physiologischen Nierenfunktion kommt es zu einer verminderten Clearance von Stoffwechselprodukten und somit zu einem Anstieg von Stoffwechselabbauprodukten (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) im Serum als messbare Parameter der Nierenfunktionsverschlechterung. Zudem entstehen durch die verminderte Regulationsfähigkeit der Nieren Störungen der Wasser- und Elektrolytausscheidung sowie Störungen im Säure-Basenhaushalt.

Die Regulation des Säure-Basen-Haushalts findet in der Niere über hauptsächlich zwei Wege statt: Die Bildung von Bikarbonat (HCO_3^-) und die Ausscheidung von überschüssigen Wasserstoffionen (H^+). Diese werden über drei Mechanismen renal eliminiert: In gepufferter Form als Ammoniumion, durch Sekretion als freie H^+ Ionen im distalen Tubulus und durch Elimination über den Phosphatpuffer. Aus der Verminderung dieser Pufferkapazitäten bei niereninsuffizienten Patienten resultiert eine metabolische Azidose. Folgen der metabolischen Azidose sind unter anderem Innappetenz, Übelkeit und ein erhöhter Proteinkatabolismus.

Durch die verminderte Leistungsfähigkeit der Niere kommt es weiterhin zur Beeinträchtigung der Sekretion von renal gebildeten Hormonen wie Erythropoetin und aktivem Vitamin D3. Der Erythropoetinmangel führt zu einer verminderten Erythropoese und zur Entstehung einer in den meisten Fällen normochromen, normozytären Anämie. Auch unter Erythropoetinsubstitution kann ein Ausgleich der renalen Anämie misslingen, da die Vorläuferzellen der roten Blutreihe im Knochenmark durch Urämietoxine vermindert auf Erythropoetin ansprechen.

Aus den unterschiedlichen Funktionen der Niere resultieren bei deren Ausfall die verschiedensten Auswirkungen auf den Organismus. Dialysepatienten sind daher multimorbide Patienten. Im Rahmen dessen ist ein häufiges Problem dieser Patienten eine Mangelernährung, die unter anderem durch Auswirkungen erhöhter Urämietoxine und metabolischer Veränderungen wie Azidose entsteht. Darüber hinaus haben terminal Niereninsuffiziente ein erhöhtes Inflammationsniveau (Stenvinkel et al. 2005). Erhöhte Inflammation ist mit erhöhter Arteriosklerose assoziiert (Ross 1999). Die häufigsten Todesursachen von Dialysepatienten sind kardiovaskulärer Natur. Um der engen Verknüpfung der drei Faktoren Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose gerecht zu werden, wird in letzter Zeit das Malnutritions-Inflammations-Arteriosklerose-Syndrom (MIA-Syndrom) beschrieben. Im Folgenden wird auf die einzelnen Faktoren des MIA-Syndroms näher eingegangen.

1. 2. Malnutrition

Malnutrition (Mangelernährung) ist ein häufig beobachtetes Phänomen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Pecoits-Filho et al. 2002). Die Ursachen sind breit gefächert. Bereits im prädialytischen Stadium können die Patienten Zeichen von Mangelernährung aufweisen (Stenvinkel et al. 1999). Bedingt ist dies unter anderem durch eiweißreduzierte Kost sowie durch Urämie bedingte Inappetenz.

Inadäquate Dialyse und erhöhte Inflammation können bei Dialysepatienten zu verändertem Essverhalten sowie erhöhter Anorexie führen (Riella 2000). Einer der bedeutendsten Faktoren für Mangelernährung sind Störungen im Proteinkatabolismus (Kalantar-Zadah et al. 2003).

Dialysepatienten haben per se einen erhöhten kalorischen Bedarf durch erhöhten Proteinverlust an der Dialyse und einen gesteigerten Stoffwechsel.

Die Malnutrition bei Hämodialysepatienten ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, wobei der metabolischen Azidose eine besondere Rolle zukommen scheint. Abbildung 1.3. verdeutlicht das Zusammenspiel der metabolischen Azidose mit den verschiedenen Organsystemen und die enge Verknüpfung mit der Ernährung und somit dem Proteinmetabolismus.



Abb. 1.3. Schädigende Auswirkungen der metabolischen Azidose (Jehle 2004)

Der Proteingehalt des Körpers kann in viszerales Protein, wie von der Leber synthetisiertes Albumin und Transferrin und in somatisches Protein, in Muskelprotein, eingeteilt werden

Ein guter Indikator für Veränderungen im Muskelproteinmetabolismus sind verzweigtkettige Aminosäuren (VAS), da sie circa 18% des Muskelproteins ausmachen (Bailey et al. 1996). Das Enzym, das die VAS reguliert, ist die Verzweigtketten-Ketoaziddehydrogenase. Ist dieses Enzym aktiviert resultiert eine Verminderung der VAS. Unter azidotischen Bedingungen liegt die aktivierte Form des Enzyms in erhöhter Konzentration vor (May et al. 1987). Somit resultieren geringere Spiegel von VAS (Leucin, Isoleucin, Valin). Nach dem Ausgleich der metabolischen Azidose liegen diese Aminosäuren wieder in höherer Konzentration vor (Bailey et al. 1996).

Intrazellulär werden im Muskel Proteine über mindestens vier Abbauege katabolisiert: den lysosomalen Abbauege, den zytoplasmatischen, den calciumaktivierten und den ATP-abhängigen Ubiquitin-Proteasom-Abbau. Dieser scheint auch überwiegend am nicht selektiven Proteinabbau in eukaryotischen Zellen beteiligt zu sein (May et al. 1987). Unter azidotischen Bedingungen ist ein Anstieg der ATP-Ubiquitin mRNA und der mRNA für Proteasomuntereinheiten beobachtet worden (Bailey et al 1996). Dieser Anstieg der mRNA geht auf eine erhöhte Gentranskription zurück (Bailey et al. 1996; Price et al. 1994), die durch metabolische Azidose stimuliert wird (Garibotto et al. 1994). Zusätzlich trägt Insulinresistenz, die durch metabolische Azidose verstärkt wird (DeFronzo et al. 1981), bei Dialysepatienten zur Aktivierung des Ubiquitin-Proteasomsystems bei (DeFronzo und Beckles 1979). So kann eine im Rahmen der Niereninsuffizienz entstandene metabolische Azidose zu Störungen im Proteinmetabolismus und so zu Malnutrition führen.

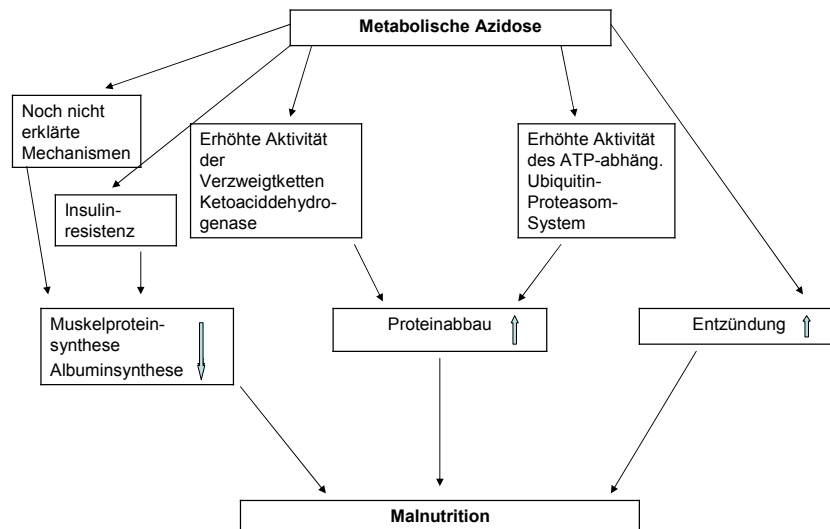


Abb. 1.4. Zusammenhang zwischen Azidose und Malnutrition (Mehrotra et al. 2003)

Eine weitere Ursache für Mangelernährung sind entzündliche Prozesse. Es wurde gezeigt, dass eine Korrelation zwischen dem IL-6 Spiegel und dem Ernährungsstatus besteht (Kaizu et al. 1998). Patienten mit erhöhten Interleukin-6 Spiegeln verloren im Verlauf von 3 Jahren mehr als 4% Körpergewicht (Kaizu et al. 1998). Ähnliche Korrelationen wurden zwischen IL-6- und Albuminspiegeln beschrieben. Mit erhöhten IL-6 Spiegeln korrelierten niedrige Albuminspiegel (Kaizu et al. 1998). Darüber hinaus gehen die im Verlauf der Entzündung vermehrt produzierten Akute-Phase-Proteine auf Kosten der Muskelproteinsynthese (Stenvinkel und Alvestrand 2002).

Die Somatotropin (STH) – Insulin like growth factor (IGF) – Achse scheint ebenfalls eine Rolle bei Malnutrition zu spielen. STH wird als Hormon in der Adenohypophyse synthetisiert und stimuliert die IGF-Produktion in der Leber, eine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle und eine Steigerung der Proteinbiosynthese. Die Serumkonzentrationen von Albumin und IGF sind bei Patienten mit Proteinmangelernährung erniedrigt (Grant et al. 1973; Hintz et al. 1978; Mohan und Jaya Rao 1979). Die STH-Konzentrationen bei mangelernährten Patienten sind hingegen erhöht (Grant et al. 1973; Soliman et al. 1986; Smith et al. 1974).

IGF-I zeigte sich als guter Indikator für den Ernährungsstatus (Minuto et al. 1989). Im Vergleich zu Transferrin und Albumin war IGF-I der sensitivste Ernährungsmarker (Minuto et al. 1989). IGF-Spiegel werden jedoch nicht nur vom Ernährungszustand beeinflusst. Es wurde gezeigt, dass metabolische Azidose umfangreiche Auswirkungen auf die STH-IGF-Achse hat (Green und Maor 2000). Unter Einfluss der Azidose war die Expression von IGF Rezeptoren sowohl auf

mRNA- als auch auf Proteinebene deutlich erniedrigt (Green und Maor 2000).

Insulin-like-growth-factor-binding-proteins (IGFBP) spielen eine bedeutende Rolle in der Regulation von IGF. Sie können entweder seine Wirkung verstärken (IGFBP 5) oder abschwächen (IGFBP 2 und 4) (Johansson et al. 1992; Finidori et al. 1980). Unter azidotischen Bedingungen stieg die Expression von mRNA für IGFBP 2 und 4 signifikant an (Green und Maor 2000) und könnte so zur Schwächung der IGF-Wirkung führen.

1. 2.1. Bestimmung des Ernährungsstatus

Die Beurteilung des Ernährungsstatus der Patienten ist ein wichtiger Bestandteil der klinischen Untersuchung. Im klinischen Alltag wird dafür häufig der Subjective Global Assessment (SGA) Score verwendet, bei dem anamnestisch und durch körperliche Untersuchung der Ernährungszustand der Patienten beurteilt wird (Pham et al., 2006). Im Methodikteil (Seite 22) wird darauf genauer eingegangen. Der Score ist dabei umso präziser, je erfahrener und geübter der Untersucher ist. Noch heute gilt diese auf dem klinischen Blick basierende Beurteilung als Goldstandard (Campbell et al. 2007).

Eine ergänzende Methode zur Beurteilung des Ernährungsstatus ist die Bioelektrische Bioimpedanzanalyse (BIA) mit der Bestimmung des Phasenwinkels, die für eine vergleichbare numerische Beurteilung des Ernährungsstatus gut geeignet ist (Wirth und Miklis 2005). Als prognostischer Faktor bewährt hat sich der mit der BIA gemessene Phasenwinkel bei vielen chronischen Erkrankungen wie HIV (Schwenk et al. 2000), chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (De Benedetto et al. 2000), Leberzirrhose (Selberg und Selberg 2002), Bronchialkarzinom (Toso et al. 2000) und dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz (Mushnick et al. 2003).

Die Beurteilung der Ernährungssituation eines Patienten erfolgt somit optimalerweise durch die klinische Beurteilung (SGA) und eine vergleichbare technisch standardisierte Messung (BIA).

1. 3. Inflammation

Entzündung (lateinisch-medizinisch Inflammatio[n]) ist eine charakteristische Antwort von biologischem Gewebe auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Reiz mit der Funktion, den Schädigungsreiz zu beseitigen oder zu reparieren.

Zur chronischen Inflammation bei niereninsuffizienten Patienten trägt sowohl der Verlust der Nierenfunktion als auch die Dialysebehandlung bei.

Die Niere scheint ein wesentlicher Abbauort für Zytokine zu sein (Kudo et al. 1990). Zytokine

sind hormonähnliche Wirkstoffe, die meist erst nach Stimulation produziert werden und an ihren Zielorten mannigfaltige Funktionen ausüben können (Loppnow 2001).

Mit der Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion vermindert sich auch die Ausscheidungsfunktion für diese Stoffe. Sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Stoffe reichern sich dadurch im Plasma an. Darüber hinaus scheint ein urämisches Milieu die Zytokinproduktion zu aktivieren (Stenvinkel et al. 2005).

Die Serumkonzentrationen von den Zytokinen Interleukin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 und 13 sowie Tumornekrosefaktor α (TNF α) sind bei Hämodialysepatienten deutlich erhöht (Kimmel et al. 1998). Diese Zytokine führen zu Appetitverlust, Hyperkatabolismus, Endothelstörungen und so langfristig zur Arteriosklerose (Suffredini et al. 1999).

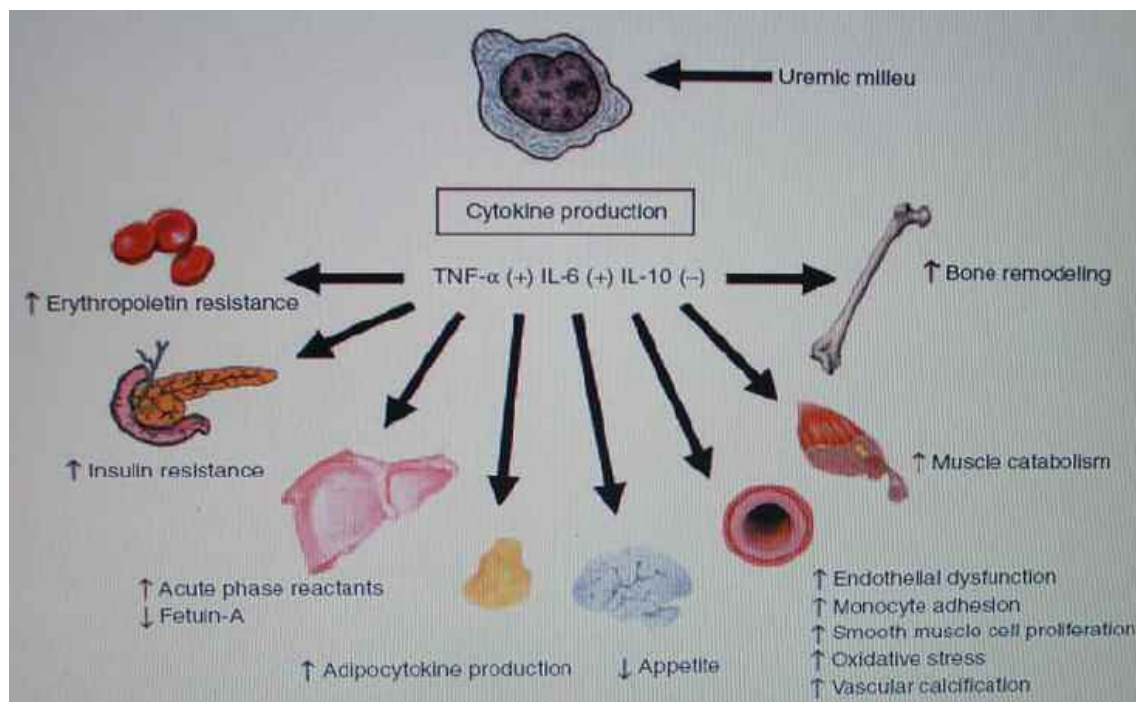


Abb. 1.5. Auswirkungen von Zytokinen (TNF α , IL-6, IL-10) im urämischen Milieu (Stenvinkel et al. 2005)

Darüber hinaus können Urämietoxine Einflüsse auf das Immunsystem haben. Die Problematik der urämischen Retention ist außerordentlich komplex. Es ist kaum möglich, im Einzelfall die Auswirkungen auf das Immunsystem sicher vorherzusagen. Als sicher gilt jedoch, dass bereits die Urämie selbst, auch bei Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, zu einer chronischen Inflammation führen kann (Stenvinkel et al. 1999).

Bei dialysepflichtigen Patienten kommen zudem Einflüsse des Dialyseverfahrens hinzu. Dies sind zum Beispiel der Kontakt zwischen Blut und Fremdoberflächen wie der Dialysemembran, dem Dialysat, der Dialysenadel und dem Schlauchsystem (Schindler et al. 2000). Eine bedeutende

inflammatorische Reaktion des Körpers ist die Komplementaktivierung. Diese spielt insbesondere bei Zellulose-basierten Membranen eine große Rolle, ist aber auch bei modernen synthetischen Membranen auf niedrigstem Niveau noch nachweisbar (Girndt et al.1999).

Ein weiterer bedeutender Faktor für die Auslösung einer Inflammation ist die potenzielle Einschwemmung von zytokinaktivierenden Substanzen über die Dialysemembran. Bei kontaminiertem Dialysat oder kontaminiertem Schlauchsystem der Dialysemaschine können Lipopolysaccharide, Endotoxinfragmente oder bakterielle DNA nachgewiesen werden (Schindler et al. 2004).

1.4. Zytokine /Chemokine

Bei terminal niereninsuffizienten Dialysepatienten sind erhöhte Plasmakonzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen mit den typischen Veränderungen im Gesamtbefinden dieser Patienten und deren Ernährungsstatus sowie mit pathologischen Veränderungen assoziiert (Kotler 2000).

Zu diesen gehören insbesondere Müdigkeit, ein gestörter Schlafrhythmus, Übelkeit und Appetitlosigkeit (Stenvinkel und Alvestrand 2002). Veränderungen im Ernährungsstatus äußern sich durch Gewichtsverlust, eine negative Stickstoffbilanz, Hyperinsulinämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie (Kotler 2000). Ein erhöhter Energiebedarf, erhöhte Stresshormonkonzentrationen, Muskelschwund, eine gestörte Magen-Darmpassage, Knochenmarksuppression und gastrointestinale Blutungen gehören unter anderem zu den pathophysiologischen Veränderungen (Kotler 2000).

Der Begriff Zytokin leitet sich aus dem Griechischen ab, wobei Zyto für Zelle und Kine, Kinese für Bewegung steht und daher als „sich zwischen den Zellen bewegend“ übersetzt werden kann.

Aus biologischer Sicht können Zytokine als hormonähnliche Wirkstoffe angesehen werden, die meist erst nach Stimulierung produziert werden und an ihren Zielorten mannigfaltige Funktionen ausüben können (Loppnow 2001).

Zytokine wurden zunächst als Lymphokine und Monokine bezeichnet. Dies entstammt der ursprünglichen Identifizierung als von Lymphozyten und Monozyten produzierten Substanzen (Loppnow 2001).

Zytokine sind regulatorische Proteine, die von Leukozyten und einer Reihe weiterer Zellen produziert werden (Balkwill und Burke 1989). Die pleiotropen Funktionen der Zytokine schließen zahlreiche Effekte auf Zellen des Immunsystem und die Regulierung entzündlicher Prozesse ein (Balkwill und Burke 1989).

In den letzten Jahren hat die Identifizierung der verschiedenen Zytokine stark zugenommen. So

sind sie entsprechend der aktuellen Literatur an der Regulierung der Ontogenese, der Gewebereparatur, der Immunabwehr, der Entzündung, der Kontraktilität in Herz und Gefäßen und der Apoptose beteiligt (Loppnow 2001). Entsprechend der funktionellen Klassifikation der Zytokine können sie weiter eingeteilt werden in Interferone (IFN), Interleukine (IL-1 bis IL-23), Tumornekrosefaktoren (TNF), Kolonie-Stimulierende Faktoren (CSF), Wachstumsfaktoren, transformierende Wachstumsfaktoren (TGF), Chemokine und Virokine (Loppnow 2001).

Im Weiteren soll näher auf Interleukin-6 und IL-18, Tumornekrosefaktor $\text{TNF}\alpha$, transformierende Wachstumsfaktoren (TGF β) und Chemokine eingegangen werden, wobei zwischen pro – und antiinflammatorischen Zytokinen unterschieden werden soll.

1.4.1 Pro-inflammatorische Zytokine

Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 wird von den verschiedensten Zelltypen durch Stimulation verschiedenster physiologischer Stimuli wie bakterielle Endotoxine, physische Anstrengung, oxidativen Stress, $\text{TNF}\alpha$ oder IL-1 beta produziert. Die Hauptbildungsorte sind Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen. Neben diesen Bildungsorten können zusätzlich Makrophagen, B – und T – Zellen, Granulozyten, glatte Muskelzellen, Osteoblasten und Mastzellen nach entsprechender Stimulation IL-6 produzieren.

IL-6 stimuliert die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten (Okada et al. 1988), die Differenzierung von B-Zellen (Ikebuchi et al. 1987), die Rekrutierung von Leukozyten und induziert in der Leber die Produktion des Akuten Phase Reaktanden CRP (Andus et al. 1987, Gaudie et al 1987). Ebenso wird die Fibrinogenproduktion durch eine IL-6 sensitive Region in der Fibrinogen – Gen – Promotorregion stimuliert. So begünstigt Inflammation die Thrombenbildung (Zoccali et al. 2004). Zudem antagonisiert IL-6 die Erythropoetinwirkung auf die Knochenmarksproliferation (Piers et al. 2000).

Patienten mit terminalem Nierenversagen weisen erhöhte IL-6 Plasmaspiegel auf (Stenvinkel et al. 2005). Bei diesen Patienten wurde IL-6 als einer der aussagefähigsten Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben (Tripepi et al. 2005).

Interleukin-18 (IL-18)

Interleukin-18 gehört zu den erst seit einigen Jahren bekannten Zytokinen und wurde vorerst auf Grund seiner Stimulation der Interferon- γ -Produktion als Interferon- γ -inducing-factor

beschrieben (Gracie, Robertson and McInnes 2003).

Die Produktion von IL-18 selbst erfolgt überwiegend aus dendritischen Zellen, aktivierten Makrophagen und Kupfer-Zellen (Stoll et al. 1998; Matsui et al. 1997; Okamura et al. 1995).

Als proinflammatorisches Zytokin begünstigt es die Entstehung von Arteriosklerose und die Bildung arteriosklerotischer Plaques im Tiermodell (Whitman et al. 2002).

Tumornekrosefaktor alpha (TNF α)

Die erste entdeckte Wirkweise des Tumor-Nekrose-Faktor alpha war die Induktion von Kachexie und Lyse von Tumorzellen (Beutler und Cerami 1986). Zudem besitzt TNF α verschiedenste biologische Effekte wie Wachstumsmodulation, Zelldifferenzierung und Zytotoxizität (Barbara et al. 1996).

TNF α wird überwiegend durch Makrophagen, aber auch durch T-Zellen und natürliche Killerzellen nach Stimulation mit Lipopolysacchariden sezerniert. Dabei potenziert TNF α die entzündliche Immunantwort durch Verstärkung der Leukozytenadhäsion an das Endothelium durch Aktivierung von Makrophagen und durch Hochregulation der MHC (Major Histocompatibility Complex)-Antigen-Expression auf Antigen präsentierenden Zellen (Beutler and Cerami 1986; Benveniste, Sparacio and Bethea 1989).

Wie IL-6 induziert TNF α als proinflammatorisches Zytokin die Synthese von Reaktanden der akuten Phase (Zoccali et al. 2004) und induziert eine kardiale Hypertrophie im Tiermodell (Yokoyama et al. 1997).

Makrophagen inhibierender Faktor (MIF)

Seit der Entdeckung von MIF im Jahr 1966 sind aktivierte T-Zellen als Produzenten von MIF bekannt (Bloom 1966). Weitere Immunzellen wie eosinophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten, Gewebsmakrophagen, B-Lymphozyten, basophile Leukozyten und Mastzellen sind in jüngster Zeit als zusätzliche Bildungs- und Zielorte von MIF innerhalb von Immunreaktionen identifiziert worden (Rossi et al. 1998; Swope und Lolis 1999; Bacher et al. 1996; Bacher et al. 1997; Chen et al. 1998).

MIF wirkt pro-inflammatorisch auf Makrophagen und induziert die Bildung von TNF α sowie der Interleukine 1, 6 und 8 (Calandra et al. 1994; Calandra et al. 1995; Bernhagen et al. 1994; Juttner et al. 1998; Swope et al. 1998).

Andere Makrophagen-aktivierende Wirkungen von MIF, wie die Stimulation der Phagozytose, scheinen ebenfalls auf der Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF α ,

Interleukin 1, 6 und 8 zu beruhen (Nathan et al. 1971; Onodera et al. 1997).

Chemokine

In den letzten Jahren wurde eine neue Gruppe von Zytokinen, die Chemokine, beschrieben. Sie repräsentieren eine Klasse chemotaktischer Zytokine, die von unterschiedlichen Zellen exprimiert werden. Bei Entzündungen sind sie verantwortlich für die Migration von Leukozyten-Subpopulationen aus der Blutbahn (Springer 1994; Springer 1995) und deren Aktivierung am Entzündungsherd (Peveri et al. 1988; Taub et al. 1996). Chemokine bewirken bei einer Entzündung die spezifische Migration von Leukozyten entlang ihres Konzentrationsgradienten zum Entzündungsherd (Chemotaxis). Sie werden im Bereich der Entzündung von aktivierten Thrombozyten und Endothelzellen ausgeschüttet und von Endothelzellen präsentiert, die so wiederum ein Signal für Leukozyten darstellen. Chemokine stimulieren zudem die Sekretion weiterer Chemokine und die Hochregulation von chemokinpräsentierenden Strukturen auf Endothelzellen. Dabei „kriechen“ die Leukozyten an einem an der Endothelmembran gebundenen Chemokingradienten entlang (Rot 1993) (Abb. 1.6.).

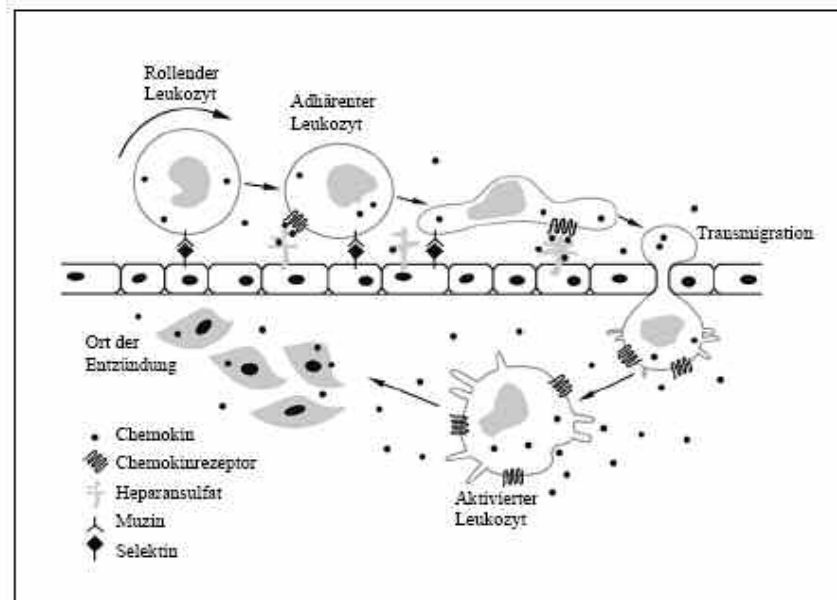


Abb. 1.6.: Schematische Darstellung des Vorganges der Rekrutierung von Leukozyten aus dem Blut ins Gewebe. Chemokine bewirken die Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen. Nach der Extravasation folgen sie einem von Chemokinen gebildeten Konzentrationsgradienten zum Ort der Entzündung.

Chemokine werden anhand ihres strukturellen Aufbaus in vier Gruppen unterteilt:

1. CC-Chemokine, die hauptsächlich chemoattraktiv auf Monozyten und T-Lymphozyten wirken (Carr et al. 1994). Vertreter dieser Gruppe sind RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed presumably secreted), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) und MIP-1-alpha (macrophage inflammatory protein -1-alpha);
2. CXC-Chemokine, die überwiegend chemoattraktiv auf neutrophile Granulozyten wirken. Ein Vertreter dieser Gruppe ist das Interleukin-8 und IP-10 (Interferon-inducible protein-10);
3. C-Chemokine, deren Vertreter Lymphoacetine sind und die auf NK-Zellen und T-Lymphozyten wirken (Hedrick und Zlotnik 1997; Hedrick 1997);
4. CX3C-Chemokine, deren einzige Vertreter Fraktiline sind. Sie wirken chemotaktisch auf T-Lymphozyten und Monozyten und kommen sowohl in membranständiger als auch in löslicher Form vor (Bazan et al. 1997; Haskell et al. 1999)

Rantes

Rantes ist ein CC Chemokin, das in verschiedenen Zelltypen gespeichert wird. Zu diesen gehören Endothelzellen, glatte Muskelzellen, aktivierte T-Zellen, Makrophagen und Thrombozyten (Gear und Camerini 2003; Veillard et al. 2004; Hayes et al. 1998; Pattison et al. 1996). Thrombozyten speichern Rantes in alpha Granula und können es nach Aktivierung freisetzen (Gear und Camerini 2003). Nach seiner Freisetzung kann es sich auf entzündetem oder arteriosklerotischem Endothel ablagern und die Migration von T-Zellen, natürlichen Killerzellen, Monozyten, basophilen und eosinophilen Granulozyten stimulieren (von Hundelshausen et al. 2001; Grone et al. 1999; Weyrich et al. 1996). Rantes wird zudem in erhöhter Konzentration in Atheromen gefunden (Veillard et al. 2004). Daher wird ein Zusammenhang zwischen Rantes und der Entstehung von Arteriosklerose diskutiert (Weber et al. 2004).

1.4.2. Anti-inflammatorische Zytokine

Transforming Growth Factor beta (TGFβ)

TGFβ wird von verschiedenen Zellen wie Mitogen-aktivierten T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten sezerniert. Es ist ein Polypeptid, das in 3 Isoformen existiert (TGFβ1-3). Es

verfügt über wachstumshemmende und immunsupprimierende Wirkungen. So inhibiert es die zytotoxische Wirkung von zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen, die Mitogen- und Zytokin-stimulierte Proliferation und Differenzierung von T- und B- Zellen, die Synthese von Immunglobulin M und Immunglobulin G in B-Lymphozyten und die Produktion von IL-1, IL-2, TNF und IFN- γ (Miller-Graziano et al. 1991; Kekow et al. 1991; Ahuja et al. 1993; Kekow et al. 1991; Palladino et al. 1990; Wahl 1991; Wahl 1994; Reinhold et al. 1994; Gregorian et al. 1994). Es besteht zudem eine stimulierende Wirkung auf die Angiogenese und Wundheilung durch Anregung der Gen-Expression der Proteine der extrazellulären Matrix, Kollagen und Fibronectin und der Chemotaxis von Fibroblasten, durch die es die eigene Synthese hochregulieren kann (Wahl 1994; Wetsergren-Thorsson et al. 1991; AyanlarBatumann 1991).

Adiponektin

Adiponektin ist ein Protein, das ausschließlich im Fettgewebe produziert wird und in relativ hoher Konzentration in der systemischen Zirkulation vorkommt (Scherer et al. 1995). In vitro hemmt Adiponektin die Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen (Ouchi und Kihara 1999), die Transformation von Makrophagen zu Schaumzellen und reguliert die Sekretion von Zytokinen aus dem Fettgewebe herunter (Dietze-Schroeder et al. 2005). Es wurde beschrieben, dass die Behandlung kultivierter Makrophagen mit Adiponektin zu einer signifikanten Verringerung ihrer Phagozytoseaktivität und der Lipopolysaccharide-induzierten TNF α -Produktion führt (Yokota et al. 2000). Diese antiinflammatorischen Effekte von Adiponektin scheinen eine besondere Bedeutung für die Prävention koronarer Gefäßerkrankungen und die Makroangiopathie bei Diabetikern zu haben (Kobashi et al. 2005).

In einer Studie mit 227 Hämodialysepatienten war die Adiponektinkonzentration höher als bei gesunden Patienten, was mit der verminderten renalen Elimination von Adiponektin erklärt werden kann (Zoccali et al. 2002). Im weiteren Verlauf dieser Studie wurde festgestellt, dass die Adiponektinspiegel bei Dialysepatienten mit kardiovaskulären Ereignissen niedriger waren als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse. Der protektive Effekt von erhöhten Adiponektinspiegeln auf kardiovaskuläre Ereignisse wurde auch in Studien mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit gezeigt (Rothenbacher et al. 2005).

1.5. Malnutritions-Inflammations-Arteriosklerose (MIA-Syndrom)

Seit einigen Jahren wird das MIA-Syndrom bei Dialysepatienten von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben (Pecoits-Filho et al. 2002; Stenvinkel 1999). Es ergibt sich aus dem

Zusammenwirken von Inflammation, Malnutrition und Arteriosklerose.

Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen werden nicht nur beim niereninsuffizienten Patienten, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung zunehmend als inflammatorisches Krankheitsbild aufgefasst. Erhöhte CRP-Werte sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert (Ridker et al. 1997). Ross wies zudem auf die große Bedeutung inflammatorischer und immunkompetenter Zellen in arteriosklerotischen Plaques hin (Ross 1999). Inflammation als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde darüber hinaus durch die stark erhöhten kardiovaskulären Komplikationsraten bei unterschiedlichen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Lupus erythematodes (Asanuma et al. 2003) oder rheumatoide Arthritis (Fischer et al. 2004) bestätigt.

Entsprechend dem United-States-Renal-Data-System Report sind die häufigsten Ursachen für die Mortalität bei Dialysepatienten kardiovaskulärer Natur. Chronisch niereninsuffiziente Patienten haben ein deutlich erhöhtes Inflammationsniveau (Kalantar-Zadeh et al. 2003). Zwischen dem CRP und der Herzkreislaufmortalität bei Dialysepatienten besteht ein enger Zusammenhang (Zimmermann et al. 1999). Zahlreiche weitere Studien haben inzwischen den Zusammenhang zwischen chronisch systemischer Inflammation und kardiovaskulären Systemerkrankungen beim Dialysepatienten bestätigt. So wird neben CRP für IL-6 eine prognostische Bedeutung diskutiert (Bologa et al. 1998). Diese Marker korrelieren auch mit den sonographisch sichtbaren Parametern der Arteriosklerose. So besteht eine Beziehung zwischen CRP und dem Vorhandensein atheromatöser Plaques in der A. Carotis (Papagianni et al. 2004) oder dem Serum-IL-6 und der Intima-Media-Dicke (IMT) (Kato et al. 2002). In einer Studie wurde die Dynamik dieses Prozesses verdeutlicht, indem eine raschere Progression der Carotis-IMT bei Hämodialysepatienten mit dem höchsten Serum-IL-6 nachgewiesen werden konnte (Stenvinkel et al. 2002).

Malnutrition ist ein häufig beobachteter Zustand bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Mangelernährung scheint die metabolische Azidose zu spielen (Abb. 1.3.). Über einen erhöhten Katabolismus unter azidotischen Bedingungen und eine erniedrigte Albuminsynthese bei verminderter Proteinzufuhr durch Appetitverlust trägt sie zur Malnutrition bei. Darüber hinaus wird ein Einfluss der Azidose auf die Entzündung diskutiert. Es wurde gezeigt, dass Makrophagen in azidotischem Milieu $\text{TNF}\alpha$ vermehrt produzieren (Ikizler et al. 1994). Der Ausgleich der Azidose führte zu sinkenden $\text{TNF}\alpha$ Spiegeln (Mitch und Clark 1983).

Studien haben einen engen Zusammenhang zwischen Malnutrition und Inflammation gezeigt. Inflammation induziert eine Akute-Phase-Antwort in der Leber und bewirkt so einen Abfall des Albumins (Bergstrom und Lindholm 1998; Kaizu et al. 1998). Inflammation ist assoziiert mit erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer kataboler Zytokine (Kalantar-Zadeh et al.

2003). Diese begünstigen wiederum vermehrt katabole Prozesse wie den Proteinabbau und können Anorexie induzieren (Kalantar-Zadeh et al. 2003; Flores et al. 1989; McCarthy 2000).

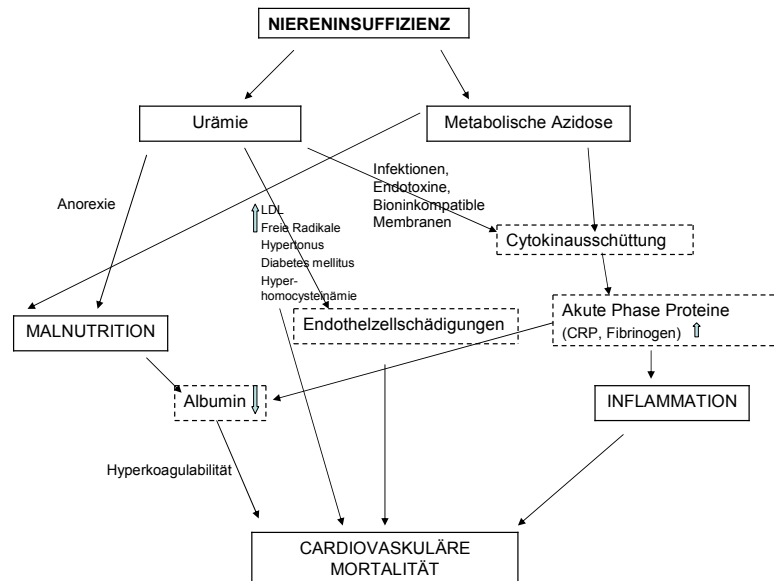


Abb. 1.7. Zusammenhang zwischen Urämie, Malnutrition, Inflammation und kardiovaskulärer Mortalität (Riella, 2000)

1.6. Zielsetzung

Ziel der Studie war es, die metabolische Azidose unserer Patienten zu optimieren und den Einfluss der Optimierung auf das Malnutrition-Inflammation-Arteriosklerose-Syndrom (MIA-Syndrom) unter besonderer Berücksichtigung des Ernährungsstatus der Patienten zu beurteilen. Darüber hinaus wollten wir den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität unserer Patienten genauer untersuchen und die Aussagekraft verschiedener Inflammationsmarker insbesondere der Zytokine für die Progredienz des MIA-Syndroms beurteilen.

Dafür wurden die Patienten in Normal- und Mangelernährte eingeteilt und anhand regelmäßiger Kontrolluntersuchungen unter anderem der Ernährungsstatus mittels SGA-Score und BIA und das Inflammationsniveau (Zytokinbestimmung) bestimmt. Als harter Endpunkt der Studie galt das Versterben. Die regelmäßige und engmaschige Kontrolle ermöglichte uns die drei Komponenten des MIA-Syndroms zu den verschiedenen Zeitpunkten beurteilen zu können und deren enge Verknüpfung darzustellen. Bei Erreichen der Endpunkte konnte retrospektiv der Verlauf des MIA-Syndroms anhand der Faktoren Ernährungsstatus und Inflammationsniveau ermittelt und somit eventuell prädiktive Faktoren ermittelt werden.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

In unserer prospektiven multizentrischen klinischen Studie untersuchten wir den Einfluss eines optimierten Azidoseausgleichs und der Anämiebehandlung auf die Komponenten des MIA-Syndroms bei Hämodialysepatienten. Des Weiteren wollten wir den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität unserer Patienten genauer untersuchen und die Aussagekraft verschiedener Inflammationsmarker insbesondere der Zytokine für die Progredienz des MIA-Syndroms beurteilen.

Dafür rekrutierten wir 123 Patienten aus vier Dialysezentren in Wittenberg, Halle und Potsdam, die folgende **Einschlusskriterien** erfüllten:

- Hämodialysepatienten $\geq 18 - 80$ Jahre
- Hämodialyse seit mindestens sechs Monaten
- Renale Anämie, seit mindestens acht Wochen vor Aufnahme in die Studie stabil eingestellte s.c. oder i.v. r-HuEPO Therapie mit einer Dosis von 2000 bis 20000 I.E. pro Woche
- Ausreichender Eisenstatus (Serumferritin $\geq 100 - 600 \mu\text{g/l}$ und Transferrinsättigung $\geq 20\%$)
- Unterschriebene und rechtsgültige Einverständniserklärung
- Keine Teilnahme an anderen klinischen Studien

Die **Ausschlusskriterien** der klinischen Studie lauten wie folgt:

- Bluttransfusion zur Anämiebehandlung in den letzten acht Wochen vor Randomisierung
- Andere nicht-renale Anämieformen (z. B. Perniziosa)
- Schlecht eingestellte arterielle Hypertonie (unter antihypertensiver Therapie RR ≥ 180 mmHg systolisch oder ≤ 105 mmHg diastolisch, Messung an zwei verschiedenen Tagen jeweils vor Dialyse)
- Große Proteinurie bzw. nephrotisches Syndrom bei erhaltener Restdiurese
- Floride und chronische oder virale Infektion (z. B. HIV)
- Chronische und akute Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis, Zirrhose)
- Erhöhte Transaminasen (ALT und AST) oder γ -GT >2 fach des oberen Normwertes ohne fassbare chronische und akute Lebererkrankung
- Gastrointestinale Blutungen in den letzten acht Wochen vor Aufnahme in die Studie

- Z. n. Magen- und Darmresektion
- Epilepsie (mit einem Krampfanfall innerhalb der letzten sechs Monate)
- Nicht kurative behandelte Tumorerkrankung (Ausnahme Basaliom)
- Andere Begleiterkrankungen mit konsekutiv reduzierter Lebenserwartung von weniger als 1-2 Jahren
- Zu erwartende operative Eingriffe mit größerem Blutverlust
- Schwangerschaft, Stillzeit, keine adäquate Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Übersicht der Grunderkrankungen unserer Patienten, die zur Dialysepflichtigkeit führten, ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

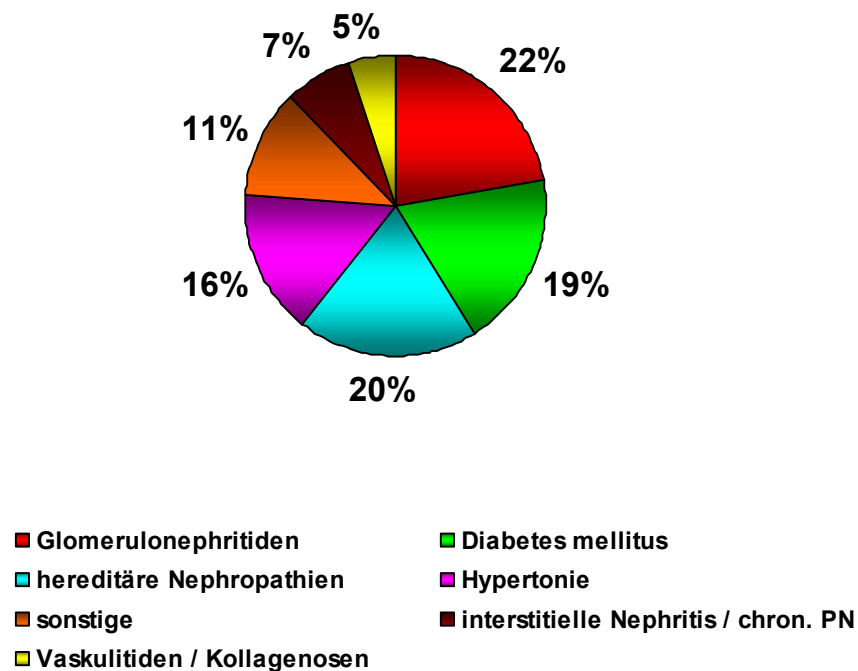


Abb. 2.1. Darstellung der Grunderkrankungen der Studienpatienten, die zur Dialysepflichtigkeit führten

Die Patienten wurden anhand ihres SGA-Score, der durch erfahrene Kliniker ermittelt wurde, in Normalernährte und Mangelernährte eingeteilt. Darüber hinaus wurde mittels der Bio-Impedanz-Analyse der Phasenwinkel als Parameter des Ernährungsstatus ermittelt. Eine vergleichende Untersuchung der BIA und des SGA-Score ist Bestandteil einer weiteren Dissertation.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe A-Patienten, deren Anämietherapie auf Aranesp und Gruppe-B Patienten, deren Therapie auf Erypo umgestellt wurde. In der Gruppe der Normalernährten befanden sich 37 Patienten (20m/17w) unter Aranesp- und 36

(20m/16w) unter Erypothérapie. In der Gruppe der Mangelernährten waren je 25 unter Aranesp- (14m/11w) und Erypothérapie (13m/12w). Das Durchschnittsalter in der EPO Gruppe bei den Normalernährten betrug 51,3 Jahre, bei den Mangelernährten 63,3 Jahre. In der Aranesp Gruppe waren die Normalernährten im Durchschnitt 57 Jahre, die Mangelernährten 65 Jahre alt.

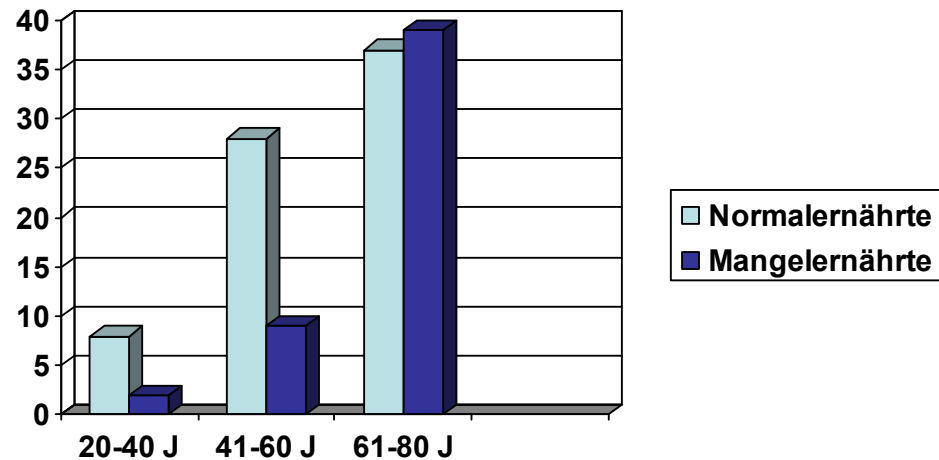


Abb. 2.2. Altersverteilung der Normal- und Mangelernährten

Bei den Patienten wurde über den Studienzeitraum auf eine möglichst optimale Pufferung der metabolischen Azidose (Serumbicarbonat 22-26 mmol/l, BE bis -3,0 mmol/l) durch Erhöhung des Dialysebikarbonats sowie durch orale Gabe von Natriumhydrogenkarbonat zwischen den Dialysen geachtet.

Es fanden regelmäßige Blutgasanalysen (pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , pH) im Abstand von 4 Wochen nach dialysefreiem Wochenende statt. Ein Blutbild inklusive hypochromer Erythrozyten und Lymphozyten, der Eisenstatus (Ferritin, Transferrin), CRP, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Phosphat und der Lipidstatus (HDL, LDL, Triglyceride) wurden alle 3 Monate bestimmt.

Zu Studienbeginn im Oktober 2004 (T1) und ein halbes Jahr später im April 2004 (T2) wurde vor Anschluss an die Dialyse Blut entnommen zur weiteren Untersuchung im Deutschen Diabetes Forschungsinstitut (DDFI). Die Proben wurden zehn Minuten zentrifugiert. Der Serumüberstand wurde in je 6 Kryoröhrchen à 500 µl bei -80 Grad Celsius tiefgefroren. Ein Kryoröhrchen wurde für die Proteinbestimmung in das DDFI geschickt.

Im Serum wurden im DDFI die inflammatorischen Proteine mittels ELISA und LiquiChip System bestimmt.

Diese Arbeit beschränkt sich auf die ersten 12 Monate der Studie. Dabei wurden erhobene Parameter zu Studienbeginn, nach einem halben Jahr und nach zwölf Monaten ausgewertet. Der Beginn der Studie im Oktober 2003 entspricht dabei T1, April 2004 entspricht T2 und Oktober 2004 entspricht T3.

2.2. Methodik

2.2.1. Subjective Global Assessment (SGA)

Das Subjective Global Assessment (SGA) ist eine klinische Methode, um den Ernährungszustand eines Patienten einzuschätzen. Dabei wird er durch gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher bestimmt.

Beim SGA werden bei der Anamnese folgende Parameter berücksichtigt:

1. Gewichtsverlust über 6 Monate / Gewichtsveränderungen über die letzten beiden Wochen. Ein Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten von weniger als 5% wird als gering, zwischen 5% und 10% als potenziell signifikant und von mehr als 10% als signifikant bezeichnet. Sollte der Patient sein Gewicht in den letzten zwei Wochen stabilisiert oder verbessert haben, so findet dies eine positive Berücksichtigung in der Gesamtbewertung.
2. Nahrungsaufnahme im Vergleich zur gewöhnlichen Zufuhr. Die Abstufungen sind dabei: Vermehrt, unverändert, verringert, stark verringerte bis keine Nahrungsaufnahme.
3. Gastrointestinale Symptome täglich für mindestens zwei Wochen; Einstufungen: Keine Symptome, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö.
4. Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in den vergangenen sechs Monaten: Keine, geringe, mäßige und starke Beeinträchtigung. Veränderungen in den letzten zwei Wochen finden ebenfalls Berücksichtigung.

Die körperliche Untersuchung wurde in unserer Studie durch Ärzte mit langjähriger Erfahrung in der Betreuung chronisch Nierenkranker und der Einschätzung ihres Ernährungszustands durchgeführt. Dabei wurde insbesondere auf folgendes geachtet:

1. Verlust von subkutanem Fettgewebe (über dem M. Triceps, laterale Thoraxwand)
2. Muskelatrophie (M. Deltoideus, M. Quadriceps)
3. Knöchel- und präsakrale Ödeme, Aszites

Bei der körperlichen Untersuchung fand jeweils eine Unterteilung der genannten Parameter in normal (0), gering (1+), mäßig (2+) und ausgeprägt (3+) statt. Der Verlust des subkutanen Fettgewebes wurde durch Palpation der Hautfalten beurteilt. Die Muskelatrophie wurde anhand des mangelnden Tonus und der Masse der Muskulatur durch Palpation eingeschätzt. Alle Untersuchungsergebnisse unterliegen der subjektiven Einschätzung des Untersuchers, bieten

jedoch gute Anhaltspunkte zur Einschätzung des Ernährungszustandes.

Basierend auf den bestimmten Parametern wurden die Patienten in gut ernährte (A), mäßig mangelernährte (B) oder schwer mangelernährte (C) eingeteilt. In unserer Studie wurden die Patienten der Gruppe A den Normalernährten, B und C den Mangelernährten zugeordnet.

2.2.2. Bioimpedanzanalyse (BIA)

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) werden aus den elektrischen Eigenschaften des menschlichen Körpers gegenüber Wechselstrom die verschiedenen Körperkompartimente berechnet. Die Berechnung basiert auf der Messung von Resistanz (R), Reaktanz (Xc) und Phasenverschiebung. Dabei leiten wasserarme Gewebe, wie zum Beispiel Fettgewebe, und wasserreiche Gewebe, wie die Muskulatur, den elektrischen Strom unterschiedlich.

Der Begriff der Impedanz ist definiert als „Gesamtwiderstand eines biologischen Leiters gegen Wechselstrom“ (Dörhöfer 2005). Sie setzt sich aus zwei Anteilen zusammen:

1. der Resistanz R, der reine (ohmsche) Widerstand des elektrolythaltigen Gesamtkörperwassers und
2. der Reaktanz Xc, der kapazitive Widerstand, der durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen entsteht.

Zur Unterscheidung der beiden Komponenten verfügen moderne BIA-Geräte über eine phasensensitive Elektronik.

Das Messprinzip beruht darauf, dass durch Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung entsteht. Das Strommaximum eilt dem Spannungsmaximum voraus. Jede stoffwechselaktive Zelle des Körpers besitzt eine Zellmembran, die wie ein Kondensator aufgebaut ist. Diese Membran lässt die Zelle in einem Wechselstromkreis als Kugelkondensator wirken. Da Wechselstrom eine Sinusform hat, wird diese Verschiebung in Grad gemessen und als Phasenwinkel bezeichnet (Abb. 2.3.). Intakte, pralle Zellen mit stabilem Membranpotenzial haben einen hohen Phasenwinkel; geschädigte, „welke“ Zellen hingegen einen entsprechend niedrigeren. Der Phasenwinkel ist bei einer Frequenz von 50 kHz am höchsten und am aussagekräftigsten.

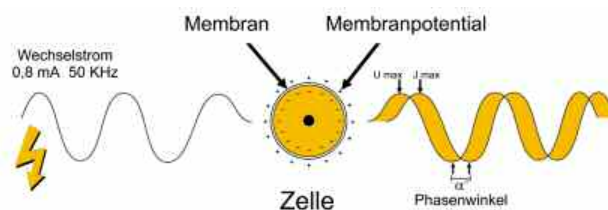


Abb. 2.3. Entstehung des Phasenwinkels (Dörhöfer 2005)

Gemessen wurde mit dem Messgerät der Firma Data-Input GmbH. Die Patienten befanden sich dabei in Rückenlage. Die Beine der Patienten wurden in einem Winkel von ca. 45 Grad abgespreizt, sodass sich die Oberschenkel nicht berührten. Die Arme waren mit 30 Grad abgespreizt, sodass auch sie keinen Körperkontakt hatten. Kontakte zwischen beiden Beinen oder der Arme zum Rumpf würden den Stromweg verkürzen und die Ergebnisse verfälschen. Die Elektroden wurden am Handgelenk und an einem Fingergelenk sowie am Sprunggelenk und an einem Zehengrundgelenk angebracht. Es wurde darauf geachtet, dass die Elektroden mindestens 5 cm auseinander liegen, um Interaktionen zu vermeiden. Nach Anschluss an das Messgerät wurde der Phasenwinkel mittels der Software Nutri4 der Data-Input GmbH berechnet.

Die Patienten wurden einmalig zu Studienbeginn in Normal- und Mangelernährte eingeteilt. In der entsprechenden Gruppe verblieben sie bis zum Studienende. Um dennoch den Verlauf des Ernährungsstatus beurteilen zu können, wurde in regelmäßigen Abständen der Phasenwinkel und der SGA-Score als Verlaufsparemeter bestimmt. In der Auswertung der Ergebnisse wird der Phasenwinkel als Verlaufsnutritionsmarker zu Grunde gelegt. Eingeteilt blieben die Patienten nach SGA-Score in Normal- und Mangelernährte.

2.2.3. Zytokinbestimmung

Die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen wurde im DDFI durchgeführt. Dabei wurden die Zytokine IL-6, TNF α , Adiponektin Rantes, MIF und TGF β mit Hilfe eines klassischen ELISA bestimmt. IP-10, IL-18, IL-8, MIP1a und MCP-1 wurden mit einer abgewandelten Form des ELISA, dem Bead-basierten Luminex-Verfahren, bestimmt.

Klassischer ELISA

Mit ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) bezeichnet man allgemein immunologische enzymatische Nachweisverfahren von Antigenen. Nachgewiesen werden können Proteine, Viren, Pilze und verschiedene niedermolekulare Verbindungen (Toxine, Pestizide, Hormone). Eine der ELISA Techniken, der sogenannte Sandwich-ELISA, verwendet zwei Antikörper, die beide spezifisch an das nachzuweisende Antigen binden. Hierbei ist es wichtig, dass beide Antikörper an unterschiedlichen Stellen an das Antigen binden, da sie sich sonst gegenseitig behindern würden. Der erste Antikörper (coating-Antikörper) wird an eine feste Phase (spezielle Mikrotiterplatte) gebunden. Die Probe mit dem nachzuweisenden Antigen wird dann zur Mikrotiterplatte gegeben und eine Zeit lang inkubiert. Währenddessen bindet der an die Platte

gebundene Antikörper das in der Probe vorhandene Antigen. Nach Ablauf der Inkubationsphase wird die Platte gewaschen. Die ungebundenen Bestandteile der Probe werden dadurch entfernt und zurück bleibt nur das am (coating-) Antikörper gebundene Antigen. Im nächsten Schritt wird ein Detektions-(detection)-Antikörper hinzugegeben, an dessen Ende ein Enzym gebunden ist. Dieser zweite Antikörper bindet ebenfalls an das Antigen und es entsteht der Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Durch erneutes Waschen der Platte wird der überschüssige zweite Antikörper ausgewaschen wonach ein Chromogen (z.B. *p*-Nitrophenylphosphat (pNPP) für AP) hinzugefügt wird. Die alkalische Phosphatase spaltet den Phosphatrest vom farblosen Nitrophenylphosphat ab und es entsteht *p*-Nitrophenol, welches schwach gelb ist. Diese Reaktion kann in einem Photometer verfolgt werden. Die Intensität der Farbe verhält sich dabei proportional zu der Konzentration des entstandenen Nitrophenols und damit auch der Konzentration des zu bestimmenden Antigens in der Probe.

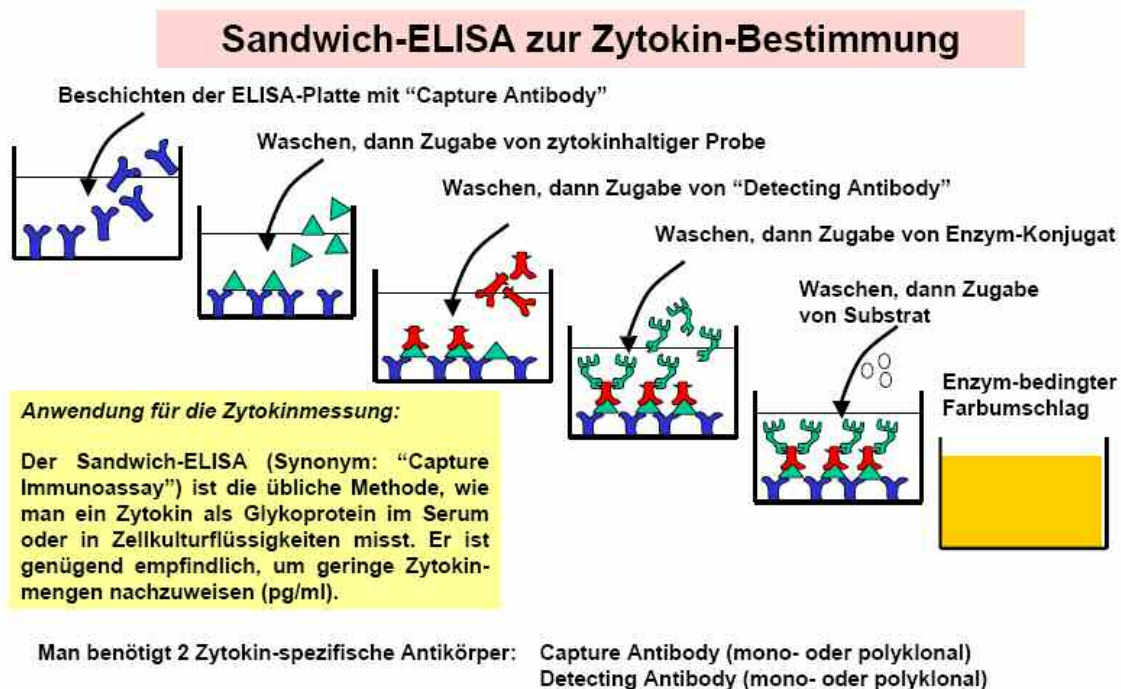


Abb. 2.4.: Graphische Darstellung des klassischen ELISA

LiquiChip System

Das Messprinzip dieses Systems ist dem ELISA ähnlich, beinhaltet aber ein paar Besonderheiten:

(1) Der erste monoklonale Antikörper ist nicht an den Boden einer Mikrotiterplatte gekoppelt, sondern an fluoreszierende Kügelchen (Beads).

(2) Wenn man verschiedene Kügelchen mit unterschiedlichen Fluoreszenzen zusammengibt, kann man simultan mehrere Assays durchführen (Multiplex).

(3) Am Ende gibt es keine Farbreaktion, sondern ein Fluoreszenzsignal, das vom Kügelchen abgestrahlt wird und durchflusszytometrisch gemessen wird.

Beim Liquichip System handelt es sich um eine abgewandelte Form des ELISA. Es ist ein System, das die Proteinbestimmung von bis zu 100 Analyten zeitgleich in einer einzigen Probe gestattet. Das Prinzip dieses Systems liegt in der Immobilisierung der zu bestimmenden Moleküle mit Hilfe verschiedener Capture (Fang-) Moleküle und der Reaktion eines Analyten. Der Analyt wird durch ein fluoreszenzemittierendes Reportermolekül, welches für ihn spezifisch ist, bestimmt.

Zur Immobilisierung stehen vier verschiedene LiquiChip Kügelchen (Beads) zur Verfügung. Ni-NTA Beads sind besonders geeignet für die Bestimmung von Protein-Protein beziehungsweise Protein-Nukleinsäure Interaktionen sowie Immunoassays, deren Analyten eine hohe Bindungskapazität verlangen. LiquiChip Penta His Beads werden für 6xHis-tagged Proteine verwendet. Die Penta His Antikörper binden an Histidin Epitope von Proteinen. Penta His Beads besitzen so eine höhere Spezifität für 6xHis tagged Proteine als Ni-NTA. Avidin Beads immobilisieren biotinylierte Proteine. Die Biotin Avidin Verbindung gleicht in ihrer Stabilität einer kovalenten Verbindung und ist irreversibel. Nahezu alle Biomoleküle, wie Enzyme, Peptide, Antikörper, Polynukleide und Polysaccharide, können biotinyliert werden. Jedoch ist den anderen Immobilisierungsverfahren der Vorzug zu geben, da die Biotinylierung der Moleküle Veränderungen in seiner Struktur hervorrufen kann und so verfälschte Ergebnisse erzeugt. LiquiChip Carboxy Beads haben Carboxylgruppen auf ihrer Oberfläche und binden so alle Moleküle mit einer freien Aminogruppe. Das DDFI besitzt ein optimiertes Protokoll für Carboxy Beads und macht damit sehr gute Erfahrungen. Die LiquiChip Beads (Kügelchen) werden zur Probe hinzugegeben, um die zu untersuchenden Moleküle durch Bindung an monoklonale Primärantikörper auf den Beads zu immobilisieren. Analyten-spezifische biotinylierte Sekundärantikörper binden an den immobilisierten Analyt, dessen Konzentration nach Bindung eines Konjugats aus Streptavidin (mit Biotinbindestellen) und Phycoerythrin (Reporter-Fluoreszenzfarbstoff) in Abhängigkeit der abgegebenen Fluoreszenzsignale durch den LiquiChip Reader bestimmt wird. Es werden ausschließlich Signale von Analyt – Capture-Molekül – Sekundärantikörper – Fluoreszenzkonjugat - Komplexen registriert. Freie fluoreszierende Antikörper haben keinen Einfluss auf das Ergebnis. Ein weiterer Waschschritt ist somit nicht erforderlich. Die simultane Bestimmung von bis zu 100 Analyten in einer Probe ist möglich, da

die Beads neben der Reporterfluoreszenz (Phycoerythrin) zwei weitere Fluoreszenzsignale abgeben, die für die verschiedenen Beads kodieren.

2.3. Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten wurde mit dem computergestützten Statistikprogramm SPSS (Version 11.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Für die erhobenen Messwerte wurden der Mittelwert und der Median bestimmt.

Der Vergleich der Unterschiede auf Signifikanz erfolgte durch den T-Test und den Mann-Whitney-U-Test.

Eine Signifikanz der Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

Aus den Dialysezentren in Wittenberg, Potsdam und Halle wurden 123 Dialysepatienten rekrutiert, welche die Studienkriterien erfüllten. Ziel der Studie war es, den Einfluss eines optimierten Azidoseausgleichs und der Anämie­therapie auf die Komponenten des MIA-Syndroms aufzuzeigen. Als Teilaspekt der Studie untersucht diese Arbeit den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität der Patienten im ersten Studienjahr, sowie den Einfluss einer Azidoseoptimierung auf diese Parameter. Insbesondere soll bei den Inflammationsmarkern auf die klinische Bedeutung von Zytokinen eingegangen werden.

Zum Zeitpunkt T1 im Oktober 2003, zum Zeitpunkt T2 im April 2004 und T3 im Oktober 2004 wurden der Hb-, Bicarbonat- und Albuminspiegel sowie Phasenwinkel und Body-Maß-Index (BMI) bestimmt; zu den Zeitpunkten T1 und T2 zusätzlich auch die Aktivität pro- und anti-inflammatorischer Zytokine im Blut.

3.1. Azidoseausgleich

Während der Studie wurde eine möglichst optimale Pufferung der metabolischen Azidose mit einem Serumbicarbonat-Zielwert von 21-26 mmol/l bei einem BE bis -3,0 mmol/l durch Erhöhung des Dialysebicarbonats sowie durch orale Substitution von Natriumhydrogencarbonat zwischen den Dialysen angestrebt. Durch dieses strenge Regime wurde, wie in Abb. 3.1 dargestellt, ein Anstieg des Medianes von 22,6 mmol/ über 22,9 mmol/l auf 24,0 mmol/l ($p < 0,001$) erzielt.

Die Mittelwerte des Serumbicarbonats in der Gesamtstudienpopulation stiegen von 22,45 mmol/l im Oktober 2003 (T1) über 22,98 mmol/l im April 2004 (T2) auf 24,13 mmol/l im Oktober 2004 (T3) ($p < 0,001$).

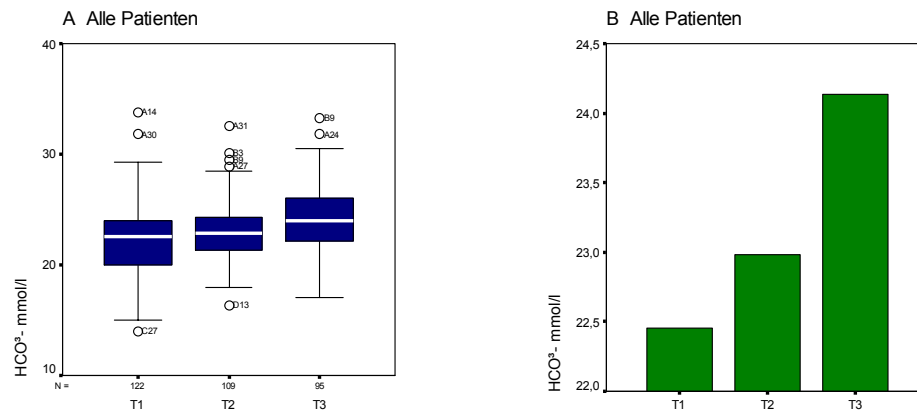


Abb. 3.1: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Bei den normalernährten Patienten (Abb. 3.2.) fand sich ein Anstieg der Mittelwerte (MW) des Serumbicarbonats von 23,15 mmol/l (T1) über 23,03 mmol/l (T2) auf 24,23 mmol/l T(3) ($p < 0,001$). Der Median (MD) fiel von 23,15 mmol/l (T1) auf 22,79 mmol/l (T3) und stieg dann wieder auf 24,0 mmol/l ($p < 0,02$). Bei den mangelernährten Patienten (Abb. 3.3.) stiegen die Mittelwerte des Serumbicarbonatspiegels schon zum Zeitpunkt T2 signifikant von 21,46 T1 auf 22,92 T2 ($p < 0,01$) sowie auf 24,05 ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt T3, einem Jahr nach Studienbeginn. Der Median stieg signifikant von 20,63 mmol/l (T1) über 23,0 mmol/l (T2) auf 24,05 mmol/l (T3) ($p < 0,02$).

Zwischen den beiden Gruppen sehen die Unterschiede wie folgt aus: Im Oktober 2003 (T1) lag der Mittelwert der normalernährten 1,69 mmol/l (MW), der Median 2,52 mmol/l (MD) über dem der mangelernährten Patienten. Im April 2004 (T2) lag der Mittelwert der normalernährten 0,11 mmol/l (MW) über, der Median hingegen 0,21 mmol/l unter dem der mangelernährten Patienten. Ein Jahr nach Studienbeginn im Oktober 2004 lag der Mittelwert der Normalernährten 0,27 mmol/l über dem der Mangelernährten, der Median war hingegen 0,05 mmol/l niedriger. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren nur zum Zeitpunkt T1 statistisch signifikant ($p < 0,002$).

Zu allen drei Zeitpunkten war die metabolische Azidose gut ausgeglichen, auch innerhalb der Gruppen Normalernährte/Mangelernährte.

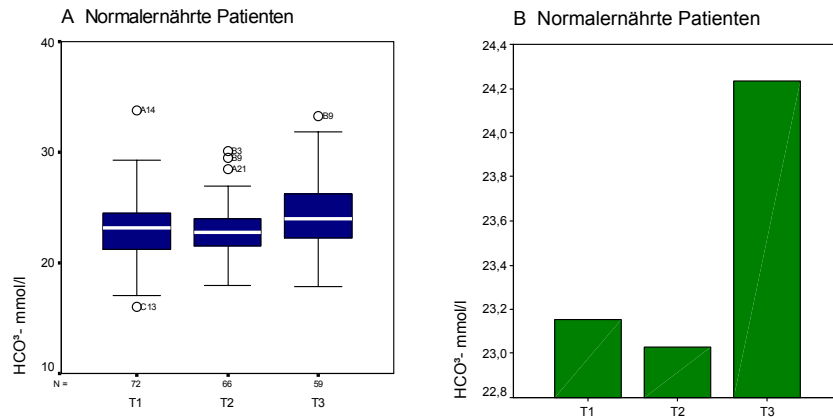


Abb. 3.2.: Mediane (A) und Mittelwerte (B) der normalernährten Patienten

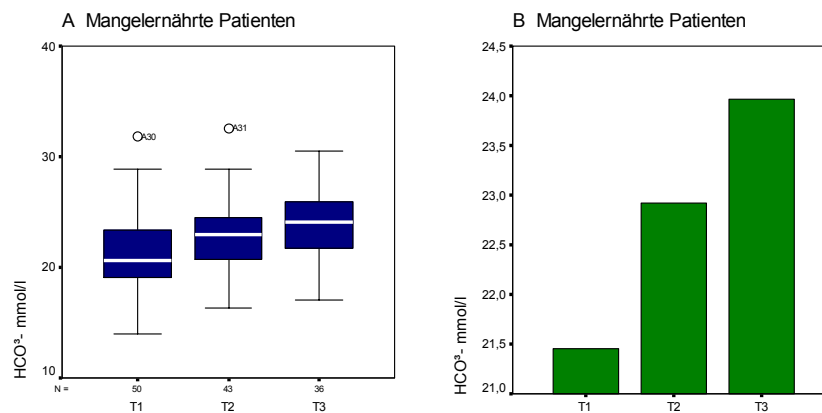


Abb. 3.3.: Mediane (A) und Mittelwerte (B) der mangelernährten Patienten

3.2. Anämieausgleich

Das zu untersuchende Kollektiv von Dialysepatienten wurde zu etwa gleichen Teilen mit Aranesp oder Erythropoetin behandelt, wobei 62 Patienten auf Aranesp und 61 auf Erythropoetin eingestellt wurden.

Die Optimierung der rekombinanten Erythropoetinsubstitution und deren enge Überwachung führten zu einer Erhöhung des Mittelwerts des Hämoglobins von 7,21 mmol/l zu Studienbeginn im Oktober 2003 (T1) über 7,25 mmol/l (T2) auf 7,57 mmol/l ein Jahr später (T3) ($p < 0,01$). Der Median fiel vorerst von 7,31 mmol/l (T1) auf 7,3 mmol/l (T2) und stieg dann signifikant auf 7,6 mmol/l ($p < 0,005$) (Abb. 3.4.).

Wie in Abbildung 3.5. dargestellt, waren die Anstiege der Hämoglobinkonzentrationen nur signifikant in der Gruppe der mit Aranesp behandelten Patienten.

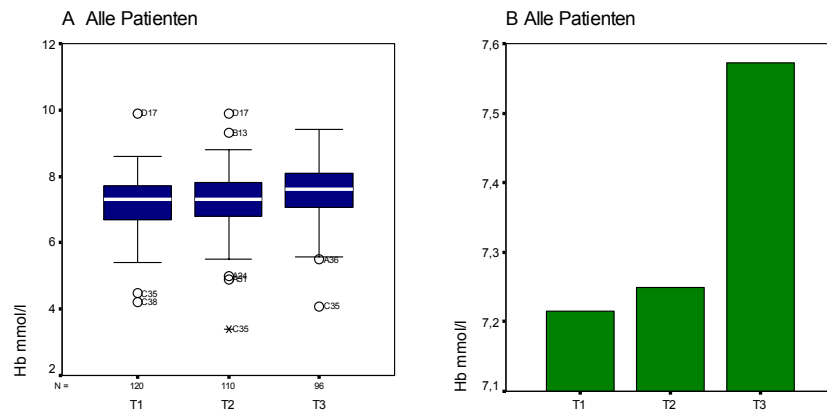


Abb. 3.4.: Hämoglobin: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

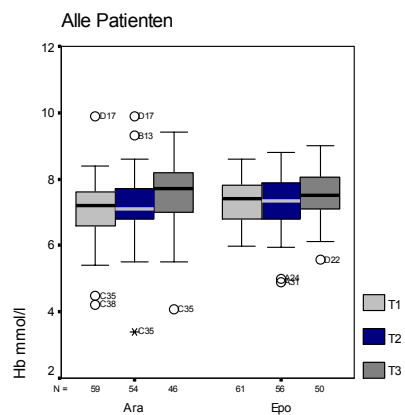


Abb. 3.5.: Hämoglobin: Mediane in den Aranesp- und Erypogruppen

In den einzelnen Untergruppen „normal-/mangelernährt“ war die Veränderung des Hb-Gehalts zwischen den Zeitpunkten nicht signifikant.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede im Hämoglobingehalt.

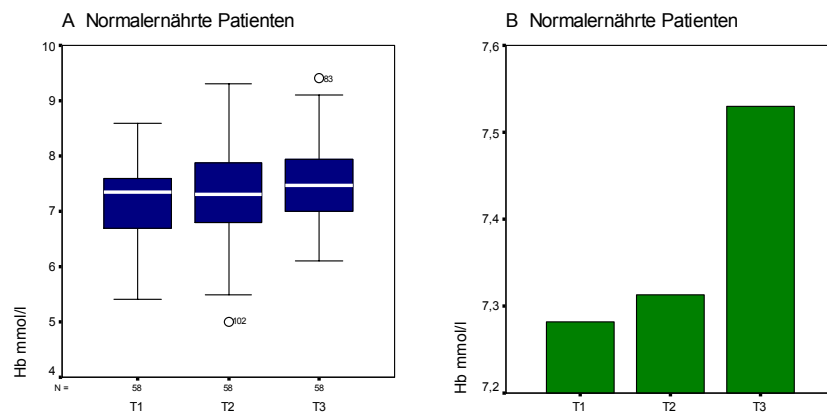


Abb. 3.6.: Mediane (A) und Mittelwerte (B) der normalernährten Patienten

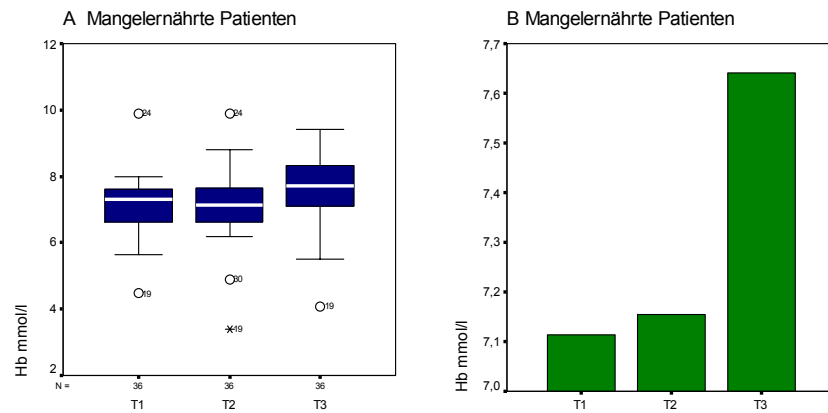


Abb. 3.7.: Mediane (A) und Mittelwerte (B) der mangelernährten Patienten

3.3. Ernährungsstatus

3.3.1. Phasenwinkel

Anhand der Bioimpedanzanalyse wurde der Phasenwinkel als ein Indikator für den Ernährungsstatus der Patienten ermittelt. Es fällt auf, dass der Phasenwinkel schon im Zeitraum von T1 zu T2, das heißt innerhalb von 6 Monaten signifikant von 5,56 (MW) auf 5,30 (MW) fiel und 12 Monate später (T3) auf 5,24 ($p < 0,001$) (Abb. 3.8.B). Der Median sank von 5,6 (T1) auf 5,1 (T2) und stieg dann wieder auf 5,3 (T3) ($p < 0,001$) (Abb. 3.8.A).

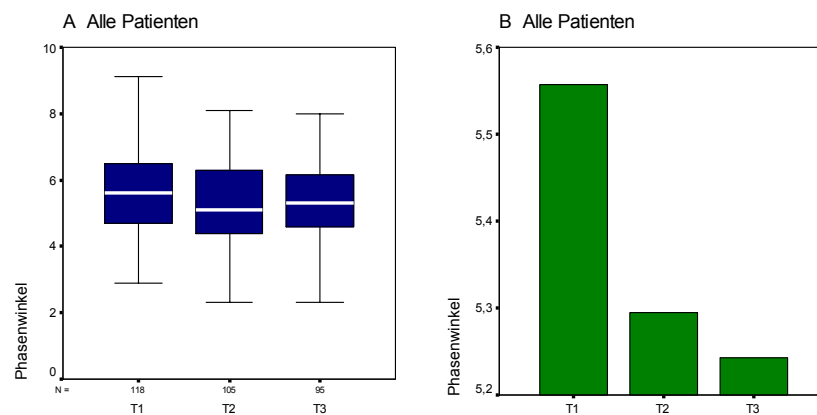


Abb. 3.8.: Phasenwinkel: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Dabei fielen die Mittelwerte der normalernährten Patienten (Abb. 3.9.) kontinuierlich von 6,03 T1 über 5,77 T2 auf 5,63 T3 ($p < 0,01$). Der Median fiel von 6,0 auf 5,6 und stieg geringfügig auf 5,7.

Die Phasenwinkel (MW) der mangelernährten Patienten (Abb. 11) fielen innerhalb der ersten 6

Monate von 4,89 auf 4,55 ($p < 0,01$) und stiegen nach 12 Monaten auf 4,6. Der Median fiel von 4,7 auf 4,5 und stieg wieder auf 4,7.

Zu allen drei Zeitpunkten lagen die Phasenwinkel der normalernährten Patienten signifikant ($p < 0,01$) über denen der mangelernährten. Im Oktober 2003 unterschieden sie sich um 1,14 (MW) und 1,3 (MD). Sechs Monate später (T2) lagen sie 1,22 (MW) und 1,1 (MD) auseinander. Zwölf Monate nach Studienbeginn unterschieden sie sich um 1,03 (MW) und 1,0 (MD).

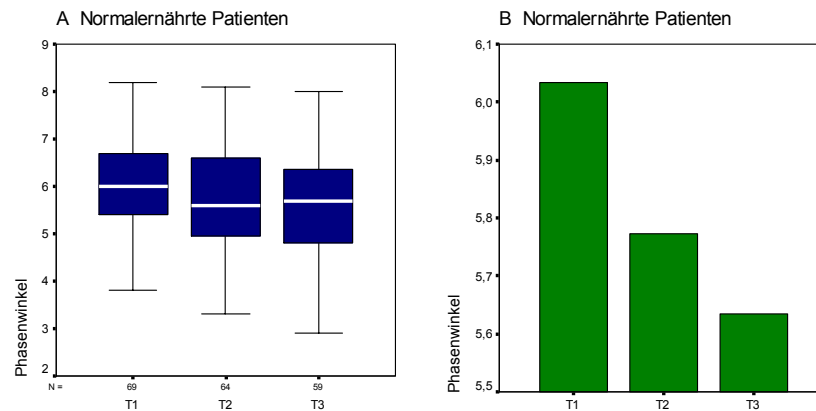


Abb. 3.9.: Phasenwinkel: Mediane (A) und Mittelwerte (B) normalernährter Patienten

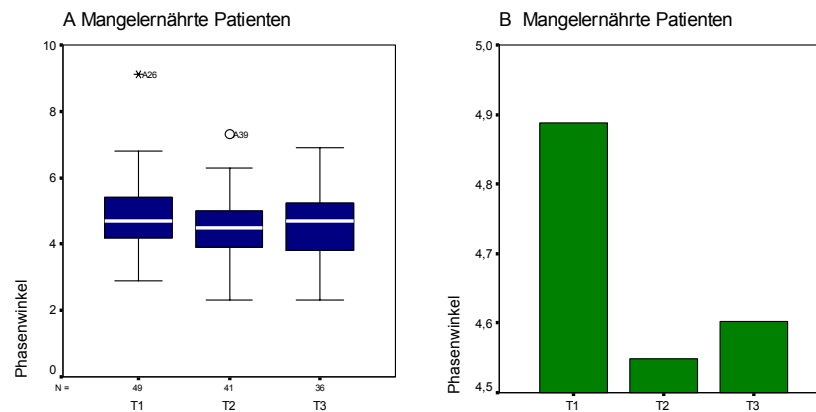


Abb. 3.10: Phasenwinkel: Mediane (A) und Mittelwerte (B) mangelernährter Patienten

3.3.2. Body-Maß-Index

Als weiterer Indikator für den Ernährungszustand der Patienten wurde der Body-Maß-Index (BMI) bestimmt. Der BMI änderte sich im Mittelwert in der Gesamtstudienpopulation von 26,26 kg/m^2 T1 über 26,06 kg/m^2 T2 auf 26,3 kg/m^2 T3 (Abb. 3.11.B). Der Median sank von 25,7 kg/m^2 (T1) auf 25,2 kg/m^2 (T2) und stieg daraufhin auf 26,2 kg/m^2 (T3) (Abb.3.11.A). Diese Veränderungen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

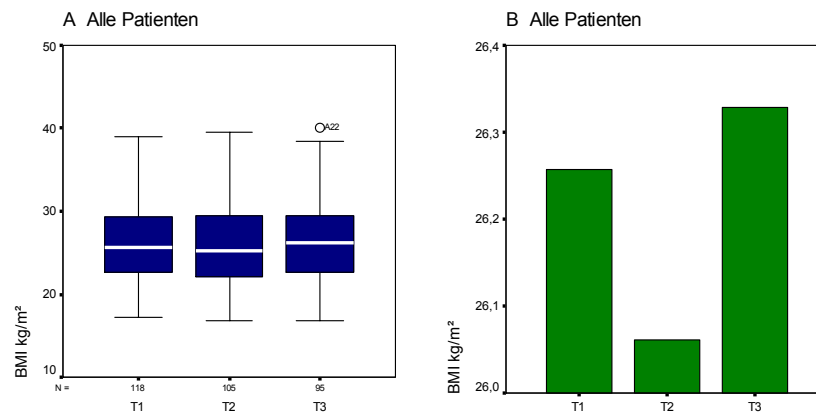


Abb. 3.11.: BMI: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Bei den normalernährten Patienten sank der MW von 27,54 kg/m² (T1) über 27,34 kg/m² (T2) auf 27,12 kg/m² (T3). Der Median fiel von 27,3 kg/m² auf 26,9 kg/m² und stieg auf 27,0 kg/m² (Abb. 3.12).

Bei der Gruppe der mangelernährten Patienten sank der Mittelwert von 24,45 kg/m² (T1) auf 24,07 kg/m² (T2) und stieg in T3 auf 24,88 kg/m². Der Median blieb zwischen T1 und T2 konstant bei 23,8 kg/m² und stieg auf 24,7 kg/m² im Oktober 2004 (T3) (Abb. 3.12).

Während aller drei Zeitpunkte lagen die Werte des BMI bei den mangelernährten signifikant unter denen der normalernährten Patienten ($p < 0,05$). Im Oktober 2003 (T1) unterschieden sich die Werte um 3,09 kg/m² (MW) und 3,5 kg/m² (MD). Sechs Monate später (T2) lagen sie 3,29 kg/m² (MW) und 3,1 kg/m² (MD) auseinander. Ein Jahr nach Studienbeginn unterschieden sie sich um 2,33 kg/m² (MW) und 2,3 kg/m² (MD). Zur Verdeutlichung der Unterschiede stellt Abb. 3.12 Mangelernährte und Normalernährte nebeneinander dar.

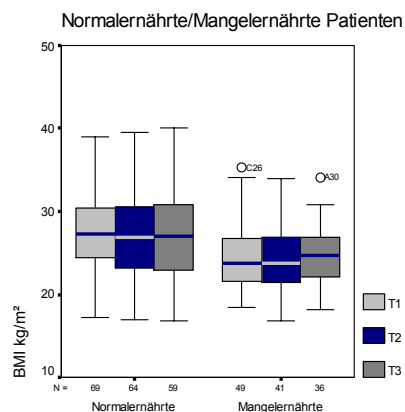


Abb. 3.12: BMI: Mediane der normal- und mangelernährten Patienten

3.3.3. Albumin

Der Albuminmittelwert der Studienpopulation stieg von 40,9 g/l T1 auf 41,12 g/l T2 und fiel geringfügig auf 40,48 g/l T3 (Abb. 3.13B). Der Median stieg von 41,9 g/l auf 41,3 g/l und fiel dann auf 40,8 g/l. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant (Abb. 3.13A).

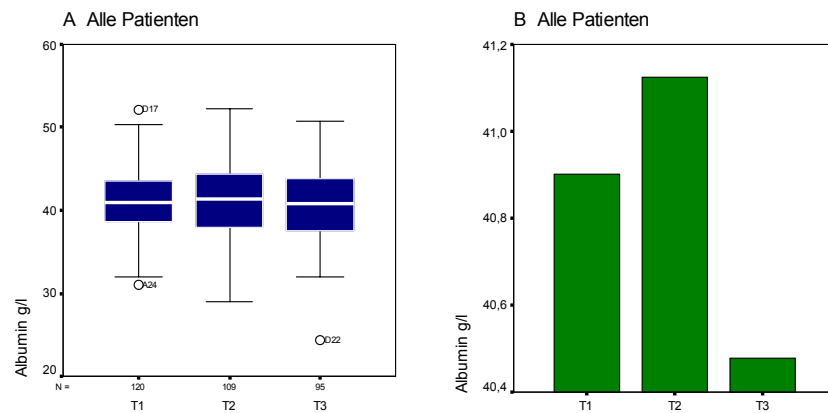


Abb. 3.13: Albumin: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Bei den normalernährten Patienten fiel der Mittelwert von 41,1 g/l über 41,03 g/l auf 40,56 g/l. Der Median stieg von 41,9 g/l auf 41,2 g/l und fiel dann auf 40,47 g/l (Abb. 3.14).

In der Gruppe der Mangelernährten stieg der MW von 40,63 g/l auf 41,3 g/l und fiel dann auf 40,9 g/l. Der Median stieg von 41,05 g/l auf 41,3 g/l und fiel auf 40,9 g/l (Abb. 3.14).

Zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede in den Albuminwerten.

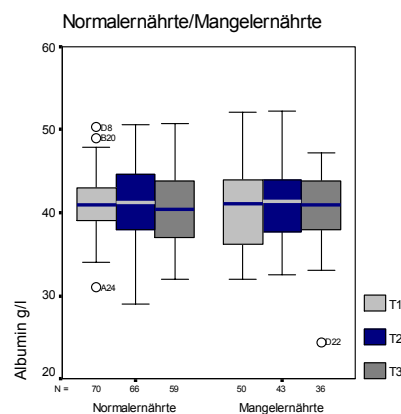


Abb. 3.14: Albumin: Mediane der normal- und mangelernährten Patienten

3.4. Retrospektiver Vergleich der klinischen Parameter zwischen Patienten mit Erreichen des Endpunktes innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn und überlebenden Patienten

Die Studienpatienten, die innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn im Oktober 2004 verstorben waren, galten als Patienten mit Erreichen des Endpunktes.

Durch den retrospektiven Vergleich der klinischen Parameter konnten Unterschiede und eventuell prädiktive Marker herausgearbeitet werden.

Von anfänglich insgesamt 123 Patienten, von denen 73 normalernährt und 50 mangelernährt waren, lebten im Oktober 2004 (T3) noch 107 Patienten, 16 Patienten waren verstorben. Bis April 2004 (T2) waren 8 Patienten verstorben und 8 Patienten wurden nierentransplantiert. Bis Oktober 2004 (T3), ein Jahr nach Studienbeginn, waren insgesamt 10 Patienten transplantiert worden und 16 Patienten verstorben.

Interessanterweise befanden sich unter den Nierentransplantierten nur ein mangelernährter und neun normalernährte Patienten. Ein normalernährter Patient verstarb nach der Transplantation und zwei normalernährte Patienten wurden im Verlauf wieder dialysepflichtig.

3.4.1. Todesursachen

Als Todesursache der Patienten galt die im Totenschein angegebene Todesursache. Die Patienten wurden nicht obduziert. In der auf dieser Datenquelle basierenden Statistik stellten kardiale Ereignisse die Haupttodesursache der Patienten dar, gefolgt von zerebralen Ereignissen und Tumorgeschehen.

Abbildung 3.16 zeigt, dass ein großer Teil (37%) der Verstorbenen einem kardiovaskulären Versagen erlag. Bei 25% führte ein zerebrales Ereignis wie ischämischer Insult oder intrazerebrale Blutungen zum Tode. 19% der Patienten erlagen einem Tumorleiden und 19% verstarben an sonstigen Komplikationen. Kardiovaskuläre Ereignisse gelten als Haupttodesursachen in der Bundesrepublik Deutschland. Es sei angemerkt, dass als klinische Todesursache häufig die Grundkrankheit der Patienten angegeben wird, da genauere Angaben nur mit einer Obduktion zu erlangen sind.

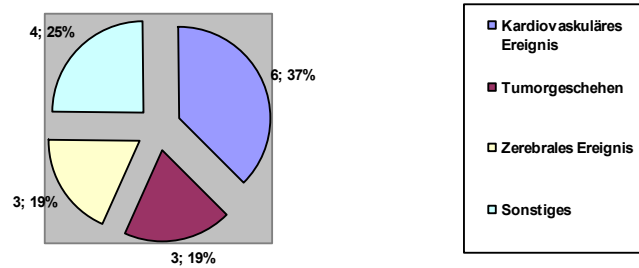


Abb. 3.15 Darstellung der Todesursachen

Aufgrund der retrospektiven Beobachtung der Patientendaten konnte relativ genau eingeschätzt werden, wie unter anderem der Ernährungsstatus der innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten war.

Wie in Abb. 3.16 dargestellt, waren von den innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten 12 mangelernährt und nur 4 normalernährt. Insgesamt waren also 75% der verstorbenen Patienten mangelernährt wohingegen nur 25% normalernährt waren.

Innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn waren 24% der mangelernährten Patienten verstorben, hingegen nur 5% der normalernährten Patienten.

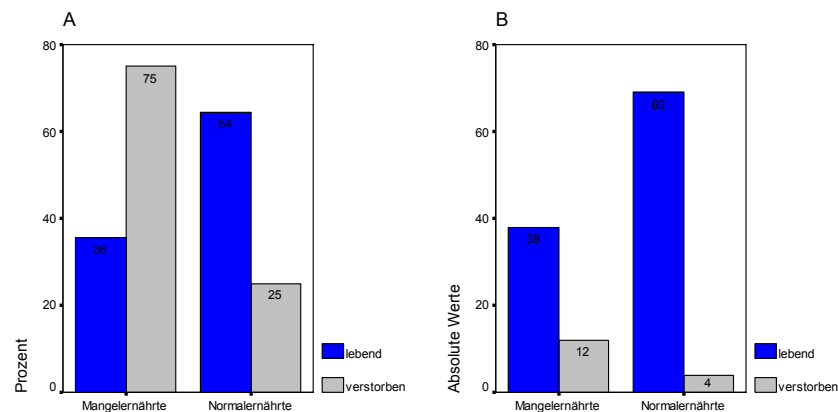


Abb. 3.16: Übersicht der Normal- und Mangelernährten unterteilt in innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbene und lebende Patienten in Prozent (A) und absoluten Werten (B)

3.4.2. Serumbicarbonat

Bei den Studienpatienten wurden der Serumbicarbonat Spiegel als Indikator des Azidoseausgleichs sowie der Hämoglobingehalt des Blutes als Indikator der Anämie bestimmt. Darüber hinaus wurden der Ernährungsstatus der Patienten, der Phasenwinkel, der Body-Maß-Index sowie der Albumingehalt des Blutes bestimmt.

Die Mittelwerte (MW) für das Serumbicarbonat (HCO_3^-) lagen zum Zeitpunkt T1 in der Gruppe der Lebenden bei 22,55 mmol/l und in der Gruppe der innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten bei 21,86 mmol/l. Die Mediane (Abb. 18) (MD) waren 22,6 mmol/l bei den Lebenden und 21,85 mmol/l bei den Verstorbenen (T1). Sechs Monate später zum Zeitpunkt T2 wurde bei den Lebenden ein MW von 22,99 mmol/l (MD 22,92) und bei den Verstorbenen 22,94 mmol/l (MW) und 22,9 (MD) ermittelt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Werte zwischen den verschiedenen Gruppen.

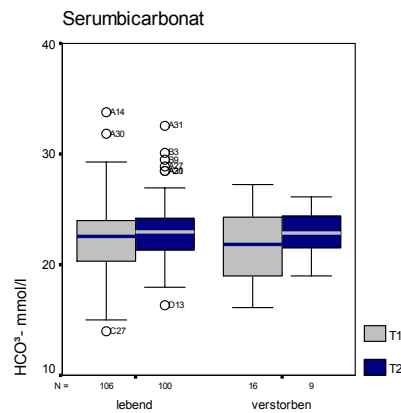


Abb. 3.17: Median des Serumbicarbonats bei den lebenden und den verstorbenen Patienten

3.4.3. Hämoglobin

In der Gruppe der Lebenden war der Mittelwert T1 des Hämoglobins 7,19 mmol/l (MD 7,32), bei den Verstorbenen 7,36 mmol/l (MW) und der Median 7,3. Zum Zeitpunkt T2 im April 2004 lag der Mittelwert der Lebenden bei 7,25 mmol/l (MD 7,3) und der Mittelwert der Verstorbenen bei 7,22 mmol/l (MD 7,0) (Abb. 3.18). Auch bei diesen Werten waren zwischen den beiden Gruppen mittels der statistischen Tests keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

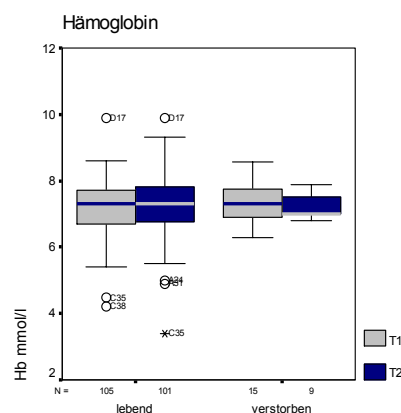


Abb. 3.18: Median des Hämoglobins bei lebenden und verstorbenen Patienten

3.4.4. Ernährungsstatus

Der Mittelwert des Phasenwinkels als einer der Indikatoren für den Ernährungsstatus betrug in der Gruppe der lebenden Patienten zum Zeitpunkt T1 5,71 (MD 5,7). Bei den innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn T1 verstorbenen Patienten war er hingegen um 1,22 (1,3 MD) niedriger und lag bei 4,49 (MD 4,4). Zum Zeitpunkt T2, sechs Monate nach Studienbeginn, lag er bei 5,42 (MD 5,2) bei den Lebenden und um 1,68 (1,2 MD) niedriger bei 3,76 (MD 4,0) bei den Verstorbenen (Abb. 20). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,01$).

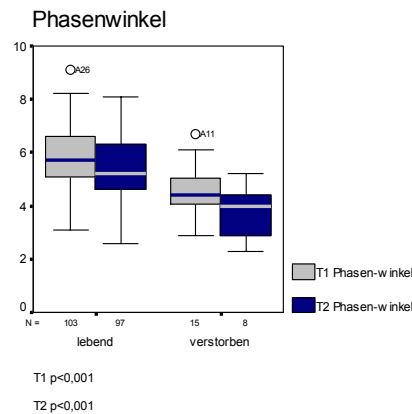


Abb. 3.19: Median des Phasenwinkels bei lebenden und verstorbenen Patienten

Der Body-Maß-Index (Abb. 3.20) gilt als ein weiteres Merkmal zur Beschreibung des Ernährungszustandes. Sein Mittelwert betrug in der Gruppe der Lebenden im Oktober 2003 (T1) 26,5 (MD 25,9) und war in der Gruppe der Verstorbenen mit 24,57 (MD 24,7) um 0,93 (1,2 MD) niedriger. Die Lebenden hatten im April 2004 (T2) einen BMI im Mittel von 26,35 (MD 25,7), die Verstorbenen hingegen einen Mittelwert von 22,44 (MD 21,7), was einer Differenz von 3,91 (4,0 MD) entspricht. Die beiden Gruppen unterscheiden sich im April 2004 (T2) in ihren Werten signifikant, jedoch waren die Unterschiede zum Zeitpunkt T1 statistisch nicht signifikant.

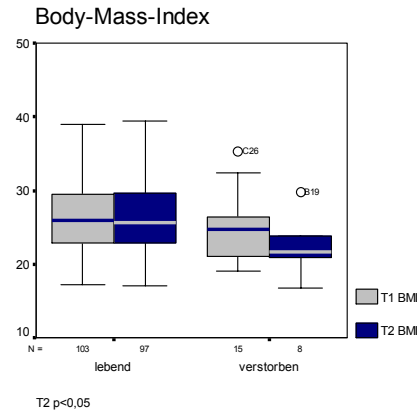


Abb. 3.20: Median des BMI bei lebenden und verstorbenen Patienten

Der Albuminmittelwert (Abb. 3.21) in der Patientengruppe der Lebenden lag zum Zeitpunkt T1 bei 40,92 g/l (MD 41,0 g/l), in der Gruppe der Verstorbenen bei 40,77 g/l (MD 41,75 g/l). Sechs Monate später (T2) lagen die Mittelwerte bei 41,31 g/l (MD 41,55 g/l) in der Gruppe der lebenden Patienten, bei den verstorbenen um 2,37 g/l niedriger bei 39,04 g/l. Der Median der verstorbenen Patienten lag um 3,43 g/l unter dem der lebenden bei 38,12 g/l. Die statistischen Tests zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede.

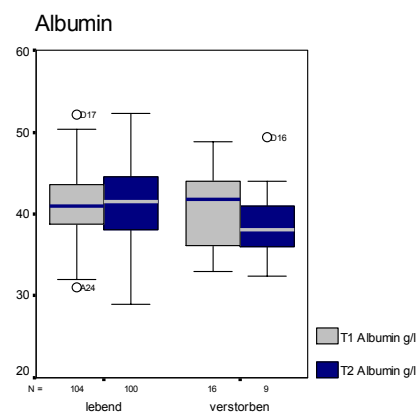


Abb. 3.21: Median des Albumins bei lebenden und verstorbenen Patienten

3.5. Zytokine

Zu Studienbeginn im Oktober 2003 (T1) und sechs Monate später, im April 2004 (T2), wurden bei allen Patienten Blutproben für die Bestimmung pro- und anti-inflammatorischer Zytokine entnommen.

3.5.1. Pro-inflammatorische Zytokine

Interleukin-6

Der Interleukin-6 (IL-6) – Blutspiegel der gesamten Patientengruppe stieg in den ersten sechs Monaten der Studie im Mittel (Abb. 3.22B) von 6,87 pg/ml signifikant auf 10,22 pg/ml an, wobei dieser hohe Mittelwert zum Zeitpunkt T2 durch einen sehr hohen Wert (132,2 pg/ml) eines mangelernährten, im Verlauf verstorbenen Patienten, zu Stande kommt. Der Median der IL-6 Spiegel stellt daher einen besseren Vergleichswert für die beiden Zeitpunkte T1 und T2 dar. Er stieg in den ersten sechs Monaten von 4,6 pg/ml signifikant auf 4,85 pg/ml an ($p < 0,02$) (Abb. 23A).

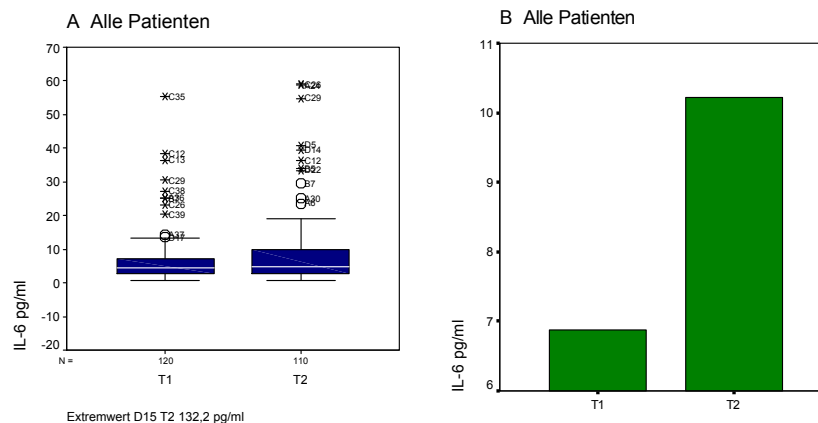


Abb. 3.22: IL-6: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Bei den normalernährten Patienten (Abb. 3.23A) stieg der Median von 3,63 pg/ml auf 3,7 pg/ml, im Mittel von 5,6 pg/ml auf 8,0 pg/ml an. In der Gruppe der Mangelernährten (Abb. 3.23A) sank der Median von 6,6 pg/ml auf 6,0 pg/ml, im Mittel stieg er hingegen von 8,73 pg/ml auf 13,46 pg/ml. Die statistischen Tests zeigten bei Veränderungen in den beiden Untergruppen keine signifikanten Unterschiede. Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch in den Interleukin-6 Spiegeln zwischen normal- und mangelernährten Patienten. Der IL-6 Spiegel der mangelernährten Patienten war zu beiden Zeitpunkten signifikant höher ($p < 0,05$) als der der normalernährten Patienten.

In den Untergruppen Verstorbene/Lebende (Abb. 3.23B) zeigten sich folgende Werte:

Der Median des IL-6 Spiegel der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt T1 war um 2,31 pg/ml höher (6,65 pg/ml) als bei den lebenden, bei denen er bei 4,34 pg/ml lag. Im Mittelwert hatten die Verstorbenen einen IL-6 Spiegel von 7,69 pg/ml, der somit 0,94 pg/ml höher als der Mittelwert der Lebenden mit 6,75 pg/ml. Auch zum Zeitpunkt T2 waren der Median und der

Mittelwert bei der Gruppe der Verstorbenen höher als bei den Lebenden. Der Median der Verstorbenen lag mit 15,2 pg/ml um 10,56 pg/ml höher als der der Lebenden (4,64 pg/ml). Die Unterschiede zum Zeitpunkt T2 waren signifikant ($p < 0,05$).

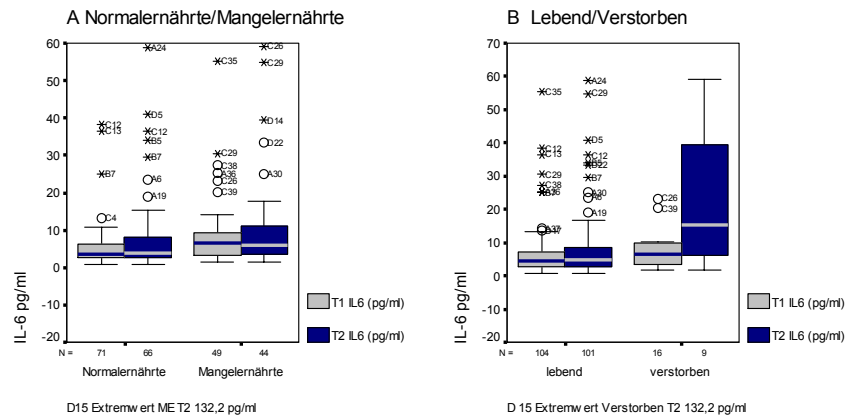


Abb. 3.23: IL-6: Mediane unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

Interleukin-18

Das erst seit einigen Jahren bekannte Interleukin-18 gehört ebenfalls zu den pro-inflammatorischen Zytokinen. In der gesamten Studienpopulation (Abb. 3.24) stieg es in den ersten sechs Monaten der Studie von 206,71 pg/ml um 11,64 pg/ml auf 218,35 pg/ml, die Mediane stiegen von 174,08 pg/ml um 10,77 pg/ml auf 184,85 pg/ml. Insgesamt stiegen die Interleukin-18 Spiegel der Patienten zwischen den Zeiträumen T1 und T2 signifikant an ($p < 0,05$).

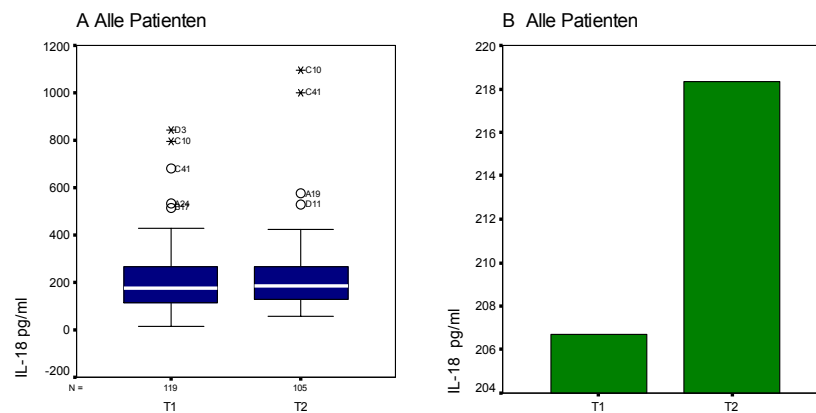


Abb. 3.24: IL-18: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten

Dabei stiegen die Mittelwerte bei den normalernährten Patienten von 217,64 pg/ml auf 222,81 pg/ml und die Mediane von 186,16 pg/ml auf 193,1 pg/ml (Abb. 3.25A). In der Gruppe der mangelernährten Patienten stiegen die Mittelwerte von 190,55 pg/ml auf 211,38 pg/ml und die Mediane von 151,11 pg/ml auf 175,36 pg/ml. Die Veränderungen in den einzelnen Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

Zwischen den beiden Gruppen der normal- und mangelernährten Patienten waren die Interleukin-18 Spiegel zu beiden Zeitpunkten bei den Normalernährten höher als bei den Mangelernährten. Zu Studienbeginn unterschieden sich die Mittelwerte um 27,09 pg/ml, die Mediane um 35,05 pg/ml. Sechs Monate später zum Zeitpunkt T2 unterschieden sich die Mittelwerte um 11,43 pg/ml und die Mediane um 17,74 pg/ml. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In den Untergruppen „lebende“ und „innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbene“ Patienten fanden sich folgende Werte (Abb. 3.25B):

Der Median des IL-18 Spiegels der lebenden Patienten stieg in den ersten sechs Monaten der Studie von 158,69 pg/ml auf 184,43 pg/ml, die Mittelwerte von 205,76 pg/ml auf 184,43 pg/ml. Auch bei den Verstorbenen stieg der Mittelwert von 213,28 pg/ml auf 234,64 pg/ml, der Median von 202,63 pg/ml auf 272,46 pg/ml. In der Gruppe der lebenden Patienten waren die Unterschiede signifikant ($p < 0,05$), nicht so hingegen in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch zum Zeitpunkt T2 lagen die Interleukin-18 Spiegel der verstorbenen Patienten über denen der lebenden. Der Mittelwert unterschied sich in T1 um 7,52 pg/ml, der Median um 43,94 pg/ml. In T2 lag der Mittelwert 17,81 pg/ml, der Median 88,03 pg/ml auseinander. Statistisch waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.

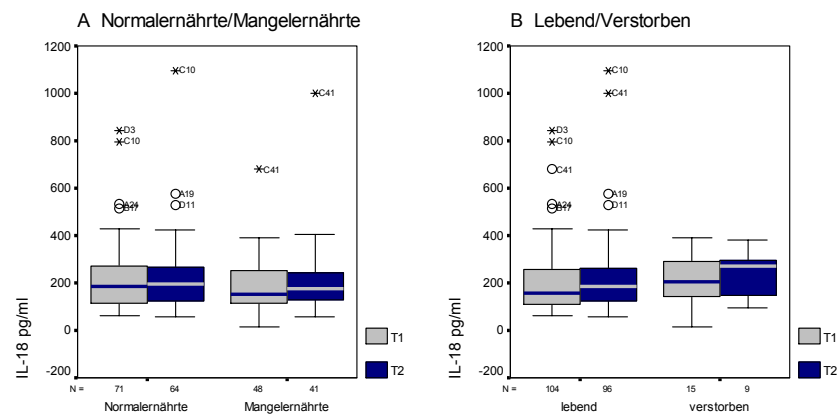


Abb. 3.25: IL-18: Mediane unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B) zu den beiden Zeitpunkten

TNF α

Ein weiteres pro-inflammatorisches Zytokin ist der Tumornekrosefaktor alpha (TNF α). In der gesamten Studienpopulation (Abb. 3.26) blieben die Mittelwerte zwischen den beiden Zeitpunkten T1 (3,08 pg/ml) und T2 (3,07 pg/ml) relativ konstant. Der Median stieg nicht signifikant von 2,82 pg/ml auf 3,0 pg/ml.

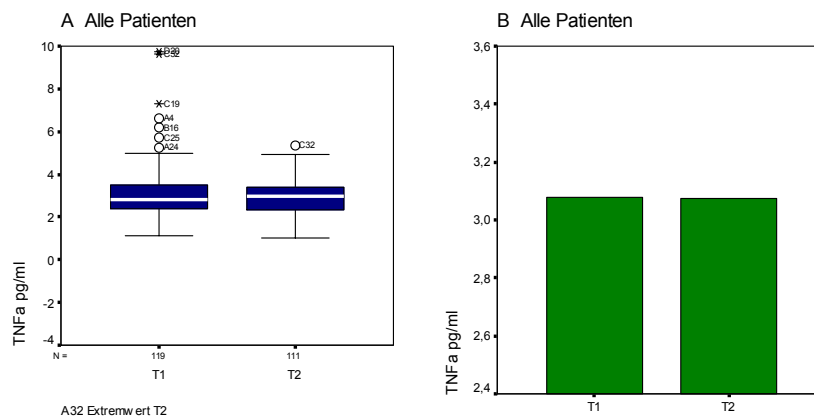


Abb. 3.26: TNF α : Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Auch in den einzelnen Gruppen der normal- und mangelernährten Patienten (Abb. 3.27A) veränderten sich die Mittelwerte und Mediane nicht signifikant. So fiel der Mittelwert bei den Normalernährten zwischen T1 und T2 von 3,02 pg/ml auf 2,85 pg/ml, der Median stieg hingegen von 2,88 pg/ml auf 2,98 pg/ml. In der Gruppe der Mangelernährten stieg der Mittelwert von 3,16 pg/ml auf 3,41 pg/ml und der Median von 2,83 pg/ml auf 3,09 pg/ml.

Auch zwischen den beiden Gruppen bestanden weder zum Zeitpunkt T1 noch zum Zeitpunkt T2 signifikante Unterschiede in den TNF α -Spiegeln.

In der Gruppe der lebenden Patienten (Abb. 3.27B) veränderten sich die TNF α Spiegel zwischen T1 und T2 nicht signifikant. Der Mittelwert blieb relativ konstant bei 3,09 pg/ml in T1 und 3,05 pg/ml in T2. Der Median stieg von 2,85 pg/ml nicht signifikant auf 2,99 pg/ml. Auch in der Gruppe der Verstorbenen (Abb. 3.27B) veränderten sich die Werte zwischen den Zeitpunkten nicht signifikant. Der Mittelwert stieg von 3,0 pg/ml auf 3,29 pg/ml und der Median von 2,56 pg/ml auf 3,07 pg/ml.

Auch zwischen den Lebenden und den Verstorbenen bestanden zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikante Unterschiede.

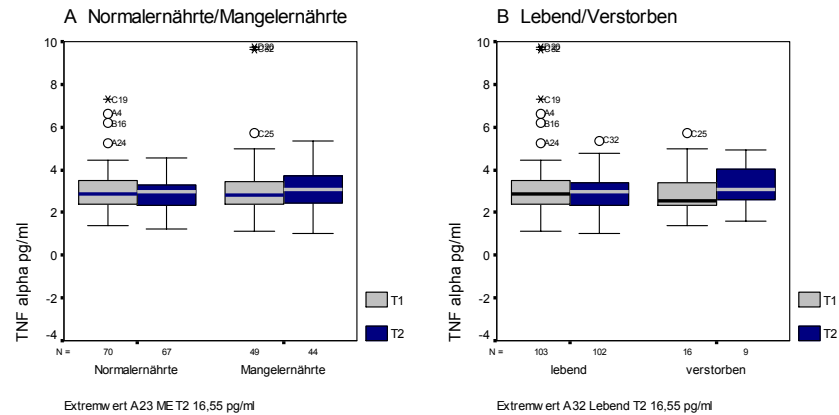


Abb. 3.27: TNF α : Mediane unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B) zu beiden Zeitpunkten

Makrophagen-Inhibierender-Faktor (MIF)

Der Makrophagen-Inhibierende Faktor (MIF) gehört zu den seit den sechziger Jahren bekannten pro-inflammatorischen Zytokinen. Zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 veränderten sich die Mittelwerte (MW) und Mediane (MD) in der gesamten Studienpopulation nicht signifikant von 16,64 ng/ml (MW) auf 16,53 ng/ml (MW) beziehungsweise von 14,92 ng/ml (MD) auf 15,56 ng/ml (Abb. 3.28).

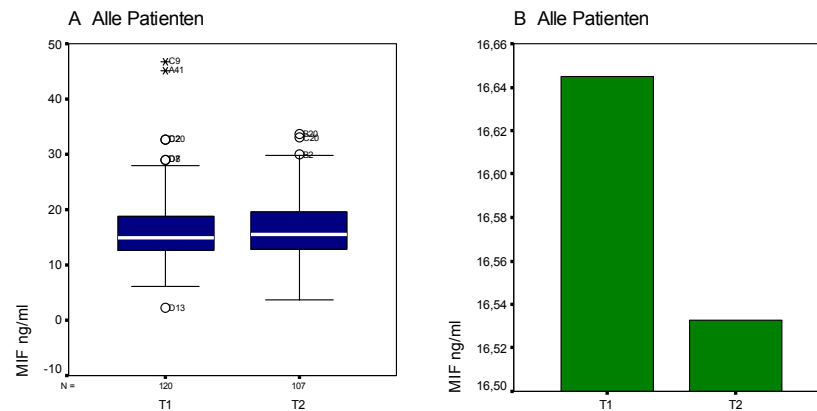


Abb.3.28: MIF: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Abbildung 3.29 zeigt die Veränderungen in den Untergruppen:

Bei den normalernährten Patienten blieben die Mittelwerte für den MIF zwischen den Zeitpunkten T1 (16,85 ng/ml) und T2 (16,08 ng/ml) relativ konstant. Der Median stieg von 14,67 ng/ml auf 15,6 ng/ml. Auch hier wurden keine signifikanten Veränderungen zwischen T1 und T2 beobachtet.

In der Gruppe der mangelernährten Patienten fiel der Mittelwert von 16,35 ng/ml auf 15,87

ng/ml, der Median blieb gleich bei 15,56 ng/ml. Auch in dieser Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich die Werte nicht signifikant.

Ebenso wenig veränderten sich die Werte für den MIF-Spiegel zwischen den beiden Zeitpunkten in der Gruppe der lebenden und der verstorbenen Patienten.

Im Oktober 2003 (T1) lag der Mittelwert der verstorbenen Patienten um 2,51 ng/ml über dem der lebenden Patienten (16,31 ng/ml) bei 18,82 ng/ml, der Median bei 17,75 ng/ml, 2,87 ng/ml über dem der Lebenden (14,88 ng/ml). Auch im April 2004 (T2) lagen der Mittelwert und der Median der Verstorbenen über denen der Lebenden. Der Mittelwert der Verstorbenen betrug 17,16 ng/ml (15,54 ng/ml MD), der der Lebenden lag bei 16,47 ng/ml (15,81 ng/ml). Die statistischen Tests ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

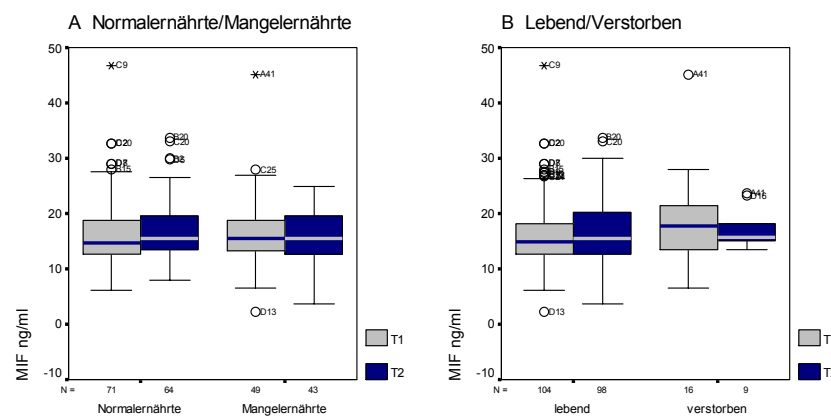


Abb. 3.29: MIF: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

Rantes

Das zur Klasse der Chemokine gehörende Rantes (regulated upon activation, normal T-cell expressed presumably secreted) ist unter anderem zuständig für die Chemotaxis bei Entzündungen. In der gesamten Studienpopulation (Abb. 3.30) sanken sowohl der Mittelwert als auch der Median signifikant von 41453 pg/ml auf 35726 pg/ml (MW), beziehungsweise von 40785 pg/ml auf 34230 pg/ml (MD) ($p < 0,05$) zwischen den Zeitpunkten T1 und T2.

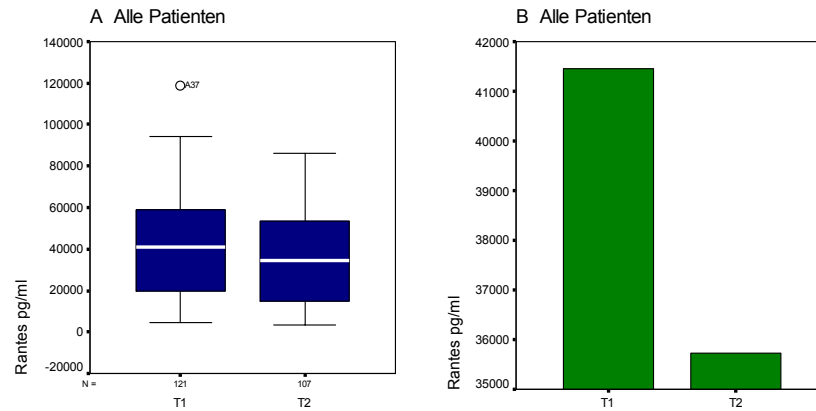


Abb. 3.30: Rantes: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Auch in der Gruppe der normalernährten Patienten (Abb. 3.31A) sank der Mittelwert signifikant von 44830 pg/ml auf 33865 pg/ml und der Median von 44079 pg/ml auf 28729 pg/ml ($p < 0,05$). Bei den Mangelernährten (Abb. 3.31A) stiegen der Mittelwert (MW) und der Median (MD) nicht signifikant von 36490 pg/ml (MW) auf 38495 pg/ml (MW) beziehungsweise von 29045 pg/ml (MD) auf 44047 pg/ml (MD).

Zum Zeitpunkt T1 lagen die Rantes-Spiegel der Mangelernährten signifikant unter denen der normalernährten Patienten ($p < 0,05$). Sechs Monate später, in T2, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Bei den lebenden Patienten (Abb. 3.31B) fielen die Rantes-Werte zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 signifikant von 43196 pg/ml (MW) auf 36304 pg/ml ($p < 0,01$) (MW). Der Median sank von 42138 pg/ml auf 36137 pg/ml ($p < 0,01$).

In der Gruppe der innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten (Abb. 3.31B) fielen die Mittelwerte geringfügig von 30012 pg/ml auf 29423 pg/ml, der Median stieg hingegen von 22902 pg/ml auf 28413 pg/ml. Diese Veränderungen sind jedoch nicht signifikant.

Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich folgende Veränderungen:

Zu beiden Zeitpunkten lagen die Mittelwerte und Mediane der verstorbenen Patienten unter denen der lebenden. In T1 unterschieden sich die Mittelwerte um 13184 pg/ml, die Mediane um 19236 pg/ml ($p < 0,05$). In T2 unterschieden sich sie sich um 6882 pg/ml (MW) und 7724 pg/ml (MD), jedoch nicht signifikant.

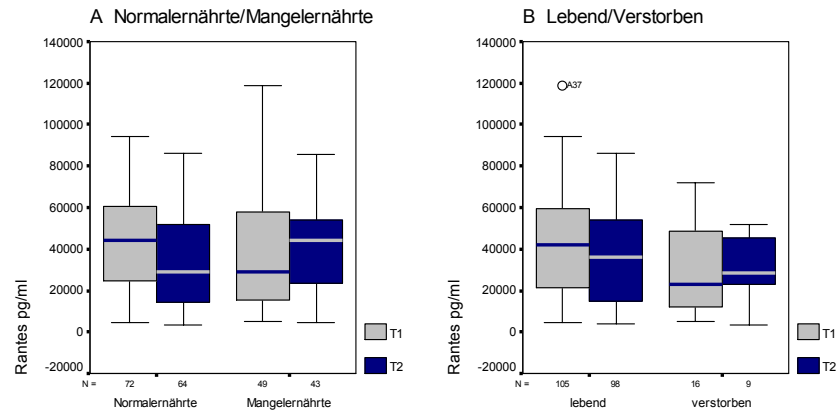


Abb. 3.31: Rantes: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

MIP-1-alpha

Das Chemokin MIP-1-alpha (macrophage inflammatory protein-1-alpha) gehört wie Rantes zu den chemotaktischen Zytokinen. Der Mittelwert stieg in der Gesamtpopulation (Abb. 3.32B) zwischen den beiden Zeitpunkten nicht signifikant von 49,68 pg/ml auf 51,48 pg/ml. Ebenso wenig signifikant veränderte sich der Median (Abb. 3.32A) von 38,53 pg/ml zu 36,79 pg/ml. Zu beiden Zeitpunkten gab es zwei besonders hohe Extremwerte in der Gruppe der normalernährten lebenden Patienten. In T1 waren dies 459,15 pg/ml und 353,19 pg/ml und in T2 642,97 pg/ml und 271,38 pg/ml.

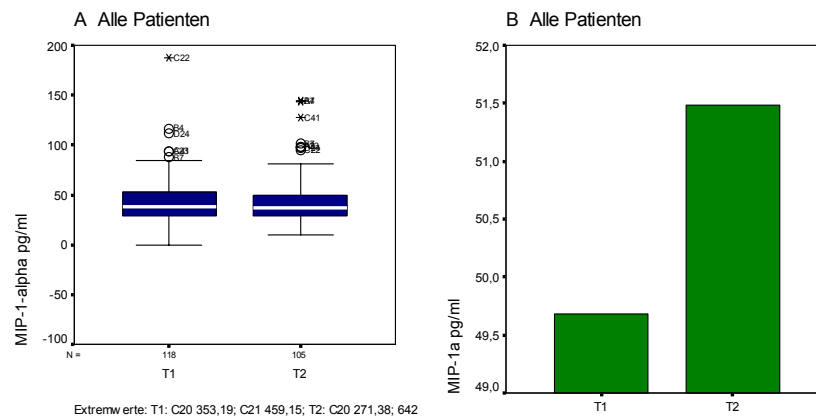


Abb. 3.32: MIP-1a: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Abbildung 3.33 zeigt die Veränderungen in den einzelnen Untergruppen. Der Mittelwert der Normalernährten stieg von 55,84 pg/ml auf 55,25 pg/ml, der Median fiel hingegen von 37,65 pg/ml auf 36,83 pg/ml. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.

Auch zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich die Werte zu keinem der Zeitpunkte

signifikant voneinander.

In der Gruppe der lebenden Patienten stieg der Mittelwert nicht signifikant von 49,29 pg/ml auf 51,66 pg/ml, der Median sank ebenso nicht signifikant von 37,85 pg/ml auf 36,98 pg/ml. Bei den Verstorbenen sank der Mittelwert von 52,25 pg/ml auf 49,66 pg/ml, der Median von 41,6 pg/ml auf 25,2 pg/ml. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zwischen lebenden und verstorbenen Patienten unterschieden sich die MIP-1-alpha Werte zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikant voneinander.

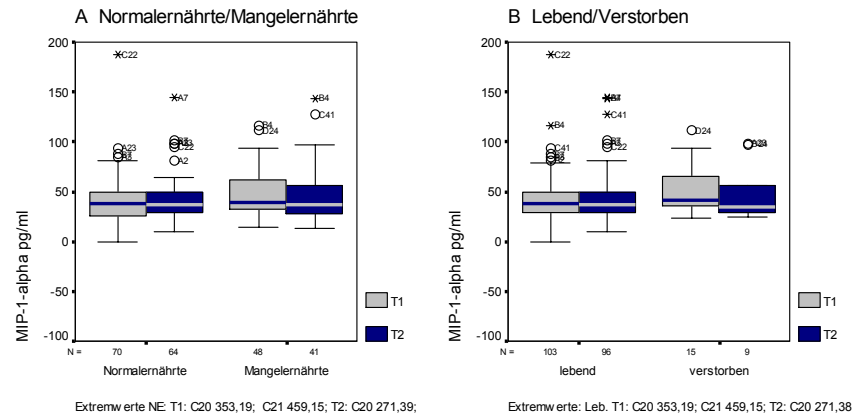


Abb. 3.33: MIP-1a: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

MCP-1

Das MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1) gehört wie Rantes und MCP-1-alpha zu den Chemokinen der CC-Klasse. Der Mittelwert in der Gesamtpopulation (Abb. 3.34B) fiel geringfügig in den ersten sechs Monaten der Studie von 369,59 pg/ml auf 367,44 pg/ml, der Median (Abb. 3.34A) stieg von 326,98 pg/ml auf 361,16 pg/ml. Beide Veränderungen waren nicht signifikant.

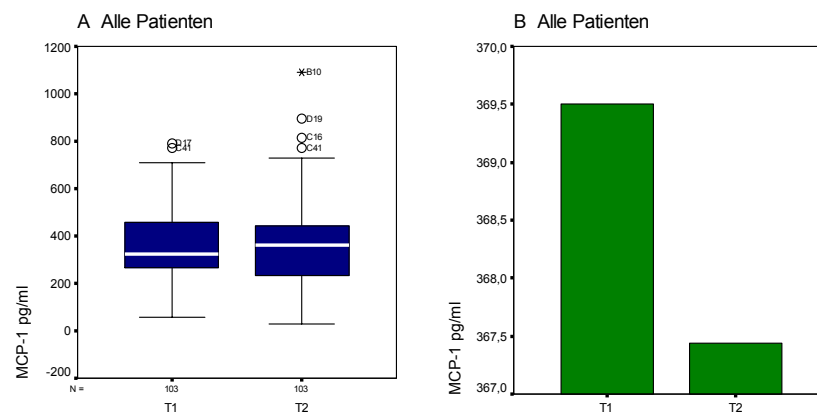


Abb.3.34: MCP-1a: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

In der Gruppe der Normalernährten fiel der Mittelwert von 360,29 pg/ml auf 344,32pg/ml, der Median (Abb. 3.35A) stieg wiederum geringfügig von 321,4 pg/ml auf 340,14 pg/ml. Bei den mangelernährten Patienten stiegen sowohl der Mittelwert von 382,94 pg/ml auf 403,51 pg/ml als auch der Median (Abb. 3.35A) von 347,44 pg/ml auf 380,98 pg/ml. Sowohl in den einzelnen Gruppen als auch zwischen mangelernährten und normalernährten Patienten bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe der lebenden Patienten (Abb. 3.35B) fiel der Mittelwert zwischen T1 und T2 von 378,13 pg/ml auf 370,07 pg/ml, der Median stieg geringfügig von 353,05 pg/ml auf 361,72 pg/ml. Bei den Verstorbenen (Abb. 3.35B) stieg der MW von 310,28 pg/ml auf 339,34 pg/ml, der Median stieg von 279,81 pg/ml auf 344,74 pg/ml. Diese Veränderungen sind jedoch nicht statistisch signifikant. Zwischen den beiden Gruppen lagen sowohl der Median als auch der Mittelwert der verstorbenen zu beiden Zeitpunkten unter denen der lebenden Patienten. In T1 unterschieden sich der MW um 67,85 pg/ml, der Median um 73,24 pg/ml. In T2 lagen der Mittelwert um 30,73 pg/ml und der Median um 16,98 pg/ml auseinander. Statistisch sind diese Veränderungen nicht signifikant.

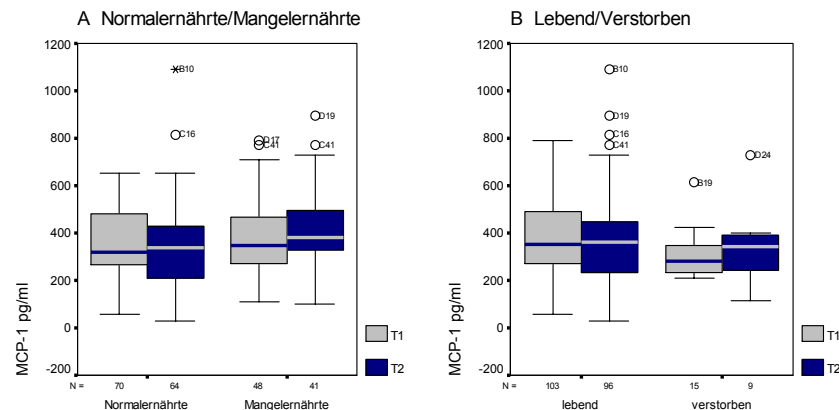


Abb. 3.35: MCP-1 α : Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

Interleukin-8

Interleukin-8 gehört in die Gruppe der CXC-Zytokine. Der Mittelwert (Abb. 3.36B) stieg zwischen den beiden Zeitpunkten T1 und T2 nicht signifikant von 24,92 pg/ml auf 25,66 pg/ml. Ebenso wenig signifikant fiel der Median (Abb. 3.36A) von 12,27 pg/ml auf 11,38 pg/ml. Sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch zum Zeitpunkt T2 gab es in der normalernährten, lebenden Gruppe einen sehr hohen Extremwert von 312,72 pg/ml in T1 und 344,02 pg/ml in T2.

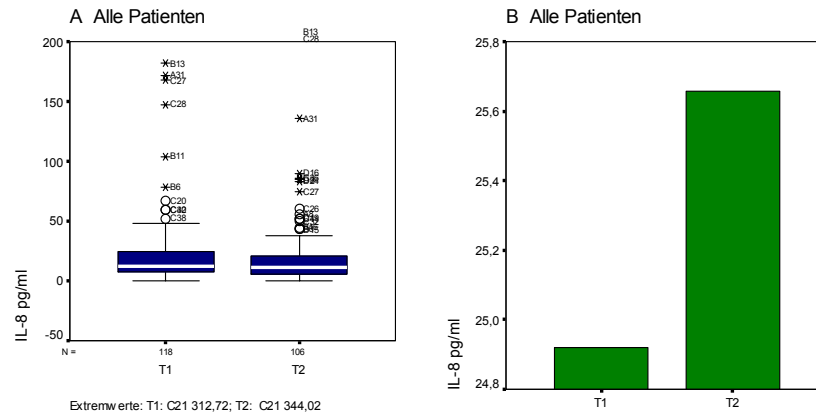


Abb.3.36: IL-8: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

In den Untergruppen sahen die Veränderungen wie folgt aus (Abb. 3.37):

In der normalernährten Patientengruppe fiel der Mittelwert von 21,51 pg/ml auf 20,98 pg/ml. Der Median sank von 10,62 pg/ml auf 10,12 pg/ml. In der mangelernährten Gruppe stieg der Mittelwert von 29,9 pg/ml auf 33,08 pg/ml, der Median von 16,85 pg/ml auf 17,35 pg/ml. In beiden Gruppen waren die Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Die Mittelwerte und Mediane der mangelernährten Patienten lagen zu beiden Zeitpunkten signifikant über denen der normalernährten Patienten. Im Oktober 2003 (T1) unterschieden sich die Mittelwerte um 8,29 pg/ml, die Mediane um 6,23 pg/ml. Sechs Monate später, im April 2004 (T2), lagen sie 12,1 pg/ml (MW) und 7,23 pg/ml (MD) auseinander.

Bei den lebenden Patienten fiel der Mittelwert von 25,26 pg/ml auf 24,68 pg/ml. Der Median sank von 12,3 pg/ml auf 10,66 pg/ml. In der Gruppe der verstorbenen Patienten stieg der Mittelwert von 22,56 pg/ml auf 36,24 pg/ml, der Median von 11,73 pg/ml auf 24,51 pg/ml. Statistisch sind diese Veränderungen jedoch nicht signifikant.

Auch zwischen den Gruppen gab es zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikante Unterschiede.

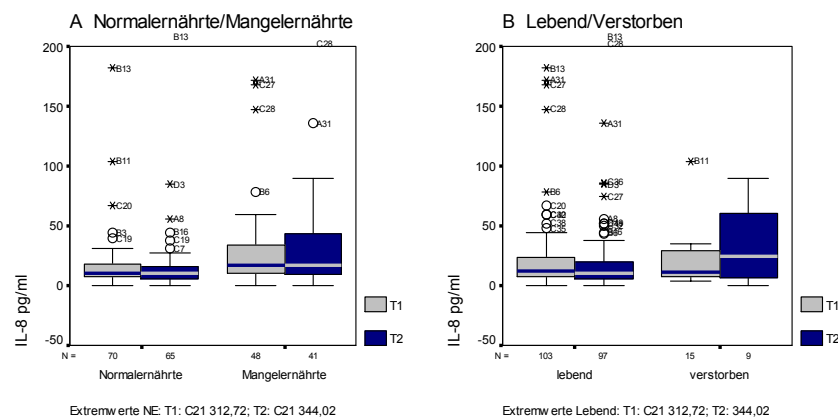


Abb. 3.37: IL-8: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

IP-10

Wie auch das Interleukin-8, gehört IP-10 (Interferon-inducible protein-10) in die Gruppe der CXC-Chemokine. In der Gesamtpopulation stieg der Mittelwert vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 von 278,28 pg/ml auf 340,86 pg/ml (Abb. 3.38B), der Median von 192,81 pg/ml auf 197,99 pg/ml (Abb. 3.38A). Beide Veränderungen sind statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der lebenden Normalernährten gab es zu beiden Zeitpunkten einen sehr hohen Extremwert desselben Patienten (T1: 3312,97 pg/ml; T2: 4255,43 pg/ml).

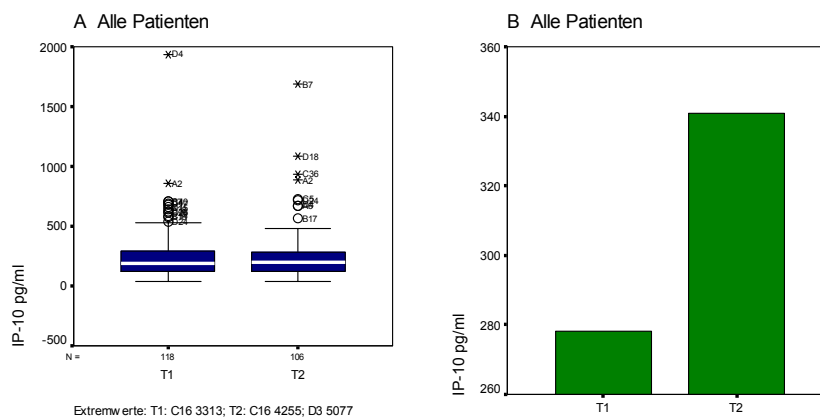


Abb. 3.38: IP-10: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Die Untergruppen zeigten folgende Werte (Abb. 3.39):

Bei den normalernährten Patienten stieg der Mittelwert von 298,40 pg/ml auf 405,38 pg/ml, der Median von 194,7 pg/ml auf 207,79 pg/ml. In der Gruppe der mangelernährten Patienten fiel der Mittelwert von 248,94 pg/ml auf 238,56 pg/ml, der Median von 177,02 auf 173,68 pg/ml. In beiden Gruppen sind die Veränderungen nicht signifikant. Auch zwischen beiden Gruppen bestanden zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikante Unterschiede in den IP-10- Werten.

Bei den lebenden Patienten stieg der Mittelwert von 274,73 pg/ml auf 346,01 pg/ml, der Median von 189,48 pg/ml auf 197,75 pg/ml. In der Gruppe der Verstorbenen änderte sich der Mittelwert von 302,68 pg/ml auf 285,2 pg/ml, der Median stieg hingegen von 220,66 pg/ml auf 238,24 pg/ml. Auch diese Veränderungen sind statistisch nicht signifikant. Zwischen beiden Gruppen bestanden zu keinem der Zeitpunkte T1 und T2 signifikante Unterschiede.

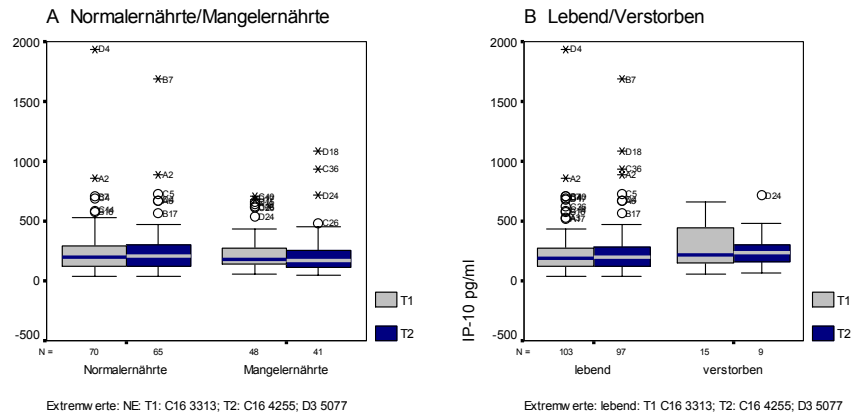


Abb. 3.39: IP-10: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

Adiponektin

Der Mittelwert stieg in der Gesamtpopulation zwischen den Zeiträumen T1 und T2 nicht signifikant von 14526 g/ml auf 14934 pg/ml (Abb. 3.40B), der Median von 12656 pg/ml auf 12914 pg/ml (Abb. 3.40A).

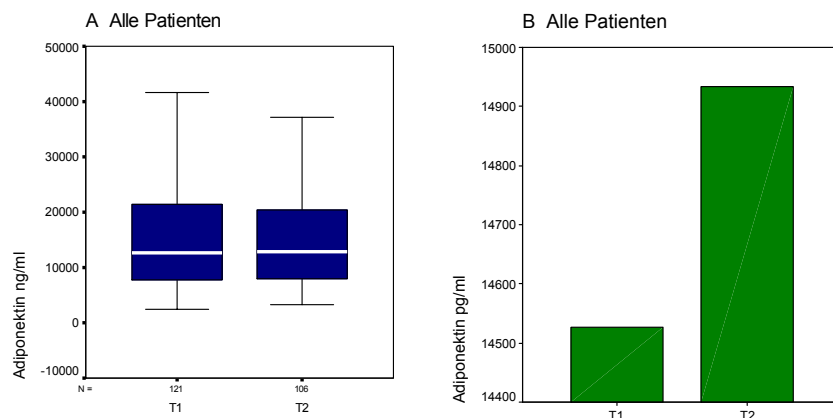


Abb. 3.40: Adiponektin: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

Bei den normalernährten Patienten änderte sich der Mittelwert von 12105 pg/ml auf 12829 pg/ml, der Median von 10875 auf 11098 pg/ml (Abb. 3.41A). In der Gruppe der Mangelernährten stieg der Mittelwert von 17962 pg/ml auf 18273 pg/ml. Der Median stieg von 17704 pg/ml auf 17931 pg/ml (Abb. 42A). In beiden Gruppen waren die Unterschiede nicht signifikant.

Zwischen den Gruppen lagen zu beiden Zeitpunkten die Adiponektinwerte der mangelernährten signifikant ($p < 0,005$) über denen der normalernährten Patienten. Im Oktober 2003 (T1) unterschieden sie sich um 5857 pg/ml (MW) und 6829 pg/ml (MD). Sechs Monate später (T2)

lagen sie 5444 pg/ml (MW) und 6833 pg/ml (MD) auseinander.

Bei den lebenden Patienten stieg der Mittelwert von 14243 pg/ml auf 14977 pg/ml, der Median von 1609 pg/ml auf 12385 pg/ml (Abb. 3.41B). In der Gruppe der Verstorbenen fiel der Mittelwert von 16382 pg/ml auf 14405 pg/ml und der Median von 16854 pg/ml auf 14238 pg/ml (Abb. 3.41B). Diese Veränderungen sind statistisch nicht signifikant.

Zwischen den einzelnen Gruppen unterschieden sich die Werte wie folgt: zum Zeitpunkt T1 lag der Mittelwert der verstorbenen Patienten 2139 pg/ml, der Median 5245 pg/ml über dem der Lebenden. Im April 2004 (T2) lag der Mittelwert der lebenden Patienten 572 pg/ml über dem der verstorbenen, der Median hingegen 1853 pg/ml unter dem der Verstorbenen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

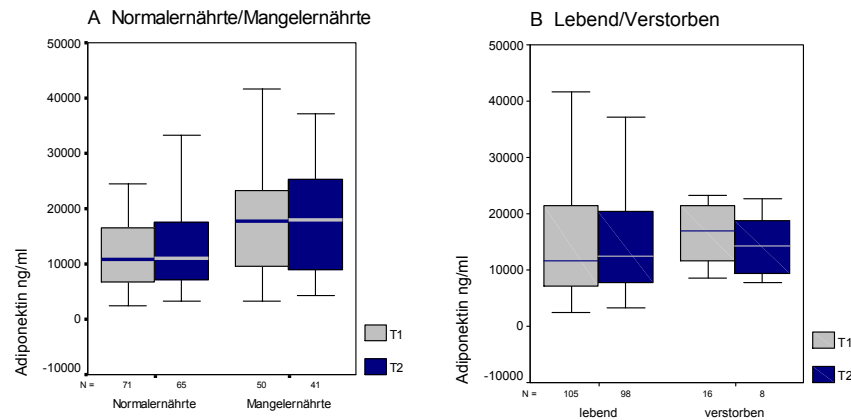


Abb. 3.41: Adiponektin: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

3.5.2. Anti-inflammatorische Zytokine

TGF β

TGF β (Transforming-Growth-Factor-beta) gehört zu den antiinflammatorischen Zytokinen und verfügt unter anderem über wachstumshemmende und immunsupprimierende Wirkungen. Sein Mittelwert (Abb. 3.42B) fiel in der Gesamtpopulation zwischen T1 und T2 von 27582 pg/ml auf 27100 pg/ml, der Median stieg hingegen von 26532 pg/ml auf 28062 pg/ml (Abb. 43A). Diese Veränderungen sind statistisch nicht signifikant.

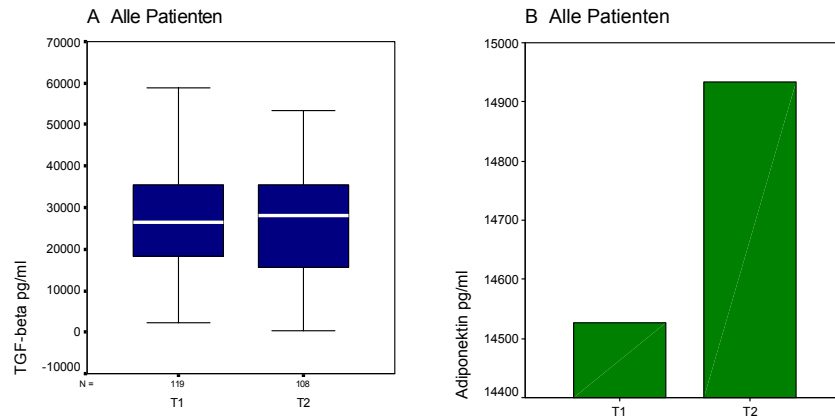


Abb. 3.42: TGFβ: Mediane (A) und Mittelwerte (B) aller Patienten zu beiden Zeitpunkten

In den Untergruppen sahen die Veränderungen wie folgt aus (Abb. 3.43):

Bei den normalernährten Patienten stieg der Mittelwert signifikant von 25592 pg/ml auf 29398 pg/ml, der Median von 23024 pg/ml auf 31207 pg/ml ($p < 0,005$).

Bei den mangelernährten Patienten änderte sich der Mittelwert von 25592 pg/ml auf 29298 pg/ml, der Median von 23024 pg/ml auf 31207 pg/ml. Diese Veränderungen sind jedoch statistisch nicht signifikant. Auch zwischen den beiden Gruppen waren die Unterschiede zu keinem der Zeitpunkte statistisch signifikant.

In der Gruppe der lebenden Patienten fiel der Mittelwert von 28090 pg/ml auf 26024 pg/ml, der Median hingegen stieg geringfügig von 27069 pg/ml auf 27668 pg/ml. Bei den verstorbenen Patienten stieg der Mittelwert von 24308 pg/ml auf 26931 pg/ml, der Median von 23018 pg/ml auf 36363 pg/ml. Statistisch waren die Veränderungen in den Gruppen nicht signifikant.

Auch zwischen den Gruppen unterschieden sich die TGFβ-Werte zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

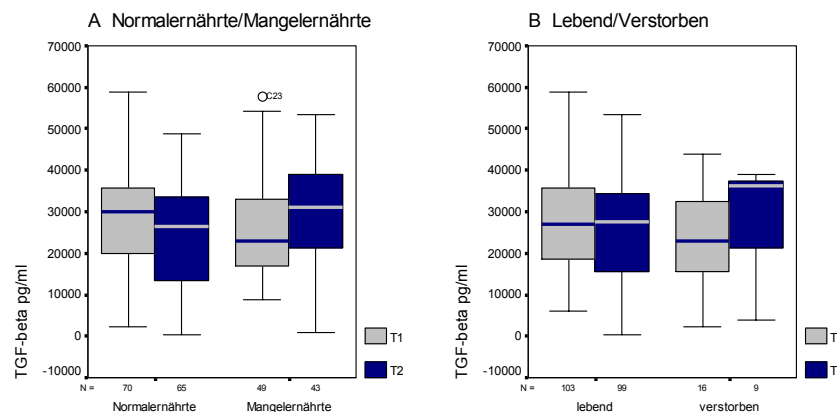


Abb. 3.43: TGFβ: Mediane zu beiden Zeitpunkten unterteilt nach Ernährungsstatus (A) und Status lebend/verstorben (B)

3.6. Korrelationen

Die Abbildungen 3.44A und B zeigen die Korrelationen der einzelnen Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten. Die mit Sternchen versehenen Angaben waren statistisch signifikant. Die fettmarkierten Angaben waren zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant.

Zum Zeitpunkt T1 korrelierte der Hämoglobingehalt des Blutes invers mit der Serumkonzentration des proinflammatorischen IL-6.

Zum Zeitpunkt T2 zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Phasenwinkel als Ernährungsparameter und dem proinflammatorischen IL-8. Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen dem Phasenwinkel und dem Hb-Gehalt.

Zu den Zeitpunkten T1 und T2 korrelierte Albumin positiv mit dem Hb-Gehalt des Blutes.

Ebenfalls zu beiden Zeitpunkten korrelierte IL-6 invers mit den Ernährungsparametern Albumin und Phasenwinkel. Patienten mit erniedrigtem Albuminspiegel und Phasenwinkel hatten erhöhte IL-6 Spiegel. Ein weiteres Interleukin, was zu beiden Zeitpunkten mit dem Phasenwinkel korrelierte, war Adiponektin. Zu beiden Zeitpunkten korrelierten diese Parameter invers. Es ist bemerkenswert, dass die Zytokine insbesondere mit Parametern des Ernährungsstatus korrelierten.

Korrelationen im Oktober 2003 (T1)

	IL-6	IL-18	TNF α	MIF	Rant.	MCP1	MIP1a
Hb	-0,48**	-0,07	-0,07	-0,02	0,03	0,12	0,04
HCO³⁻	-0,16	-0,16	-0,09	-0,14	0,18	-0,13	0,05
PW	-0,22*	0,07	-0,05	-0,09	0,12	0,02	-0,07
Alb	-0,25*	0,14	0,05	0,1	-0,09	0,3*	0,01

*

	IL-8	IP-10	Adip.	TGF β	Hb	HCO ³⁻	PW	Alb
Hb	0,04	-0,01	-0,1	0,08		0,15	0,08	0,38*
HCO³⁻	-0,02	-0,03	-0,03	0,07	0,15		0,08	-0,12
PW	-0,9	-0,11	-0,37*	0,07	0,08	0,08		0,12
Alb	-0,09	0,03	-0,11	0,01	0,38*	-0,12	0,12	

p<0,05 **p<0,005

Korrelationen im April 2004 (T2)

	IL-6	IL-18	TNF α	MIF	Rant	MCP1	MIP1a	
Hb	-0,13	-0,19	-0,04	0,03	-0,12	0,11	-0,09	
HCO³⁻	0,1	-0,12	0,03	-0,06	-0,14	-0,18	-0,1	
PW	-0,36*	-0,01	-0,11	-0,14	-0,06	-0,08	-0,16	
Alb	-0,42*	-0,01	-0,05	0,08	0,09	0,23*	0,03	

	IL-8	IP-10	Adip.	TGF β	Hb	HCO ³⁻	PW	Alb
Hb	-0,05	0,01	-0,09	-0,06		-0,2*	0,24*	0,26*
HCO³⁻	0,07	0,26	0,07	-0,19	-0,2*		-0,06	-0,31*
PW	-0,21*	-0,01	-0,29*	-0,19	0,24*	-0,06		0,28*
Alb.	0,07	0,1	-0,02	0,07	0,26*	-0,31*	0,28*	

* p<0,05 **p<0,005

Abb. 3.44 Tabellarische Übersicht der Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern im Oktober 2003 (A) und April 2004 (B). Die mit * markierten Werte sind statistisch signifikant

4. Diskussion

Ziel der prospektiven multizentrischen klinischen Studie war es, den Einfluss eines optimierten Azidoseausgleichs und der Anämietherapie auf die Komponenten des MIA Syndroms bei Hämodialysepatienten eingehend zu untersuchen. Der Verlauf des MIA-Syndroms wurde anhand der Komponenten Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose beurteilt. Zudem wurde der Einfluss des Azidoseausgleichs und der Anämietherapie auf diese Komponenten untersucht.

Als Teilaspekt der Studie untersucht diese Arbeit den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität der Patienten im ersten Studienjahr sowie den Einfluss einer Azidoseoptimierung auf diese Parameter. Insbesondere soll bei den Inflammationsmarkern auf die klinische Bedeutung von Zytokinen eingegangen werden.

Wie erwartet konnte im Verlauf der Studie durch eine bedarfsgerechte Gabe von Bicarbonat an der Dialyse und orale Substitution von Natriumhydrogencarbonat zwischen den Dialysen ein signifikanter Anstieg des Serumbicarbonats bei den azidotischen Patienten erzielt, und so ein Ausgleich der metabolischen Azidose erreicht werden. Dabei war der Serumbicarbonatspiegel bei den Mangelernährten bei Studienbeginn niedriger als bei den normalernährten Patienten, konnte aber im Verlauf der Studie signifikant erhöht werden. Die Serumbicarbonatspiegel der Normalernährten stiegen ebenfalls signifikant, lagen allerdings per se im Optimalbereich.

Die metabolische Azidose wird als einer der Hauptfaktoren für Mangelernährung bei Dialysepatienten diskutiert (Methrotra et al. 2003; Mitch 1996). Studien haben gezeigt, dass Azidose mit erhöhter Proteolyse assoziiert ist und dass eine Korrektur der Azidose zu einem Abfall des Proteinkatabolismus und so zu einer Verbesserung des Ernährungsstatus führt (Methrotra et al. 2003). Eine Studie mit CAPD Patienten zeigte einen Anstieg des Körpergewichts und des Armumfangs in der Gruppe mit korrigierter Azidose (Stein et al. 1997). Andere fanden hingegen keine signifikanten Veränderungen im Ernährungsstatus der Patienten nach halbjähriger Korrektur der metabolischen Azidose (Lin et al. 2002). In unserer Studie gelang es, den starken Abfall des Phasenwinkels als Nutritionsmarker bei unseren mangelernährten Patienten mit der Optimierung der Azidose zu verringern und sogar von T2 zu T3 zu verbessern. Es gelang jedoch nicht, den Abwärtstrend bei allen Patienten langfristig aufzuhalten. Auch bei den normalernährten Patienten, deren Serumbicarbonatspiegel per se im Optimalbereich waren und blieben, sank der Phasenwinkel im Verlauf der Studie. Dies zeigt, dass die metabolische Azidose nicht als isolierter Grund für Malnutrition bei Dialysepatienten angesehen werden darf.

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen metabolischer Azidose und Inflammation diskutiert (Bellocq et al. 1998). Die Inkubation von Peritonealmakrophagen in einem sauren Zellmedium führte zu einer erhöhten Produktion von Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) (Bellocq et al. 1998). Die Korrektur der metabolischen Azidose in einer Studie mit acht Peritonealdialysepatienten zeigte einen Abfall der TNF α -Werte (Pickering et al. 2002). In unserer Studie konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Inflammationsmarkern und Azidose festgestellt werden. Bei den elf untersuchten Zytokinen wurde keine signifikante Korrelation mit den Serumbicarbonatspiegeln beobachtet. Es gelang uns nicht, mit Optimierung des Serumbicarbonatgehaltes, die Progredienz der Inflammation aufzuhalten. Diese Beobachtungen werden von der Arbeitsgruppe von Lin et al. unterstützt, die keinen Unterschied im Serumgehalt der Inflammationsmarker IL-6 und CRP in Abhängigkeit vom Serumbicarbonat Spiegel feststellten (Lin et al. 2002).

Inflammation ist eine physiologische Antwort des Körpers zum Schutz und zur Abwehr. Studien in Europa und den Vereinigten Staaten zeigten erhöhte Entzündungsaktivitäten bei 30-50 % der Patienten mit terminalem Nierenversagen (Zimmermann et al. 1999; Yeun et al. 2000; Stenvinkel 2001). Diese erhöhten Parameter scheinen jedoch nicht ausschließlich auf die künstliche Nierenersatztherapie zurückzuführen zu sein, da auch Patienten im prädialytischen Stadium erhöhte CRP-Werte aufweisen (Stenvinkel 1999). Einer der Gründe könnte die im Rahmen des Nierenversagens verminderte Clearance von Faktoren wie Urämietoxinen oder proinflammatorischen Zytokinen sein, die direkt oder indirekt zur Inflammation beitragen (Kalantar-Zadeg et al. 2004).

Eine verminderte Nierenfunktion korreliert invers mit den Serumkonzentrationen von CRP und IL-6 (Stenvinkel et al. 1999; Panichi et al. 2001). Dialysepatienten zeigten per se höhere IL-6 Konzentrationen als gesunde Patienten, deren Werte unter 0,6 pg/ml lagen (Kaizu et al. 1998). Unsere Patienten, die alle mit dem Hämodialyseverfahren behandelt wurden, hatten im Vergleich zu diesen Werten bei Gesunden ebenfalls deutlich erhöhte IL-6 Spiegel. Sie waren im Mittel um das Achtfache erhöht.

In unserer Studie beobachten wir im Verlauf eine Progredienz der Inflammation. Die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-18 stiegen innerhalb der ersten sechs Monate der Studie signifikant an. Das Chemokin Rantes sank hingegen. Bei den anderen untersuchten Zytokinen ließen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen.

Unter Optimierung der Azidose unserer Patienten gelang es nicht, die Progredienz der Entzündung aufzuhalten. Eine durch das Dialyseverfahren nicht vollständig korrigierbare Urämie

sowie ein ständiger Kontakt des Blutes mit körperfremden Materialien an der Dialyse sind bedeutende Ursachen für die Progredienz der Inflammation bei Hämodialysepatienten (Kierdorf und Lonnemann 2001).

Patienten mit stattfindender Akute-Phase-Antwort wiesen eine erhöhte Prävalenz von arteriosklerotischen Plaques auf. So besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Arteriosklerose und Inflammation (Ross 1999; Stenvinkel et al. 1999). In der Literatur wird diskutiert, dass erhöhte CRP-Spiegel als Indikator für Akute-Phase-Reaktionen mit erhöhter Arterioskleroseentstehung assoziiert sind (Stenvinkel et al. 1999). Darüber hinaus wurde CRP als Mortalitätsprädiktor bei Hämodialysepatienten beschrieben (Bergstrom et al. 1995). Dieser Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und erhöhter Mortalität bei Dialysepatienten ist in den letzten Jahrzehnten häufig diskutiert und erörtert worden. Die Vorhersagekraft von erhöhten proinflammatorischen Zytokinen für das klinische Outcome bedarf hingegen noch genauerer Untersuchung.

Aus diesem Grunde haben wir in unserer Studie die CRP-Werte zwar dokumentiert und den Verlauf beobachtet, jedoch soll dies nicht Thema dieser Dissertation sein, die sich auf Zytokine konzentriert.

IL-6 gilt als einer der Hauptinduktoren für Akute-Phase-Proteine wie CRP in der Leber. Somit zeigt IL-6 einen stattfindenden Inflammationsprozess frühzeitiger an als CRP (Bolke et al. 2001). IL-6 wird nicht renal eliminiert sondern überwiegend hepatisch metabolisiert (Elsing et al. 2007; Castell et al. 1988). Daher ist die Aussagekraft von IL-6 gegenüber anderen Zytokinen, die überwiegend renal eliminiert werden, bei niereninsuffizienten Patienten deutlich besser. Aufgrund einer verminderten renalen Elimination können so keine erhöhten Zytokinspiegel als Zeichen vermehrter Inflammation vorgetäuscht werden.

Studien haben gezeigt, dass Inflammation das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität bei Hämodialysepatienten erhöht (Zimmermann et al. 1999). Mit den Beobachtungen in unserer Studie können wir den möglichen Zusammenhang zwischen Inflammation und Mortalität bestätigen. Bei unseren Patienten war der IL-6 Spiegel der innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten signifikant höher als bei den nicht-verstorbenen. Diese Beobachtung wird gestützt von weiteren Studien bei älteren Patienten mit erhöhten IL-6 Spiegeln, die im Vergleich zu Patienten mit geringeren IL-6 Konzentrationen eher eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes aufwiesen und frühzeitiger verstarben (Barbieri et al. 2003; Ferrucci et al. 1999; Harris et al. 1999; Volpato et al. 2001; Leng et al. 2002). Dies ist möglicherweise unter anderem darauf zurückzuführen, dass erhöhte IL-6 Spiegel mit Muskel- und Knochenverlust, Anämie, Immundysfunktionen und veränderter Produktion und Funktion

verschiedener Hormone assoziiert sind (Ershler und Keller 2000; Binkley et al. 1994; Fujita et al. 1996; Strle et al. 2004).

Proinflammatorische Zytokine induzieren eine Akute-Phase-Antwort in der Leber und bewirken so einen Abfall des Albumins (Bergstrom und Lindholm 1998; Kaizu et al. 1998). Inflammation ist assoziiert mit erhöhten Konzentrationen pro-inflammatorischer kataboler Zytokine (Kalantar-Zadeh et al. 2003). $\text{TNF}\alpha$ zum Beispiel begünstigt nicht nur katabole Prozesse wie den vermehrten Proteinabbau und einen verminderten Proteinaufbau, sondern induziert ebenso Anorexie und kann so zur Mangelernährung beitragen (Kalantar-Zadeh et al. 2004; Flores et al. 1989; McCarthy 2000).

Eine erhöhte Konzentration von Inflammationsmarkern wurde sowohl bei Patienten mit chronisch progredienter Niereninsuffizienz ohne Dialysebehandlung als auch bei Dialysepatienten beobachtet (Kalantar-Zadeh et al. 2003). Stenvinkel et al. beschrieben, dass Dialysepatienten mit Entzündungszeichen an Gewicht verlieren und eine negative Proteinbalance trotz erhöhten Appetits aufweisen. Dies ist möglicherweise auf eine Verschiebung der Muskelproteinsynthese zugunsten einer Akuten-Phase-Protein-Synthese zurückzuführen (Stenvinkel und Alvestrand 2002). Kaizu et al. beschrieben, dass Dialysepatienten mit erhöhten Entzündungsparametern eher an Gewicht verlieren als Patienten ohne Entzündungszeichen und stellten IL-6 in Zusammenhang mit dem Ernährungsstatus der Patienten (Kaizu et al. 1998). Diese starke Assoziation zwischen schlechtem Ernährungsstatus und erhöhter Inflammation können wir mit unseren Studienergebnissen bestätigen. Neben den signifikant erhöhten IL-6 Konzentrationen bei Mangelernährten zeigte sich in unserer Studienpopulation auch eine inverse Korrelation zwischen dem Inflammationsmarker IL-6 und Indikatoren für den Ernährungsstatus wie Phasenwinkel und Serumalbumin.

Das Chemokin Rantes gehört wie IL-6 in die Gruppe der proinflammatorischen Zytokine. Rantes ist ein Chemokin, das in den Granula von Thrombozyten gespeichert wird (Gear und Camerini 2003). Im Stadium einer akuten Entzündung setzen die aktivierten Thrombozyten Rantes frei (von Hundelshausen et al. 2001; Grone et al. 1999; Weyrich et al. 1996). Rantes stimuliert daraufhin die Migration von T-Zellen, Monozyten, natürlichen Killer-Zellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten (Gear und Camerini 2003; Grone et al. 1999; Kameyoshi et al. 1992).

In unserer Studie beobachteten wir, trotz eines Anstiegs der Inflammationsmarker IL-6 und IL-8 als Zeichen einer Progredienz der Inflammation, einen Abfall der Ranteskonzentrationen. Darüber hinaus beobachteten wir bei unseren verstorbenen Patienten, die zum größten Teil einem kardiovaskulären Versagen erlagen und höhere Inflammationsmarker hatten

(Todesursachenstatistik beruht auf klinischen Angaben), niedrigere Ranteskonzentrationen. Diese Beobachtungen mögen im Kontext von Rantes als proinflammatorisches Zytokin widersprüchlich erscheinen, finden jedoch Bestätigung in jüngster Literatur (Rothenbacher et al. 2006; Cavusoglu et al. 2007).

Erst kürzlich wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Chemokinen und dem Risiko für koronare Herzerkrankungen (KHK) in einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie untersucht. Dabei stellte man fest, dass die Serumkonzentrationen von Rantes bei Patienten mit KHK niedriger waren als in der Kontrollgruppe (Rothenbacher et al. 2006). Dies stand im Widerspruch zu anderen Chemokinen, wie IP-10 und IL-8, die erhöht waren. In einer anderen Studie wurde der Einfluss von Chemokin-Genpolymorphismen auf die Mortalität bei Dialysepatienten untersucht. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit Rantes -403 A und In1.1C Allelen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität hatten (Boger et al. 2005). Dabei wurden zwar nicht die Ranteskonzentrationen beobachtet, in der Literatur werden allerdings diese Genpolymorphismen mit erniedrigten Ranteskonzentrationen assoziiert (Boger et al. 2005; An et al. 2002). Vor Kurzem wurde gezeigt, dass erniedrigte Ranteskonzentrationen mit erhöhter kardialer Mortalität bei Patienten mit der Indikation zur koronaren Angiographie assoziiert sind (Cavusoglu et al. 2007).

Die genauen Mechanismen warum niedrige Rantesspiegel mit erhöhter Mortalität einhergehen bedürfen noch genauerer Untersuchungen. Einige Erklärungsversuche begründen sich in seiner Physiologie. Eine mögliche Ursache kann die Up-Regulation des Chemokinrezeptors CCR5 durch erniedrigte Ranteswerte sein (Cavusoglu et al. 2007). Der CCR5 Rezeptor vermittelt die Leukozytenmigration auf entzündetem Endothel. In der aktuellen Literatur wird ein Zusammenhang zwischen CCR5 und Arteriosklerose beschrieben (Boger et al. 2005; Zerneck et al. 2006; Baltus et al. 2003; Weber et al. 2001; Kawai et al. 1999).

Allerdings könnte auch die im Rahmen der Thrombozytenaktivierung vermehrte Ablagerung von Rantes auf entzündetem oder arteriosklerotischem Endothel die CCR5 Rezeptorvermehrung bewirken und so die systemische Ranteskonzentration senken (Cavusoglu et al. 2007).

Mit unseren Ergebnissen konnten wir den seit neustem diskutierten Zusammenhang zwischen erniedrigten Ranteskonzentrationen und erhöhter Mortalität bei Hämodialysepatienten zeigen. Zu Studienbeginn waren die Serumkonzentrationen von Rantes bei den innerhalb eines Jahres verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den Lebenden. Dieser Trend setzte sich auch in T2 fort.

Darüber hinaus beobachten wir erniedrigte Rantesspiegel bei unseren mangelernährten Patienten im Vergleich zu den Normalernährten. Bei der Bewertung ist jedoch zu beachten, dass

Mangelernährte im Vergleich zu Normalernährten eher einen schlechteren kardiovaskulären Status haben, wodurch der erniedrigte Rantespiegel erklärt werden könnte. Mangelernährte machten den größten Teil der innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten aus. In der aktuellen Literatur konnte kein Anhalt für einen direkten Zusammenhang zwischen Ranteskonzentration und Ernährungsstatus gefunden werden.

Ein weiteres Zytokin, bei dem sich in unserer Studie signifikante Zusammenhänge zwischen der Konzentration und dem Ernährungsstatus zeigten, ist Adiponektin. Es gehört im Gegensatz zu IL-6 und Rantes eher zu den antiinflammatorischen Zytokinen. In der Literatur wird eine protektive Rolle Adiponektins gegen Arteriosklerose diskutiert. Niedrige Adiponektinkonzentrationen wurden bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet (Arita et al. 1999; Ouchi and Kihara 1999; Zoccali et al. 2002; Ouchi, Kihara and Arita 2001). Darüber hinaus wurden Adiponektinspiegel als inverser Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten beschrieben (Zoccali et al. 2002). Wir konnten hingegen keinen Unterschied in den Adiponektinspiegeln zwischen den innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen und den nicht-verstorbenen Patienten beobachten, sodass wir eine Aussagekraft von erniedrigten Adiponektinspiegeln auf die kardiovaskulär bedingte Mortalität bei unseren Patienten nicht bestätigen konnten.

In unserer Studie konnten wir allerdings einen signifikant höheren Adiponektinspiegel bei mangelernährten Patienten als bei normalernährten Patienten beobachten. Der Phasenwinkel als Nutritionsmarker und Adiponektin korrelierten zu beiden Zeitpunkten invers. Dieser Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Adiponektinkonzentration findet in jüngster Literatur Bestätigung. So wurde eine inverse Korrelation zwischen Adiponektinspiegeln und viszeraler Fettmasse beschrieben (Kumagai 2007). In einer Studie mit Hämodialysepatienten wurden inverse Zusammenhänge zwischen Adiponektin und BMI beobachtet (Zoccali et al. 2002).

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Malnutrition und chronischer Inflammation bei Dialysepatienten diskutiert (Stenvinkel et al. 1999).

Wie in Abbildung 4.1. dargestellt, haben die meisten Patienten mit Malnutrition Anzeichen für erhöhte Inflammation. Stenvinkel et al beschrieben in ihrer Studie bei mangelernährten Patienten einen signifikant erhöhten CRP- und Fibrinogenspiegel als Zeichen eines entzündlichen Prozesses.

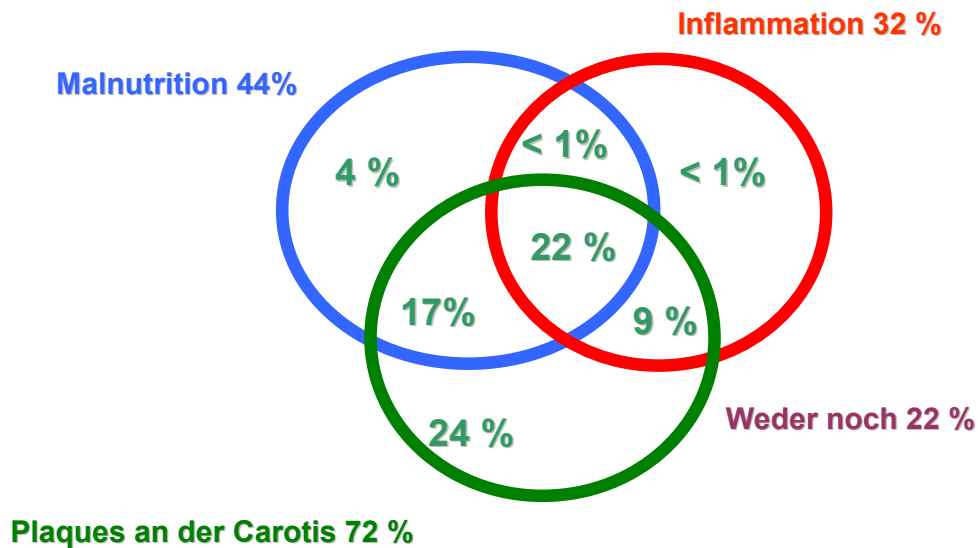


Abb. 4.1.: Prävalenz von Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose (Plaquebildung in der Carotis) bei 109 Prädialysepatienten (Stenvinkel et al. 1999)

Malnutrition ist ein häufig beobachteter Zustand bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Pecoits-Filho et al. 2002). Obwohl dabei sicher die verschiedensten Faktoren wie Bioinkompatibilität durch das Dialyseverfahren und Urämietoxine eine Rolle spielen (Pecoits-Filho et al. 2002), wurde gezeigt, dass die Patienten zum Teil schon vor dem Beginn der Hämodialysebehandlung eine Mangelernährung aufweisen (Stenvinkel et al. 1999). Malnutrition und eine im Verlauf entstehende Hypoalbuminämie sind mit erhöhter Hospitalisation und Mortalität assoziiert (Bergstrom und Lindholm 1998). Dabei ist die Hypoalbuminämie bei mangelernährten Patienten mit erhöhter Inflammation einerseits durch eine verminderte Albuminproduktion im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu erklären, andererseits durch Mangelernährung (Bergstrom und Lindholm 1998; Acchiardo et al. 1983; Lowrie et al. 1995; Kaizu et al. 1998; Kaysen et al. 1995). In unserer Studie zeigten wir eine signifikante Korrelation zwischen den Albuminwerten unserer Patienten und dem Ernährungsstatus der Patienten, dargestellt durch den Phasenwinkel. Mit höheren Albuminspiegeln verbesserte sich der Phasenwinkel. Als Parameter für den Ernährungsstatus wurde der Phasenwinkel aufgrund der numerischen Messwerte für die Korrelationsanalysen mit den anderen klinischen Parametern gewählt. Der SGA-Score würde dabei lediglich einen Vergleich zwischen den beiden Gruppen

ermöglichen.

Als klinisch bedeutsamen Befund konnten wir in unserer klinischen Studie die Malnutrition als einen wichtigen Faktor für die Mortalität bei unseren Hämodialysepatienten aufzeigen. 24% der mangelernährten Patienten waren innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorben, hingegen nur 5% der Normalernährten. 75% aller verstorbenen Patienten waren mangelernährt. Avram et al. beschrieben einen ähnlichen Zusammenhang bei Peritonealdialysepatienten. Patienten mit schlechten Ernährungsparametern, wie zum Beispiel dem Phasenwinkel, hatten eine höhere Mortalität (Avram et al. 2006). Unsere Studie zeigt nun die starke Assoziation von Mortalität und Malnutrition bei Hämodialysepatienten. Die innerhalb eines Jahres nach Studienbeginn verstorbenen Patienten hatten signifikant niedrigere Phasenwinkel (<5).

Es gelang in unserer Studie die enge Vernetzung zwischen Malnutrition und Inflammation bei unseren Patienten aufzuzeigen. IL-6 als Inflammationsmarker, der im Gegensatz zu vielen anderen Zytokinen nicht renal eliminiert wird und daher einen sehr guten Inflammationsmarker bei niereninsuffizienten Patienten darstellt, konnte als Prädiktor für die Mortalität bei unseren Patienten beschrieben werden. IL-6 war der einzige Inflammationsmarker aller in unserer Studie untersuchten elf Zytokine, der mit erhöhter Mortalität und Mangelernährung assoziiert war. Zudem konnten wir den, bei anderen Patientengruppen beobachteten, Zusammenhang zwischen erniedrigten Ranteskonzentrationen und erhöhter Mortalität in unserer Studie für Hämodialysepatienten bestätigen.

Darüber hinaus gelang es eindrucksvoll zu zeigen, dass Mangelernährung ein wichtiger Mortalitätsfaktor ist. Trotz gut ausgeglichener metabolischer Azidose, die in der Literatur als eine Ursache für Mangelernährung bei Dialysepatienten beschrieben wird (Mehrotra et al. 2003; Mitch 1996) sowie einem vergleichbaren Ausgleich der renalen Anämie durch Erythropoetin-stimulierende Faktoren gelang es nicht, die Progression der Mangelernährung aufzuhalten.

All dies zeigt, wie schwer, aber auch wie elementar, ein optimierter Ernährungsstatus bei Dialysepatienten ist. Daher ist es dringend notwendig, auch im klinischen Alltag, den Ernährungsstatus der Patienten genau zu beurteilen und zu beobachten, um einer entstehenden Mangelernährung frühzeitig begegnen zu können. Die genauen Wege zur Diagnostik einer Mangelernährung bei Dialysepatienten bedürfen sicher noch weiterer Untersuchungen. Die Bioimpedanzanalyse scheint jedoch ein Weg in die richtige Richtung zu sein.

Wir konnten zeigen, dass Inflammation mit erhöhter Malnutrition assoziiert ist. Dabei scheint

sowohl Inflammation eine Malnutrition (Kaysen et al. 2004), als auch Malnutrition eine erhöhte Inflammation (Hulsewe et al. 1999) zu bedingen. Bedeutend zur Verlaufsbeobachtung malnutritierter Patienten sind daher auch inflammatorische Marker wie z. Bsp. IL-6. Durch weitere Studien sollten sensitivere und spezifischere Marker gefunden werden, die in Zusammenschau mit dem klinischen Bild des Patienten, der Erfassung des SGA-Score und der Bioimpedanzanalyse nicht nur die Diagnose der Malnutrition ermöglichen, sondern auch zum Therapiemonitoring geeignet sind.

Diese Arbeit untermauert den engen Zusammenhang der einzelnen Faktoren des MIA-Syndroms und zeigt auf, wie wichtig eine Therapie der Malnutrition und der Inflammation zur Reduzierung der Mortalität ist. Die Erkenntnisse über das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des MIA-Syndroms sind noch relativ neu und bedürfen daher sicher noch weiterer klinischer Studien. Insbesondere müssen Therapiekonzepte evaluiert werden, um dem progredienten Verlauf, der wie in unserer Studie gezeigt, zu erhöhter Mortalität führt, entgegenwirken zu können.

6. Zusammenfassung

Das MIA-Syndrom bei Dialysepatienten beschreibt den engen Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose. Als weiterer Faktor scheint die metabolische Azidose terminal niereninsuffizienter Patienten einen nicht unbedeutenden Einfluss, insbesondere auf die Faktoren Malnutrition und Inflammation, zu haben.

Dieser Arbeit zu Grunde liegt eine klinische Studie, in der der Einfluss einer optimierten Azidose- und Anämie-therapie auf die drei Komponenten des MIA-Syndroms untersucht wurde. Als Teilaspekt der Studie untersucht diese Arbeit den Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und Mortalität der Patienten im ersten Studienjahr. Insbesondere wurde die klinische Vorhersagekraft von Zytokinen beobachtet. Bei den Patienten wurde zwischen normal- und mangelernährten unterschieden. Das Patientenkollektiv umfasste 123 Patienten, 73 Normal- und 50 Mangelernährte.

Eine Optimierung der metabolischen Azidose der Patienten zeigte keine nachweisbaren Effekte auf den Ernährungsstatus und das Inflammationsniveau. Anzumerken ist allerdings, dass die metabolische Azidose sowohl bei mangel- als auch bei normalernährten Patienten relativ ausgeglichen war.

Insgesamt zeigte sich bei Mangelernährten eine deutlich erhöhte Mortalität im Vergleich zu Normalernährten. Die verstorbenen Patienten hatten darüber hinaus ein erhöhtes Inflammationsniveau. Insbesondere das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 war mit Malnutrition und erhöhter Mortalität assoziiert. IL-6 war somit das einzige von 11 untersuchten Zytokinen, das sowohl mit dem Ernährungsstatus als auch mit erhöhter Mortalität assoziiert war. Ein weiteres, mit Malnutrition assoziiertes Zytokin, war Adiponektin.

Diese Arbeit zeigt den engen Zusammenhang zwischen Malnutrition, Inflammation und einhergehender Mortalität. Die häufigsten Todesursachen von Dialysepatienten sind kardiovaskulärer Natur. Dies zeigt bereits in vereinfachter Form die enge Verknüpfung der einzelnen Faktoren des MIA-Syndroms: Malnutrition, Inflammation und Arteriosklerose. Daher ist im Rahmen des MIA-Syndroms die enge Überwachung und Therapie der einzelnen Faktoren Ernährungsstatus mittels Bio-Impedanz-Analyse und SGA-Score und Entzündung mittels Inflammationsmarkern wie CRP oder IL-6 zur Reduzierung des Arterioskleroserisikos und somit der Mortalität von entscheidender Bedeutung.

7. Literaturverzeichnis

1. Acchiardo, S. R. et al. "Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients." *Kidney Int Suppl* 16 (1983): S199-S203
2. Ahuja, S. S. et al. "Effect of transforming growth factor-beta on early and late activation events in human T cells." *J Immunol* 150.8 Pt 1 (1993): 3109-3118
3. An, P. et al. "Modulating influence on HIV/AIDS by interacting RANTES gene variants." *Proc Natl Acad Sci USA* 99.15 (2002): 10002-10007
4. Arita, Y. et al. "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* 257.1 (1999): 79-83
5. Asanuma, Y. et al. "Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus." *N Engl J Med* 349.25 (2003): 2407-2415
6. Andus, T. et al. "Recombinant Human B Cell Stimulatory Factor 2 (BSF-2/IFN-Beta 2) Regulates" Beta-Fibrinogen and Albumin mRNA Levels in Fao-9 Cells" *FEBS Lett* 221.1 (1987): 18-22
7. Avram, M. M. et al. "Malnutrition and inflammation as predictors of mortality in peritoneal dialysis patients." *Kidney Int* 70 (2006): S4-S7
8. AyanlarBatuman, O. et al. "Regulation of transforming growth factor-beta 1 gene expression by glucocorticoids in normal human T lymphocytes." *J Clin Invest* 88.5 (1991): 1574-1580
9. Bacher, M. et al. "Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia." *Am J Pathol* 150.1 (1997): 235-246
10. Bacher, M. et al. "An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation." *Proc Natl Acad Sci USA* 93.15 (1996): 7849-7854
11. Bailey, J. L. et al. "The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-

-
- proteasome pathway." *J Clin Invest* 97.6 (1996): 1447-1453
12. Balkwill, F. R. und Burke, F. "The cytokine network." *Immunol Today* 10.9 (1989): 299-304
 13. Baltus, T. et al. "Oligomerization of RANTES is required for CCR1-mediated arrest but not CCR5-mediated transmigration of leukocytes on inflamed endothelium." *Blood* 102.6 (2003): 1985-1988
 14. Barbara, J. A. et al. "Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha): the good, the bad and potentially very effective." *Immunol Cell Biol* 74.5 (1996): 434-443
 15. Barbieri, M. et al. "Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly?" *Am J Hypertens* 16.7 (2003): 537-543
 16. Bazan, J. F. et al. "A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif." *Nature* 385.6617 (1997): 640-644
 17. Bellocq, A. et al. "Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation." *J Biol Chem* 273.9 (1998): 5086-5092
 18. Benveniste, E. N. et al. "Tumor necrosis factor-alpha enhances interferon-gamma-mediated class II antigen expression on astrocytes." *J Neuroimmunol* 25.2-3 (1989): 209-219
 19. Bergstrom, J. "Nutrition and mortality in hemodialysis" *J Am Soc Nephrol* 6.5 (1995): 1329-1341
 20. Bergstrom, J. und Lindholm, B. "Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view." *Am J Kidney Dis* 32.5 (1998): 834-841
 21. Bernhagen, J. et al. "Purification, bioactivity, and secondary structure analysis of mouse and human macrophage migration inhibitory factor (MIF)." *Biochemistry* 33.47 (1994): 14144-14155
 22. Beutler, B. und Cerami, A. "Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin." *Nature* 320.6063 (1986): 584-588

-
23. Beutler, B. und Cerami, A. "Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator." *Annu Rev Biochem* 57 (1988): 505-518
 24. Binkley, N. C. et al. "Effects of recombinant human interleukin-6 administration on bone in rhesus monkeys." *Lymphokine Cytokine Res* 13.4 (1994): 221-226
 25. Bloom, B. und Bennet, B. "Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity." *Science* 153.731 (1966): 80-82
 26. Boger, C. A. et al. "RANTES gene polymorphisms predict all-cause and cardiac mortality in type 2 diabetes mellitus hemodialysis patients." *Atherosclerosis* 183.1 (2005): 121-129
 27. Bolke, E. et al. "Endotoxin release and endotoxin neutralizing capacity during colonoscopy." *Clin Chim Acta* 303.1-2 (2001): 49-53
 28. Bologa, R. M. et al. "Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients." *Am J Kidney Dis* 32.1 (1998): 107-114
 29. Calandra, T. et al. "MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production." *Nature* 377.6544 (1995): 68-71
 30. Calandra, T. et al. "The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor." *J Exp Med* 179.6 (1994): 1895-1902
 31. Campbell et al. "Evaluation of nutrition assessment tools compared with body cell mass for the assessment of malnutrition in chronic kidney disease" *J Ren Nutr* 17.3 (2007): 189-195
 32. Carr, M. W. et al. "Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant." *Proc Natl Acad Sci USA* 91.9 (1994): 3652-3656.
 33. Castell, J. V. et al. "Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat." *Eur J Biochem* 177.2 (1988): 357-361.
 34. Cavusoglu, E. et al. "Low plasma RANTES levels are an independent predictor of cardiac mortality in patients referred for coronary angiography." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27.4

-
- (2007): 929-935
35. Chen, H. et al. "Characterization of gene expression in resting and activated mast cells." *J Exp Med* 188.9 (1998): 1657-1668
 36. De Benedetto, F. et al. "In COPD patients, body weight excess can mask lean tissue depletion: a simple method of estimation." *Monaldi Arch Chest Dis* 55.4 (2000): 273-278
 37. DeFronzo, R. A. et al. "Insulin resistance in uremia." *J Clin Invest* 67.2 (1981): 563-568
 38. DeFronzo, R. A. und Beckles, A. D. "Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man." *Am J Physiol* 236.4 (1979): E328-E334
 39. Dietze-Schroeder, D. et al. "Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors." *Diabetes* 54.7 (2005): 2003-2011
 40. Dörhöfer R. und Pirlich M. "Das B.I.A.-Kompendium" 2. Auflage, Data Input, Darmstadt (2005)
 41. Elsing, C. et al. "Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients." *World J Gastroenterol* 13.3 (2007): 421-425
 42. Ershler, W. B. und Keller, E. T. "Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty." *Annu Rev Med* 51 (2000): 245-270
 43. Ferrucci, L. et al. "Serum IL-6 level and the development of disability in older persons." *J Am Geriatr Soc* 47.6 (1999): 639-46
 44. Finidori, J. et al. "Lactogenic and somatotropic binding sites in liver membranes of rats with renal insufficiency." *Endocrinology* 106.6 (1980): 1960-1965
 45. Fischer, L. M. et al. "Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 93.2 (2004): 198-200
 46. Flores, E. A. et al. "Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in

-
- the rat. A synergistic effect with interleukin 1." *J Clin Invest* 83.5 (1989): 1614-1622
47. Fujita, J. et al. "Role of interleukin-6 in skeletal muscle protein breakdown and cathepsin activity in vivo." *Eur Surg Res* 28.5 (1996): 361-366
48. Garibotto, G. et al. "Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure." *Kidney Int* 45.5 (1994): 1432-1439
49. Gauldie, J. et al. "Interferon Beta 2/B-Cell Stimulatory Factor Type 2 Shares Identity With Monocyte-Derived Hepatocyte-Stimulating Factor and Regulates the Major Acute Phase Protein Response in Liver Cells" *Proc Natl Acad Sci USA* 84.20 (1987): 7251-7255
50. Gear, A. R. und Camerini, D. "Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense." *Microcirculation* 10.3-4 (2003): 335-350
51. Girndt, M. et al. "Influence of dialysis with polyamide vs haemophan haemodialysers on monokines and complement activation during a 4-month long-term study." *Nephrol Dial Transplant* 14.3 (1999): 676-682
52. Gracie, J. A. et al. "Interleukin-18." *J Leukoc Biol* 73.2 (2003): 213-224
53. Grant, D. B. et al. "Reduced sulphation factor in undernourished children." *Arch Dis Child* 48.8 (1973): 596-600
54. Green, J. und Maor, G. "Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers." *Kidney Int* 57.6 (2000): 2258-2267
55. Gregorian, S. K. et al. "Regulation of experimental autoimmune neuritis by transforming growth factor-beta 1." *Cell Immunol* 156.1 (1994): 102-112
56. Grone, H. J. et al. "Met-RANTES reduces vascular and tubular damage during acute renal transplant rejection: blocking monocyte arrest and recruitment." *FASEB J* 13.11 (1999): 1371-1383
57. Harris, T. B. et al. "Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly." *Am J Med* 106.5 (1999): 506-512

-
58. Haskell, C. A. et al. "Molecular uncoupling of fractalkine-mediated cell adhesion and signal transduction. Rapid flow arrest of CX3CR1-expressing cells is independent of G-protein activation." *J Biol Chem* 274.15 (1999): 10053-10058
 59. Hayes, I. M. et al. "Human vascular smooth muscle cells express receptors for CC chemokines." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18.3 (1998): 397-403
 60. Hedrick, J. A. et al. "Lymphotactin is produced by NK cells and attracts both NK cells and T cells in vivo." *J Immunol* 158.4 (1997): 1533-1540
 61. Hedrick, J. A. und Zlotnik, A. "Lymphotactin: a new class of chemokine." *Methods Enzymol* 287 (1997): 206-215
 62. Hintz, R. L. et al. "Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition." *J Pediatr* 92.1 (1978): 153-156
 63. Hulsewe, K.W. et al. "Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response" *World J Surg* 23.6 (1999): 536-544
 64. Ikebuchi, K. et al. "Interleukin 6 Enhancement of Interleukin 3-Dependent Proliferation of Multipotential Hemopoietic Progenitors" *Proc Natl Acad Sci USA* 84.24 (1987): 9035-9039
 65. Ikizler, T. A. et al. "Amino acid and albumin losses during hemodialysis." *Kidney Int* 46.3 (1994): 830-837
 66. Jehle, P. M. "Niereninsuffizienz und Folgeerkrankungen" 1. Auflage, Uni-Med, Bremen (2004)
 67. Johansson, A. G. et al. "Insulin-like growth factor I stimulates bone turnover in osteoporosis." *Lancet* 339.8809 (1992): 1619
 68. Juttner, S. et al. "Migration inhibitory factor induces killing of *Leishmania major* by macrophages: dependence on reactive nitrogen intermediates and endogenous TNF-alpha." *J Immunol* 161.5 (1998): 2383-2390
 69. Kaizu, Y. et al. "Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients." *Am J Kidney Dis* 31.1 (1998): 93-100

-
70. Kalantar-Zadeh, K. et al. "Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients." *Am J Clin Nutr* 80.2 (2004): 299-307
 71. Kalantar-Zadeh, K. et al. "Inflammation and nutrition in renal insufficiency." *Adv Ren Replace Ther* 10.3 (2003): 155-169
 72. Kameyoshi, Y. et al. "Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils." *J Exp Med* 176.2 (1992): 587-592
 73. Kato, A. et al. "Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients." *Kidney Int* 61.3 (2002): 1143-1152
 74. Kawai, T. et al. "Selective diapedesis of Th1 cells induced by endothelial cell RANTES." *J Immunol* 163.6 (1999): 3269-3278
 75. Kaysen, G. A. et al. "Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients." *Kidney Int* 48.2 (1995): 510-516
 76. Kaysen G. A. et al: "Inflammation and reduced albumin synthesis are associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients" *Kidney Int* 65.4 (2004): 1408-1415
 77. Kekow, J. et al. "Transforming growth factor-beta and suppression of humoral immune responses in HIV infection." *J Clin Invest* 87.3 (1991): 1010-1016
 78. Kierdorf, H. P. und Lonnemann, G. "Zytokine und chronische Nierenersatzverfahren." *Internist* 42 (2001): 86-91
 79. Kimmel, P. L. et al. "Immunologic function and survival in hemodialysis patients." *Kidney Int* 54.1 (1998): 236-244
 80. Kobashi, C. et al. "Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8." *Circ Res* 97.12 (2005): 1245-1252
 81. Kotler, D. P. "Cachexia." *Ann Intern Med* 133.8 (2000): 622-634

-
82. Kudo, S. et al. "Clearance and tissue distribution of recombinant human interleukin 1 beta in rats." *Cancer Res* 50.18 (1990): 5751-5755
 83. Kumagai, H. "Nutritional therapy for patients undergoing hemodialysis." *Contrib Nephrol* 155 (2007): 59-71
 84. Leng, S. et al. "Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study." *J Am Geriatr Soc* 50.7 (2002): 1268-1271
 85. Lin, S. H. et al. "Must metabolic acidosis be associated with malnutrition in haemodialysed patients?" *Nephrol Dial Transplant* 17.11 (2002): 2006-2010
 86. Loppnow, H. "Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen." *Internist* 42 (2001): 13-27
 87. Lowrie, E. G. et al. "Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison." *Am J Kidney Dis* 26.1 (1995): 220-228
 88. Matsui, K. et al. "Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells." *J Immunol* 159.1 (1997): 97-106
 89. May, R. C. et al. "Branched-chain amino acid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis." *Am J Physiol* 252.6 Pt 1 (1987): E712-E718
 90. McCarthy, D. O. "Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 have differential effects on food intake and gastric emptying in fasted rats." *Res Nurs Health* 23.3 (2000): 222-228
 91. Mehrotra, R. et al. "Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: clinical considerations." *Kidney Int Suppl* 88 (2003): S13-S25
 92. Miller-Graziano, C. L. et al. "Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TGF beta) production in posttrauma immunosuppression." *J Clin Immunol* 11.2 (1991): 95-102
 93. Minuto, F. et al. "Insulin-like growth factor-I in human malnutrition: relationship with some body

-
- composition and nutritional parameters." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 13.4 (1989): 392-396
94. Mitch, W. E. "Metabolic acidosis stimulates protein metabolism in uremia." *Miner Electrolyte Metab* 22.1-3 (1996): 62-65
95. Mitch, W. E. und Clark, A. S. "Muscle protein turnover in uremia." *Kidney Int Suppl* 16 (1983): S2-S8
96. Mohan, P. S. und Jaya Rao, K. S. "Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition." *Arch Dis Child* 54.1 (1979): 62-64
97. Mushnick, R. et al. "Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients." *Kidney Int Suppl* 87 (2003): S53-S56
98. Nathan, C. F. et al. "Alterations of macrophage functions by mediators from lymphocytes." *J Exp Med* 133.6 (1971): 1356-1376
99. Okada, M. et al. "IL-6/BSF-2 Functions As a Killer Helper Factor in the in Vitro Induction of Cytotoxic T Cells" *J Immunol* 141.5 (1988): 1543-1549
100. Okamura, H. et al. "Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells." *Nature* 378.6552 (1995): 88-91
101. Onodera, S. et al. "Macrophage migration inhibitory factor induces phagocytosis of foreign particles by macrophages in autocrine and paracrine fashion." *Immunology* 92.1 (1997): 131-137.
102. Ouchi, N. und Kihara, S. "Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin." *Circulation* 100.25 (1999): 2473-2476
103. Ouchi, N. et al. "Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages." *Circulation* 103.8 (2001): 1057-1063
104. Palladino, M. A. et al. "The transforming growth factor-betas. A new family of immunoregulatory molecules." *Ann N Y Acad Sci* 593 (1990): 181-187

-
105. Panichi, V. et al. "C reactive protein in patients with chronic renal diseases." *Ren Fail* 23.3-4 (2001): 551-562
106. Papagianni, A. et al. "Carotid atherosclerosis is associated with inflammation, malnutrition and intercellular adhesion molecule-1 in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis." *Nephrol Dial Transplant* 19.5 (2004): 1258-1263
107. Pattison, J. M. et al. "RANTES chemokine expression in transplant-associated accelerated atherosclerosis." *J Heart Lung Transplant* 15.12 (1996): 1194-1199
108. Pecoits-Filho, R., B. et al. "The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome - the heart of the matter." *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 11 (2002): 28-31
109. Peveri, P. et al. "A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes." *J Exp Med* 167.5 (1988): 1547-1559
110. Pickering, W. P. et al. "Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle." *Kidney Int* 61.4 (2002): 1286-1292
111. Piers, L. S. et al. "Indirect estimates of body composition are useful for groups but unreliable in individuals." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24.9 (2000): 1145-1152
112. Price, S. R. et al. "Acidosis and glucocorticoids concomitantly increase ubiquitin and proteasome subunit mRNAs in rat muscle." *Am J Physiol* 267.4 Pt 1 (1994): C955-C960
113. Reinhold, D. et al. "Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) inhibits DNA synthesis of PWM-stimulated PBMC via suppression of IL-2 and IL-6 production." *Cytokine* 6.4 (1994): 382-388
114. Ridker, P. M. et al. "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men." *N Engl J Med* 336.14 (1997): 973-979
115. Riella, M. C. "Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response?" *Kidney Int* 57.3 (2000): 1211-1232

-
116. Ross, R. "Atherosclerosis--an inflammatory disease." *N Engl J Med* 340.2 (1999): 115-126
117. Rossi, A. G. et al. "Human circulating eosinophils secrete macrophage migration inhibitory factor (MIF). Potential role in asthma." *J Clin Invest* 101.12 (1998): 2869-2874
118. Rot, A. "Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism." *Eur J Immunol* 23.1 (1993): 303-306
119. Rothenbacher, D. et al. "Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers." *Eur Heart J* 26.16 (2005): 1640-1646
120. Rothenbacher, D. et al. "Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26.1 (2006): 194-199
121. Scherer, P. E. et al. "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes." *J Biol Chem* 270.45 (1995): 26746-26749
122. Schindler R. et al. "Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo" *Clin Nephrol* 53.6 (2000): 452-459
123. Schindler, R. et al. "Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines." *J Am Soc Nephrol* 15.12 (2004): 3207-3214
124. Schwenk, A. et al. "Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment." *Am J Clin Nutr* 72.2 (2000): 496-501
125. Selberg, O. und Selberg, D. "Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis." *Eur J Appl Physiol* 86.6 (2002): 509-516
126. Smith, S. R. et al. "Growth hormone in adults with protein-calorie malnutrition." *J Clin Endocrinol Metab* 39.1 (1974): 53-62

-
- 127.Soliman, A. T. et al. "Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation." *Pediatr Res* 20.11 (1986): 1122-1130
- 128.Springer, T. A. "Traffic signal for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multi step paradigm." *Cell* 76.2 (1994): 301-314
- 129.Springer, T. A. "Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration." *Annu Rev Physiol* 57 (1995): 827-872
- 130.Stein, A. et al. "Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients." *Kidney Int* 52.4 (1997): 1089-1095
- 131.Stenvinkel, P. "Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure." *Blood Purif* 19.2 (2001): 143-151
- 132.Stenvinkel, P. "The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease." *Nephrol Dial Transplant* 16 Suppl 7 (2001): 36-40
- 133.Stenvinkel, P. und Alvestrand, A. "Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy." *Semin Dial* 15.5 (2002): 329-337
- 134.Stenvinkel, P. et al. "Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity." *Am J Kidney Dis* 39.2 (2002): 274-282
- 135.Stenvinkel, P. et al. "Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure." *Kidney Int* 55.5 (1999): 1899-1911
- 136.Stenvinkel, P. et al. "High serum hyaluronan indicates poor survival in renal replacement therapy." *Am J Kidney Dis* 34.6 (1999): 1083-1088
- 137.Stenvinkel, P. et al. "IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly." *Kidney Int* 67.4 (2005): 1216-1233

-
138. Stoll, S. et al. "Production of functional IL-18 by different subtypes of murine and human dendritic cells (DC): DC-derived IL-18 enhances IL-12-dependent Th1 development." *Eur J Immunol* 28.10 (1998): 3231-3239
139. Strle, K. et al. "Proinflammatory cytokine impairment of insulin-like growth factor I-induced protein synthesis in skeletal muscle myoblasts requires ceramide." *Endocrinology* 145.10 (2004): 4592-4602
140. Suffredini, A. F. et al. "New insights into the biology of the acute phase response." *J Clin Immunol* 19.4 (1999): 203-214
141. Swope, M. et al. "Direct link between cytokine activity and a catalytic site for macrophage migration inhibitory factor." *EMBO J* 17.13 (1998): 3534-3541
142. Swope, M. D. und Lolis, E. "Macrophage migration inhibitory factor: cytokine, hormone, or enzyme?" *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 139 (1999): 1-32
143. Taub, D. D. et al. "Chemokines and T lymphocyte activation: I. Beta chemokines costimulate human T lymphocyte activation in vitro." *J Immunol* 156.6 (1996): 2095-2103
144. Toso, S. et al. "Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis." *Nutrition* 16.2 (2000): 120-124
145. Tripepi, G. et al. "Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling." *J Am Soc Nephrol* 16 Suppl 1 (2005): S83-S88
146. Veillard, N. R. et al. "Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice." *Circ Res* 94.2 (2004): 253-261
147. Volpato, S. et al. "Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study." *Circulation* 103.7 (2001): 947-953
148. von Hundelshausen, P. et al. "RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on

-
- inflamed and atherosclerotic endothelium." *Circulation* 103.13 (2001): 1772-1777
149. Wahl, S. M. "The role of transforming growth factor-beta in inflammatory processes." *Immunol Res* 10.3-4 (1991): 249-254
150. Wahl, S. M. "Transforming growth factor beta: the good, the bad, and the ugly." *J Exp Med* 180.5 (1994): 1587-1590
151. Weber, C. et al. "Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24.11 (2004): 1997-2008
152. Weber, C. et al. "Specialized roles of the chemokine receptors CCR1 and CCR5 in the recruitment of monocytes and T(H)1-like/CD45RO(+) T cells." *Blood* 97.4 (2001): 1144-1146
153. Westergren-Thorsson, G. et al. "The synthesis of a family of structurally related proteoglycans in fibroblasts is differently regulated by TFG-beta." *Matrix* 11.3 (1991): 177-183
154. Weyrich, A. S. et al. "Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes." *J Clin Invest* 97.6 (1996): 1525-1534
155. Whitman, S. C. et al. "Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma." *Circ Res* 90.2 (2002): E34-E38
156. Wirth, R. und Miklis, P. "[Bioelectric impedance analysis in the diagnosis of malnutrition]." *Z Gerontol Geriatr* 38.5 (2005): 315-321
157. Yeun et al. "C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients" *Am J Kidney Dis* 35.3 (2000): 469-476
158. Yokota, T. et al. "Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages." *Blood* 96.5 (2000): 1723-1732
159. Yokoyama, T. et al. "Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes." *Circulation* 95.5 (1997): 1247-1252

160. Zernecke, A. et al. "Deficiency in CCR5 but not CCR1 protects against neointima formation in atherosclerosis-prone mice: involvement of IL-10." *Blood* 107.11 (2006): 4240-4243
161. Zimmermann, J. et al. "Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients." *Kidney Int* 55.2 (1999): 648-658
162. Zoccali, C. et al. "Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease." *Nephrol Dial Transplant* 19 Suppl 5 (2004): V67-V72
163. Zoccali, C. et al. "Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease." *J Am Soc Nephrol* 13.1 (2002): 134-141

7. Thesen

1. Chronische Niereninsuffizienz und Hämodialyseverfahren sind pro-inflammatorische Prozesse.
2. Hämodialysepatienten haben ein erhöhtes Inflammationsniveau.
3. Inflammation ist mit erhöhter Mortalität bei Hämodialysepatienten assoziiert.
4. Mangelernährte Dialysepatienten haben ein höheres Inflammationsniveau als Normalernährte.
5. Mangelernährte Dialysepatienten haben eine erhöhte Mortalität.
6. Zwischen Inflammationsmarkern wie IL-6 und Indikatoren für den Ernährungsstatus (Serumalbumin, Phasenwinkel) besteht ein inverser Zusammenhang.
7. Erniedrigte Ranteskonzentrationen sind mit erhöhter Mortalität bei Hämodialysepatienten assoziiert.
8. Mangelernährte Hämodialysepatienten haben einen höheren Adiponektinspiegel als Normalernährte.
9. Adiponektin ist kein Prädiktor für Mortalität bei Dialysepatienten.

Lebenslauf

Michael Alexander Rösch
Puschkinallee 23
06846 Dessau

Persönliche Informationen

- Familienstand: ledig
- Nationalität: deutsch
- Geb.-Datum: 10. Juni 1980
- Geburtsort: Dessau
- Konfession: römisch-katholisch
- Eltern: Dr. med. Rita Maria Rösch, Internistin / Nephrologin
Carl-Michael Rösch, Vorsitzender d. Landesverband der Freien Berufe,
Physiotherapeut

Ausbildung

- 1987 – 1991 Grundschole „Sophie Nagel“ in Dessau
- 1991 – 1999 Liboriusgymnasium Dessau, katholisches Gymnasium in Trägerschaft des Bistums Magdeburg
Abiturdurchschnitt 1,4
- 2000-2006 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
- Sept. 2002 Physikum (2,6)
- Aug. 2003 Erstes Staatsexamen (2,0)
- Sept. 03 – März 04 Studium der Medizin an der Universität Henri Poincaré in Nancy (Frankreich) im Rahmen des Erasmusaustauschprogramms
- Sept. 2005 Zweites Staatsexamen (2,0)
- Nov. 2006 Drittes Staatsexamen (2,0)

Praktisches Jahr

- Okt. 05 – Jan. 06 Universität von Genf, Chirurgische Abteilung am Hôpital de la Providence in Neuchâtel, Schweiz
- Febr. – März 06 Klinik für Innere Medizin, Abteilung Nephrologie und Neurologie bei Professor Davids am Universitätskrankenhaus Stellenbosch, Südafrika durch ein Stipendium des AAA Leipzig

Apr. – März 06 Universitätskrankenhaus der University of Alabama at Birmingham, USA in der Klinik für Rheumatologie bei Prof. W. Chatham und der Klinik für Kardiologie bei Prof. R. Robichaux durch ein Stipendium der Universität Leipzig
Mai – Sept. 06 Parkkrankenhaus Leipzig, Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik

Famulaturen / Praktika

Apr. 2003 Famulatur in der Klinik für Innere Medizin am Städtischen Klinikum Dessau
Juli/Aug. 2004 Famulatur bei Delia Herzog, M.D., Internistin in Marysville, OH (USA)
Aug 2004 Famulatur bei Walter H. Herzog, M.D. FACC
Kardiologe in Cincinnati, OH (USA)
Sept. 2004 Medizinischer Mitarbeiter im Camp Horizon von Howard B. Pride, MD in Pennsylvania (USA), Camp für Kinder mit genetischen Hautkrankheiten

Zivildienst

1999-2000 Zivildienst am Städtischen Klinikum Dessau

Beruflicher Werdegang

Seit Mai 2007 Assistenzarzt in der III. Medizinischen Klinik für Nephrologie, Rheumatologie und der Sektion Endokrinologie/Diabetologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Sprachkenntnisse

Deutsch, Englisch & Französisch fließend in Sprache und Schrift

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt und in dieser oder ähnlicher Form nicht anderweitig eingereicht habe.

Es wurden keine früheren Promotionsversuche unternommen.

Dessau, den 13.04.2008

Michael Alexander Rösch

Danksagung

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Jehle für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung sowie Beratung bei der Erstellung der Arbeit. Die vielen konstruktiven Überlegungen und Besprechungen bei der Planung der Studie sowie bei der Verfassung der Arbeit haben ein Gelingen überhaupt erst ermöglicht.

Stellvertretend für die Studienzentren Halle, Potsdam und Wittenberg danke ich Herrn Prof. Dr. Osten, Herrn PD Dr. Fröhling, Herrn PD Dr. Fiedler, Herrn Dr. Langer und Frau Dipl.-Med. Jentsch.

Der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Kolb am Deutschen Diabetes Forschungsinstitut in Düsseldorf danke ich für die Bestimmung der Zytokinaktivitäten. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. Herder und Frau Dr. Kehr.

Ich danke allen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, für die stetige Unterstützung und Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit danken.