

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



**Veränderungen der Lymphozyten-Subpopulationen
bei Peritonealdialyse-Patienten**

D i s s e r t a t i o n

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

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

von: Thomas Mendel
geb. am: 03. Dezember 1974

in: Halle (Saale)

Gutachter:

1. PD Dr. Deuber
2. Prof. Dr. Langner
3. Prof. Dr. Stein (Jena)

eingereicht am: 05.06.2001

verteidigt am: 19.03.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000003415

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003415>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Peritonealdialyse ist eine nicht mehr wegzudenkende Behandlungsform terminal niereninsuffizienter Patienten. Doch ist diese Therapie ein komplikationsbehafteter Funktionsersatz für das Organ Niere, der die physiologische Homöostase nur annähernd erreicht. Peritonitis und KAST-Entzündung stellen die „Achillesferse“ dieser Therapieform dar. Nach wie vor sind immunologische Alterationen im Zusammenhang mit Urämie, Dialysetherapie und Multimorbidität des Patienten wenig verstanden.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung lymphozytärer Subpopulationen von PD-Patienten und Darstellung von Korrelationen zwischen alteriertem Zellmuster und plausiblen Einflußfaktoren bzw. -indikatoren der individuellen Multimorbidität wie Alter, Geschlecht, Dialysedauer, chronische Entzündungen (speziell: chronische GN), Diabetes mellitus, Dialysatglukosekonzentration, Atopie, Peritonitis- und KAST-Infektionsinzidenz. Zum Vergleich zogen wir eine gesunde Population heran.

Mittels Doppelmarkerimmunfluoreszenz und Durchflußzytometrie identifizierten wir Lymphozyten, darunter B-Zellen (CD19⁺), T-Zellen (CD3⁺) mit den Subpopulationen: T-Helferzellen (CD3⁺CD4⁺), zytotoxische T-Zellen (CD3⁺CD8⁺) und NK-Zellen (CD3⁻CD16/56⁺). Desweiteren erfaßten wir anhand der Expression von HLA-DR sowie CD25 das Ausmaß der T-Zellaktivierung.

Der Vergleich zwischen PD-Patienten und Kontrolle ergab eine Lymphozytopenie in der PD-Gruppe resultierend aus verringerten B-, CD8⁺ T- und NK-Zellzahlen. Die %-Verteilung zeigte eine B-Zytopenie und einen erhöhten T-Zellanteil am Lymphozytenpool, wobei die CD4⁺ T-Zellfraktion erhöht und die CD8⁺ T-Zellen verringert war, sowie eine gesteigerte T-Zellaktivierung.

Die Gegenüberstellung von Gesunden und PD-Patienten mit einer mittleren PD-Dauer von 6,4 (PD-I) bzw. 47,8 (PD-II) Monaten ergab sowohl im absoluten Zellmuster als auch in der relativen Zellverteilung vielfältige, signifikante Alterationen abhängig von der Dialysetherapie und ihrer Dauer.

Die Betrachtung der Werte von 8 Patienten während PD und folgender HD verdeutlichte eine absolute Lymphozytopenie basierend auf B- und NK-Zellzahlverminderung während der Hämodialysephase. Keine Alterationen ergab die Auswertung bezüglich möglichen immunmodulatorischen Einflußfaktoren wie Diabetes mellitus, Dialysatglukosekonzentration, chronischen Entzündungen, Atopie, Peritonitis- und KAST-Infektinzidenz.

Die Tatsache, daß sich gravierende Zellmusteränderungen bei PD-Patienten sowohl im Therapieverlauf als auch nach Switch zur HD abzeichneten, legt die Vermutung nahe, daß die immunologischen Alterationen in der Therapieform an sich begründet sind, wobei aber die Dialysatglukosekonzentration keine Rolle zu spielen scheint. Einflußvariablen wie chronische Entzündungen, Diabetes mellitus, Atopie, Geschlecht und Alter treten in den Hintergrund. Auch scheint ein verändertes Lymphozytenmuster nicht Ursache erhöhter Peritonitis- und KAST-Infekthäufigkeit zu sein.

Mendel, Thomas: Lymphozytensubpopulationen bei Peritonealdialyse-Patienten
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2000

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	1
2.	Zielstellung	3
3.	Einleitung	4
4.	Das Immunsystem	6
4.1.	Erworbene und angeborene Immunität	6
4.2.	Zellen des Immunsystems und ihre Genese	6
4.2.1.	Entwicklung der Immunzellen	6
4.2.2.	Eigenschaften reifer Lymphozyten	7
4.3.	Immunsituation bei terminaler Niereninsuffizienz	8
5.	Untersuchungsmethode	9
5.1.	Grundlagen der Durchflußzytometrie	9
5.2.	Herstellung monoklonaler Antikörper	10
5.3.	Doppelmarkerimmunfluoreszenz	10
5.4.	Praktische Durchführung	11
5.5.	Erläuterung der untersuchten Oberflächenantigene	12
6.	Probanden und Methoden	14
6.1.	Probandenanalyse	14
6.2.	Einteilung der Patientenpopulation nach untersuchten Einflußgrößen	15
6.2.1.	Erläuterung der gebildeten Gruppen	16
6.2.1.1.	Gegenüberstellungen von PD-Patienten und gesunder Population	16
6.2.1.2.	Gegenüberstellungen innerhalb der PD-Population	18
6.3.	Materialgewinnung	23
6.3.1.	Blutparameter	23
6.3.2.	Retrospektive Datenanalyse	23
7.	Statistische Auswertung	25
7.1.	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)	25
7.2.	t-Tests	25
7.3.	Chi-Quadrat-Test	25

8.	Ergebnisse	26
8.1.	Leukozytenwerte während der Peritonealdialyse	26
8.2.	Lymphozytensubpopulationen bei PD-Patienten und Gesunden	27
8.2.1.	Gesamtvergleich	27
8.2.2.	Altersabhängigkeit	29
8.2.3.	Geschlechtsabhängigkeit	34
8.2.4.	Lymphozytenalterationen zwischen Patienten mit kurzer PD-Phase, langer PD-Phase und der gesunden Population	36
8.3.	Einflußfaktoren auf Lymphozytensubpopulationen bei PD-Patienten	39
8.3.1.	Chronische Glomerulonephritis	39
8.3.2.	Diabetes mellitus	40
8.3.3.	Glukose-Konzentration im Dialysat	43
8.3.4.	Chronisch-entzündliche Erkrankungen	44
8.3.5.	Atopische Disposition	46
8.3.6.	Peritonitishäufigkeit	48
8.3.7.	Häufigkeit von KAST-Infektionen	49
8.3.8.	Lymphozytenalterationen bei durchlaufener PD-Therapie und nachfolgender Hämodialyse	50
8.4.	Prüfung auf Abhängigkeit von Peritonitis bzw. KAST- Infektion und untersuchten Einflußvariablen	53
9.	Diskussion	55
9.1.	Diagnostischer und therapeutischer Nutzen der Untersuchungen für den PD-Patienten	55
9.2.	Bedeutung der untersuchten Einflußvariablen für die PD-Therapie	55
10.	Zusammenfassung	65
11.	Literaturverzeichnis	68
12.	Thesen	77

1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	-	Abbildung
Ak	-	Antikörper
Aqua dest	-	destilliertes Wasser
BSR	-	Blutsenkungsreaktion
CAPD	-	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CCPD	-	continuous cycling peritoneal dialysis
CD	-	cluster of differentiation
CE	-	chronische Entzündung
CMV	-	Cytomegalievirus
CRP	-	C-reaktives Protein
DM	-	Diabetes mellitus
EDTA	-	ethylene diamine tetraacetic acid
FACS	-	Fluorescent activated cell sorber
Fc	-	Fragment crystallizable
FITC	-	Fluoreszinoisothiozyanat
FSC	-	forward light scatter
g	-	Gramm
xg	-	Gravitationsbeschleunigung
GN	-	Glomerulonephritis
Gpt/l	-	Gigapartikel pro Liter
HD	-	Hämodialyse
HIV	-	Human Immunodeficiency Virus
HLA	-	Human leucocyte antigen
IDDM	-	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
Ig	-	Immunglobulin
IL	-	Interleukin
IFN	-	Interferon
IPD	-	Intermittent Peritoneal Dialysis
KAST	-	Katheteraustrittsstelle
Kda	-	Kilodalton
KE	-	Katheteraustrittsstellenentzündung
LDL	-	Low-Density Lipoproteine
LGL	-	Large Granular Lymphocyte
Max	-	Maximum

Med	-	Median
MHC	-	Major histocompatibility Complex
ml	-	Milliliter
MW	-	Mittelwert
µl	-	Mikroliter
NCAM	-	Neural Cellular Adhesion Molekule
NI	-	Niereninsuffizienz
nm	-	Nanometer
NK-Zellen	-	Natürliche Killerzellen
p	-	Wahrscheinlichkeit
PBS	-	Puffer Based Solution
PD	-	Peritonealdialyse
PE	-	Phycoerythrin
SD	-	Standardabweichung
SSC	-	Side Scatter
Tab.	-	Tabelle
TCR	-	T-Zell-Antigenrezeptor
TH1	-	T-Helferzelle Typ 1

2. Zielstellung

Die Peritonealdialyse ist eine heute nicht mehr wegzudenkende Behandlungsform terminal niereninsuffizienter Patienten. Sie weist gegenüber alternativen Therapiemöglichkeiten wie z.B. der Hämodialyse in einigen Bereichen deutliche Vorteile auf. Als wesentliche Errungenschaft ist hier die Liberation des Betroffenen von Klinik und Maschine zu nennen. Doch es muß auch betont werden, daß die Dialysetherapie einen nur unzureichenden Funktionsersatz für die Niere darstellt. Die angestrebte physiologische Homöostase wird nur annähernd erreicht, und das Wissen über physiologische und pathologische Mechanismen ist noch unvollständig.

Die Häufung von Bauchfellentzündungen und Katheterausstrittsstellen-Infektionen bei PD-Patienten gilt als "Achillesferse" der Dialyse via Peritoneum. Sie stellen die häufigsten Komplikationen dieser Therapieform dar [5,58,83]. Ein Teil der Forschung konzentriert sich hierbei auf die Untersuchung immunologischer Zusammenhänge. So wurden unter anderem Kenntnisse gewonnen, die den Einfluß des Dialysates auf die lokale peritoneale Abwehrsituation bestätigen [9,13,29,60,61]. Deutlich weniger Arbeiten beschäftigten sich bisher mit den Pathomechanismen der Bauchfelldialyse und deren Auswirkungen auf immunologische Mechanismen im peripheren Blut [60,61]. Bei den bisher vorliegenden Arbeiten zu dieser Problematik wurde jedoch oft nur ein möglicher Einflußfaktor bezüglich immunologischer Alterationen bei Peritonealdialyse-Patienten betrachtet, obwohl die häufig bestehende Multimorbidität terminal niereninsuffizienter Patienten eine multifaktorielle Ursache nahelegt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob bei Peritonealdialyse-Patienten Besonderheiten in der Verteilungsstruktur von Lymphozytensubklassen im peripheren Blut bestehen. Außerdem wurde nach möglichen Ursachen für solche Veränderungen gesucht. So wurden in diesem Zusammenhang häufig auftretende Erkrankungen mit bekannter oder vermuteter immunmodulatorischer Potenz (chronische Glomerulonephritis, Diabetes mellitus, Atopie, chronisch-entzündliche Erkrankungen) und mit der PD-Therapie assoziierte Faktoren (Therapiedauer, Dialysatglukosekonzentration) auf ihren Einfluß auf das periphere Lymphozytenmuster untersucht.

Im Schrifttum fand sich keine andere Studie, in der ein und dasselbe Patientengut auf mehrere plausibel erscheinende Ursachen der allgemein anerkannten Immundefizienz von Peritonealdialyse-Patienten untersucht wurde. Die Identifizierung solcher Einflußfaktoren könnte ein Screening der Patienten auf ihre Eignung für diese Form der Nierenersatztherapie ermöglichen und so die Inzidenz von Peritonitiden und Kath-Infekten verringern.

3. Einleitung

Ziel der Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist es, das Leben zu verlängern, nicht, dem Betroffenen das Leben lang werden zu lassen [39].

Die Therapie der terminalen Niereninsuffizienz basiert gemäß den heutigen Möglichkeiten auf zwei Behandlungsvarianten. Zum einen kann die fehlende oder unzureichende Funktion der Nieren durch die Transplantation eines allogenen Spenderorgans kompensiert werden. Zum anderen wird durch eine Nierenersatztherapie (Dialyse) die Aufgabe des erkrankten Organs ersetzt. Bei der Dialyse werden gelöste Stoffe in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße und elektrischen Ladung mit Hilfe einer semi-permeablen Membran getrennt. Unter Ausnutzung dieser physikalischen Phänomene können harnpflichtige Substanzen, andere Stoffwechselprodukte und Wasser aus dem Organismus eliminiert werden. Auf diese Weise läßt sich ein annähernd der normalen Homöostase entsprechender Zustand erreichen.

Bei der Nierenersatztherapie stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung. Eine Möglichkeit der Entfernung harnpflichtiger Substanzen aus dem Körper beruht auf dem Prinzip der intrakorporalen Blutreinigung (Peritonealdialyse), die andere basiert auf der extrakorporalen Beseitigung der toxischen Stoffe (Hämodialyse). Entsprechend der unterschiedlichen Methodik beider Prinzipien sind diese Therapieformen mit verschiedenen Vor- und Nachteilen behaftet. Gegenwärtig spielt die Dialyse bei terminal niereninsuffizienten Patienten eine bedeutende Rolle. Da der Bedarf an Spenderorganen die vorhandenen Mengen bei weitem übersteigt (1989 betrug die durchschnittliche Wartezeit für die erste Transplantation einer Leichenniere in den USA 500 Tage [39]), muß sich der größte Teil der Patienten vor Erhalt einer Ersatzniere der Dialyse unterziehen.

Bei der Peritonealdialyse dient das das Cavum peritonei auskleidende Epithel als oben genannte semi-permeable Membran. Die physiologische Aufgabe des Bauchfells liegt neben der Befestigung der Eingeweide unter anderem in der Resorption, Sekretion und immunologischen Abwehr. Diese Eigenschaften ermöglichen einen Stoffaustausch im Sinne einer Dialyse. Um ein Dialysat in die Bauchhöhle applizieren zu können, wird dem niereninsuffizienten Patienten ein Katheter in der subumbilikalen Region chirurgisch eingepflanzt [82]. Durch den wiederholten Austausch der Dialyseflüssigkeit kann ein Konzentrationsgefälle aufrechterhalten werden, wodurch ein ausreichendes Diffusionsmilieu zustande kommt. Mit Hilfe von D-Glukose, die in unterschiedlicher Konzentration dem Dialysat hinzugefügt wird, entsteht ein osmotischer Gradient, unter dem Natrium und Wasser das Peritonealepithel passieren. In den letzten Jahren wird zunehmend auch Glycin bzw. Glycerin zur Erzeugung einer hohen Osmolarität des Dialysates an Stelle der D-Glukose eingesetzt. Je nach Konstitution und Com-

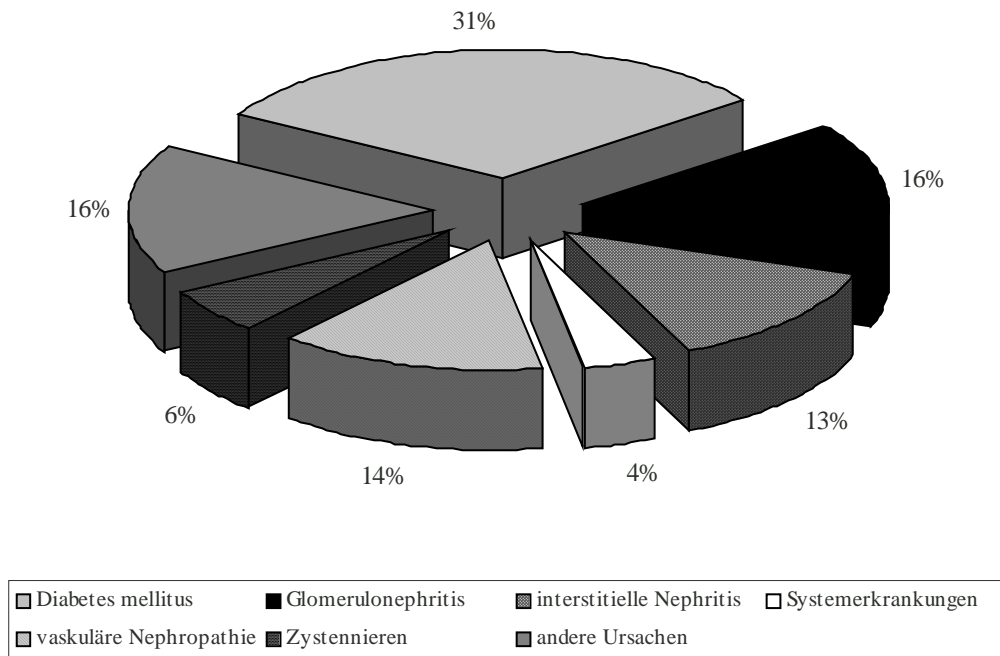
pliance des zu behandelnden Patienten sowie den individuellen Eigenschaften des Peritoneums werden im klinischen Alltag Abwandlungen des Prinzips der intrakorporalen Blutwäsche angewandt:

- CAPD - kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
- CCPD - kontinuierliche Peritonealdialyse mittels Cyclers
- IPD - intermittierende Peritonealdialyse mittels Cyclers

In den vergangenen zwei Jahrzehnten vollzog sich ein Wandel in bezug auf die Grunderkrankungen der terminalen Niereninsuffizienz. Klassische Erkrankungen wie z.B. Glomerulonephritis oder Pyelonephritis gingen zahlenmäßig zurück, und in den Vordergrund rückten sogenannte Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus und Hochdruckerkrankungen [59]. Nachfolgendes Schema verdeutlicht das derzeitige Verteilungsmuster der der Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Erkrankungen.

Abbildung 1

Verteilung der für die terminale Niereninsuffizienz ursächlichen Grunderkrankungen, modifiziert nach [59]



4. Das Immunsystem

4.1. Erworbene und angeborene Immunität

Der Begriff Immunität stammt aus dem lateinischen „immunis“ und bedeutet „frei sein“. Grundsätzlich wird zwischen angeborener und erworbener Immunantwort unterschieden. Während die angeborene Antwort nur eine unspezifische Reaktion entsprechender Anteile des Immunsystems (Komplementfaktoren, phagozytierende Zellen) darstellt, so verbirgt sich hinter der erworbenen Immunantwort die Fähigkeit zu einer spezifischen Reaktion auf ein bestimmtes Pathogen. Jedoch gilt für beide Abwehrsysteme grundlegend, daß das Fremdmaterial auch als „fremd“ erkannt wird [74].

4.2. Zellen des Immunsystems und ihre Genese

4.2.1. Entwicklung der Immunzellen

Ursprung aller Zellen des Immunsystems sind die pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen. Diese können sich in myeloische oder in lymphatische Vorläuferzellen differenzieren, welche als Beginn der Differenzierung in zwei verschiedene Hauptlinien angesehen werden [74].

Aus der myeloischen Vorläuferzelle entsteht neben Megakaryozyten, die wiederum Grundlage der Thrombozytogenese sind, die Gruppe der Granulozyten. Dort wird später zwischen eosinophilen, neutrophilen und basophilen Zellen unterschieden. Die sogenannte Mastzelle ähnelt dem basophilen Granulozyten in vielen Eigenschaften, ist jedoch nur im Gewebe und nicht im Kreislauf zu finden. Ihr Verwandtschaftsgrad zum Basophilen ist noch nicht vollständig geklärt. Die monozytäre Entwicklungsreihe nimmt ihren Ursprung ebenfalls in der myeloischen Vorläuferzelle. Aus ihr gehen Makrophagensubklassen hervor, welche später in verschiedenen Organen anzutreffen sind, z.B. als Alveolarmakrophagen der Lunge oder als Kupffer-Sternzellen in der Leber. Polymorphkernige Granulozyten und monozytäre Zellen werden funktionell in der Gruppe der Phagozyten zusammengefaßt [74].

Aus der lymphatischen Stammzelle entstehen zwei Hauptgruppen, die sich in Funktion und Antigenexpression unterscheiden – T- und B-Zellen. Die Entwicklung zum T-Lymphozyten nimmt unter Einwirkung von IL-12-stimuliertem Makrophagen im Thymus ihren Lauf. Hier erfolgt erstens die Prüfung, ob sie in der Lage sind, die MHC-Moleküle anderer Thymuszellen als eigen zu erkennen und zweitens die Differenzierung in T-Helferzellen oder zytotoxische T-Lymphozyten. Durch die unzählige Kombination von Gensegmenten beim Rearrangement erhält jede T-Zelle ihre eigene Antigen-spezifität. Die B-Zellentwicklung vollzieht sich bei Säugetieren in der fetalen Leber und im reifen Kno-

chenmark. Unter dem Einfluß von Stromazellen, Oberflächenproteinen und IL-7 differenzieren sich die Stammzellen zu Pro-B-Zellen, die ebenfalls durch Genrearrangement über das Stadium der Prä-B-Zellen antigenspezifische Rezeptoren (Immunglobuline) produzieren. Die letzte Entwicklungsstufe der B-lymphozytären Linie ist die Plasmazelle, welche zur Sekretion von Immunglobulinen befähigt ist [74]. Als dritte Lymphozytengruppe gilt die der „natürlichen Killerzellen“ (NK-Zellen). Im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen tragen diese jedoch keine Antigenrezeptoren. Morphologisch entsprechen sie den großen granulierten Lymphozyten (LGL).

4.2.2. Eigenschaften reifer Lymphozyten

Der Anteil der B-Zellen im peripheren Blut entspricht ca. 5 - 15%. Sie zeichnen sich durch die Anwesenheit von Oberflächenimmunglobulinen aus, die von ihnen selbst synthetisiert werden und als spezifische Antigenrezeptoren fungieren. Unter dem Einfluß von Interleukinen kommt es zur Differenzierung des B-Lymphozyten in die Plasmazelle, welche die im Blut zu findenden Antikörper produziert. Diese binden komplette Antigene wie Proteine, in der Blutbahn befindliche Viren und Bakterien. B-Zellen fungieren außerdem als antigenpräsentierende Zellen, welche die prozessierten Peptidfragmente auf MHC-Molekülen dann T-Lymphozyten präsentieren. Der hauptsächlich genutzte Marker zur Identifikation von B-Zellen ist CD19 [74]. Außerdem lassen sich auf ihnen Oberflächenmarker wie CD 20, CD21, CD22, CD37, CD45 und HLA-DR nachweisen [85].

Ca. 80% der im Blut zirkulierenden Lymphozyten sind T-Zellen. Der definitive T-Stammzellmarker ist der T-Zellrezeptor (TCR), wobei hier zwischen zwei Heterodimeren unterschieden wird. TCR-1 besteht aus zwei Polypeptiden γ und δ , TCR-2 aus den Peptidketten α und β . Beide Rezeptoren sind mit dem CD3-Komplex assoziiert, einem Protein, bestehend aus fünf Polypeptiden. Zusammen bilden sie den T-Zell-Rezeptorkomplex (TCR-CD3-Komplex). Ca. 85 – 95% der im Blut vorhandenen T-Zellen exprimieren TCR-2. Hier lassen sich zwei Subklassen unterscheiden. Die einen werden als Helferzellen bezeichnet und sind mit dem Zellmarker CD4 ausgestattet. Ihre Fähigkeit liegt in der Erzeugung von Immunantworten durch Freisetzung von Interleukinen, die den Aktivitätszustand anderer Immunzellen beeinflussen [74]. Ihre Antigenerkennung erfolgt über den major histocompatibility complex (MHC) Klasse II der antigenpräsentierenden Zelle in einem Abstand von weniger als 1 nm, was der Distanz einer Wasserstoffbrückenbindung entspricht [89]. Die andere TCR-2-besetzte T-Zellsubklasse exprimiert das Membranmolekül CD8. Diese Zellen werden als zytotoxische T-Zellen bezeichnet. Den CD8⁺ T-Zellen gelingt die Antigenerkennung in Verbindung mit dem MHC-I Protein, welches von allen kernhaltigen Zellen exprimiert wird. Der kleinere Teil der im Blut zirkulierenden T-Lymphozyten mit dem T-Zell-Antigenrezeptor-1 weist grundsätzlich weder einen CD4- noch einen CD8-Besatz auf der Membranoberfläche auf, obwohl einige wenige CD8-positiv sein können [74].

NK-Zellen machen bis zu 15% der im Blut zirkulierenden Lymphozyten aus. Sie weisen weder einen TCR- noch einen Immunglobulinbesatz auf, besitzen also keinen antigenerkennenden Rezeptor. Die meisten der von ihnen exprimierten Antigene lassen sich auch auf T-Zellen oder Zellen der Myelomonocytenreihe nachweisen. Zur Identifikation werden meist Antikörper gegen die Proteine CD16 und CD56 verwendet. CD16 entspricht dem Rezeptor für die Fc-Domäne des IgG Typ3. CD56 ist u.a. beteiligt an Zelladhäsion- und Differenzierungsvorgängen während der Embryogenese. NK-Zellen sind in der Lage sowohl virusinfizierte als auch IgG- besetzte Zielzellen und Tumorzellen abzutöten.

4.3. Immunsituation bei terminaler Niereninsuffizienz

Der völlige Verlust der renalen Funktion bedeutet für den betroffenen Organismus trotz modernster effektiver Verfahren eine Existenz in permanentem urämischem Zustand. In Verbindung mit allen die physiologische Homöostase beeinträchtigenden Cofaktoren, die die terminale Niereninsuffizienz neben der Urämie mit sich bringt, ist die langfristige Schädigung sämtlicher Organsysteme vorprogrammiert [53]. So zeigt auch das Immunsystem nebeneinander konträre Zeichen von Aktivierung und Immundefizienz bzw. –suppression [14,23,26]. Dieser Zustand wurde von Descamps-Latscha treffend als „Das Paradoxon des Immunsystems in Urämie“ beschrieben [25]. So prädisponiert eine Niereninsuffizienz letztendlich zu einem erhöhten Infektionsrisiko [53]. Besonders deutlich konnten diese Alterationen an einer veränderten Immunantwort urämischer T-Zellen [77] gemacht werden. Frühe Beweise für ein beeinträchtigtes Abwehrsystem urämischer Patienten rührten von der Beobachtung her, daß allogene Hauttransplantate besser toleriert wurden [20,81] und allogene Transplantatnieren länger arbeiteten als andere transplantierte Organe in nichturämischen Patienten [47]. Verantwortlich gemacht dafür werden heute u.a. zirkulierende inhibitorische Substanzen (z.B.: Guanidinderivate), Granulozyten-inhibierende Proteine, die Ähnlichkeiten mit leichten Ketten von Immunglobulinen aufweisen [18,36], nichtdialysierbare Urämietoxine und low-density-Lipoproteine (LDL). Außerdem gelten Monozyten und deren beeinträchtigte Funktion als Ursache einer inhibierten T-Zellproliferation. Letztlich kann aber auch eine Eisenüberladung zu einer T-Zell-Defizienz führen. Im Vergleich zum gesunden Organismus können auf der Zelloberfläche peripherer T-Lymphozyten größere Mengen des IL-2 Rezeptors (CD25) im Blut dialysierter aber auch nicht dialysierter urämischer Patienten gefunden werden. Diese gesteigerte Rezeptorexpression zusammen mit dem ausbleibenden Nachweis einer IL-2-Aktivität in T-Zellkulturen terminal niereninsuffizienter Patienten lassen vermuten, daß ein erhöhter IL 2-Verlust z.B. durch Adsorption die Fähigkeit zu einer normalen Antigenantwort verringert. Die schwache Antikörperantwort der Patienten kann zum einen aus einer gestörten mediatorvermittelten Interaktion zwischen T- und B-Zellen resultieren (z.B.: IL-4 und IL-6). Zum anderen ist eine zugrundeliegende direkte intrinsische Funktionsbeeinträchtigung der B-Lymphozyten durch die Urämie denkbar [39].

5. Untersuchungsmethode

5.1. Grundlagen der Durchflußzytometrie

Das Durchflußzytometer besteht aus dem System zur Probeneingabe, dem optischen System mit Lichtquelle und Detektorsystem sowie einer Datenverarbeitungseinheit. Die Grundlage des Funktionsprinzips beruht auf der simultanen Messung von Fluoreszenz- und Streulichteigenschaften von mit Fluoreszenzfarbstoffen versetzten Zellsuspensionen. Voraussetzung hierfür ist eine breite Palette von kommerziell erhältlichen Antikörpern. Das Arbeitsprinzip ist vergleichbar mit dem eines Fluoreszenzmikroskopes. Während jedoch mit diesem die Bestimmung von Größe und Granularität der Zelle über die Lichtstreuung (in der Dunkelfeldbetriebsart) und die Untersuchung von Zelleigenschaften durch Assoziation von Fluoreszenzfarbstoffen (in der Fluoreszenzbetriebsart) nur nacheinander möglich ist, werden diese Arbeitsschritte im Durchflußzytometer simultan ausgeführt.

Die mit spezifischen Fluoreszenzfarbstoffen versetzte Zellsuspension wird aus dem Proberöhrchen über eine Stahlkapillare durch Überdruck in die Meßküvette eingeführt. Durch die umgebende Trägerflüssigkeit werden die Zellen beschleunigt und zum Analysepunkt transportiert. Dieses Prinzip wird als hydrodynamische Fokussierung bezeichnet. Die folgende Messung der Lichtstreuung wird ermöglicht durch die Richtungsänderung des anregenden Lichtes, verursacht durch Zellgröße, Struktur der Zellmembran und intrazelluläre Bestandteile. Als Lichtquelle dient ein luftgekühlter Argon-Ionenlaser ($\lambda=488\text{nm}$). Hierbei unterscheidet das Gerät zwischen:

1. Vorwärtsstreulicht (engl. forward light scatter, FSC) entlang der Richtung des einfallenden Lichtes, welches ein Maß für die Größe der zu untersuchenden Zelle darstellt.
2. Seitwärtsstreulicht (engl. side scatter, SSC), welches sich in rechtwinkliger Abweichung ausbreitet und Aussagen über die intrazelluläre Granularität erlaubt.

Die zeitlich parallel ablaufende Messung der Fluoreszenz beruht auf der Absorption von Lichtenergie über einen für fluoreszierende Verbindungen charakteristischen Wellenlängenbereich durch das Anheben von Elektronen auf ein höheres Energieniveau und der darauf folgenden Photonemission durch das Zurückfallen auf das energetische Grundniveau. Die Fluoreszenzen der mit 2 Antikörpern (mit unterschiedlichem Fluoreszenzfarbstoff) markierten Zelle können im Seitwärtsstreulicht erfaßt werden. Das Problem der Autofluoreszenz der Zellsuspension wird mit Hilfe der Messung einer „negativen Kontrolle“ (mit Kontrollantikörpern versetzte ungefärbte Probe) gelöst. Mit Hilfe der Mehrfarbenfluoreszenzanalyse ist eine Korrelation mehrerer Zelleigenschaften möglich.

Die Signalverarbeitung erfolgt durch Messung und Quantifizierung der Lichtsignale. Diese digitalisierten Werte werden durch den Computer korreliert und quantitativ ausgewertet. Das Prinzip der 5-Parameter-LIST-MODE Datenaufnahme beruht auf der Möglichkeit, 5 Parameter (2 Lichtstreuungen, 3 Fluoreszenzen) zu speichern und sie nach der Messung beliebig zu korrelieren.

5.2. Herstellung monoklonaler Antikörper

Die Methode der Lymphozytenfusion bietet die Möglichkeit der Herstellung monoklonaler Antikörper. Hierbei wird eine Maus mit einem Antigen immunisiert und dann B-Zellen aus der Milz gewonnen. Der zweite Schritt besteht in der Fusion dieser Zellen mit einer murinen Myelomzelle. Die Hybridzelle vereint wichtige Eigenschaften der fusionierten Zellen in sich. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung stammt von der Milzzelle. Starkes Wachstum ist das von der Myelomzelle eingebrachte Merkmal. Dadurch entstehen folgende Vorteile: Produktion spezifischer Antikörper von unbegrenztem Vorrat und mögliche Ak-Manipulation durch Mutation der Hybridzelle [57].

5.3. Doppelmarkerimmunfluoreszenz

Bei der analytischen Untersuchung von Lymphozytensubpopulationen durch Doppelmarkerimmunfluoreszenz wird die Verschlüsselung von Funktionsmerkmalen der Zelle durch Antigene auf der Zelloberfläche ausgenutzt, um diese zu charakterisieren. Dabei werden z.B. die verschiedenen T-Zelluntergruppen durch das die T-Zelle definierende Protein CD3 und ein weiteres, die jeweilige Subpopulation kennzeichnendes Protein, z.B. CD8 bei zytotoxischen T-Zellen, beschrieben. Das Verfahren beruht auf der Markierung der beiden unterschiedlichen Oberflächenproteine mit jeweils für ein Antigen spezifischen monoklonalen Antikörpern. Diese beiden verschiedenen Immunglobulin-Klone sind mit unterschiedlichen fluoreszierenden Farbstoffen versehen. Jede dieser Substanzen kann nach Anregung durch Licht bestimmter Wellenlängen ihrerseits wiederum Licht einer für sie charakteristischen Wellenlänge emittieren. Die unterschiedlichen Fluoreszenzen sollten neben einem ähnlichen oder besser identischen Absorptionsspektrum deutlich in ihrer Wellenlänge voneinander unterscheidbare Emissionsmaxima aufweisen, um von verschiedenen Detektoren gemessen werden zu können. Auf diese Weise können für jede zu untersuchende Zelle zwei Antikörperklone mit bestimmten Farbstoffkombinationen zusammengestellt werden. Bei der Untersuchung der uns interessierenden Oberflächenmarker wurde eine Kombination der Fluoreszenzfarbstoffe Fluoresceinisothiozyanat (FITC) und Phycoerythrin B (PE) verwendet. Das Fluorochrom FITC wird bei einer Wellenlänge von 489 nm angeregt und bei 515 nm liegt sein Emissionsmaximum. Die optimale Anregungswellenlängen für PE entsprechen 545 und 565 nm. Das Emissionsmaximum befindet sich bei 570 nm [37].

5.4. Praktische Durchführung

Zur Untersuchung der Oberflächenantigene wurde ein Testkit bestimmter Kombinationen monoklonaler Antikörper der Firma Becton-Dickinson verwendet (Simultest™ IMK Plus). Tabelle 1 gibt einen Überblick über das benutzte Antikörper-Panel und deren Antigenspezifität. Die durchflußzytometrischen Messungen wurden mit dem Gerät FACScan™ der Firma Becton-Dickinson durchgeführt. Zur Herstellung der für die Analyse verwandten Probe wurden folgende Schritte durchlaufen. In jedes Untersuchungsrohrchen wurden 5µl der betreffenden Antikörperkombinationen appliziert. Anschließend wurde jedem Röhrchen 100µl der zu untersuchenden Blutprobe hinzugefügt. Nach gutem Durchmischen wurde das Material dann für 15 Minuten lichtgeschützt bei Raumtemperatur aufbewahrt. In diesem Zeitraum erfolgt die Bindung der spezifischen Immunglobuline an das entsprechende Zelloberflächenantigen. Nachfolgend wurde der Inhalt jedes Röhrchens mit 2ml FACS-Lyse-Lösung (1:10 mit Aqua dest verdünnt) versetzt und wiederum gut gemischt. Es schloß sich eine weitere Lagerungszeit von 10 Minuten in einem abgedunkelten Raum bei Zimmertemperatur an. In diesem Zeitraum sollte die vollständige Erythrozytenlyse stattgefunden haben. Zusätzlich wurde durch den Paraform-Aldehyd-Anteil der Lyse-Lösung eine Fixierung der Antikörper-Antigen-Bindung bewirkt. Danach wurden die Proben ca. 5-7 Minuten bei 250xg ohne Bremse zentrifugiert. Der erhaltene Überstand wurde abgossen. Als nächster Schritt folgte nach Zugabe von 2ml PBS (pH=7,2) eine weitere Zentrifugation (bei 250xg ohne Bremse) mit Verwerfen des Überstandes. Dieser Schritt wurde noch einmal wiederholt. Bis zur Analyse wurde das Material mit 0,5ml PBS versetzt dunkel aufbewahrt.

Die praktische Durchführung wurde von den Mitarbeitern des Institutes für medizinische Immunologie der Martin-Luther-Universität bewerkstelligt. Sämtliche Antikörper-Varianten wurden von der Firma Becton-Dickinson bezogen.

Tabelle 1

Monoklonales Antikörper-Panel für die phänotypische Analyse

CD	Fluoreszenz	Antigen-Spezifität
CD3	FITC	T3-Antigen
CD4	FITC	T4-Antigen
CD8	PE	T8-Antigen
CD16	PE	Fcγ-Rezeptor III
CD19	PE	Pan-B-Zell-Molekül
CD25	PE	IL-2 Rezeptor
CD56	PE	NCAM
-	PE	HLA-DR

5.5. Erläuterung der untersuchten Oberflächenantigene

Für Zelloberflächenmarker (engl. cluster of differentiation, CD) wurde das CD-System entwickelt, eine Nomenklatur, welche die Marker in fortlaufender Reihenfolge numeriert. Ihre Identifikation erfolgt durch monoklonale Antikörper, die spezifisch einen bestimmten Oberflächenmarker binden. Die Antigene können in 3 große Gruppen eingeteilt werden. Nach der jeweiligen Molekülcharakteristik werden Stammzell-, Reifungs- und Aktivierungsmarker unterschieden [74].

CD3

Dieses Oberflächenantigen ist ein charakteristischer Stammzellmarker für die T-Lymphozytenpopulation und besteht aus 5 Polypeptiden (γ , δ , ϵ , ζ , η). Es ist mit dem T-Zellrezeptor (TCR) assoziiert, welcher sich aus einer α - und einer β - (TCR-2) bzw. einer γ - und einer δ -Peptidkette (TCR-1) zusammensetzt und bildet mit ihm den T-Zellrezeptorkomplex (TCR-CD3-Komplex). Seine Funktion besteht in der Signalübertragung in das Zellinnere über eine Tyrosinkinase [74,85].

CD4

Dieses 59 KDa große Glykoprotein ist auf der Zellmembran von T-Helferzellen identifizierbar und ist mit der α -Glykoproteinkette des aus konstanter α - und variabler β -Untereinheit bestehenden Heterodimers MHC-Klasse-II assoziiert [74]. Der zytoplasmatische Anteil des CD4-Antigens ist mit der Tyrosin-Kinase p56^{lck} gekoppelt. Wahrscheinlich steuert es die Funktion des TCR-CD3-Komplexes. Außerdem ist das CD4-Antigen auch auf Monozyten lokalisiert.

CD8

Das CD8-Antigen mit einer Größe von 32 KDa läßt sich sowohl auf zytotoxischen T-Zellen (hier in Assoziation mit dem MHC-I-Molekül) als auch auf NK-Zellen (dort aber ohne das MHC-I-Heterodimer) nachweisen. Die Reaktion der CD8-Determinante mit dem MHC-I-Komplex während der Antigenpräsentation bewirkt eine verstärkte Bindung des CD8⁺ T-Lymphozyten an die Zielzelle.

CD19

Dieses Protein wird zur Identifizierung menschlicher B-Zellen verwendet und ist auf sämtlichen Reifestadien humaner B-Lymphozyten vorhanden, geht jedoch bei der Plasmazelle verloren. Es dient zur Signaltransduktion und beeinflusst damit wahrscheinlich Aktivierung und Proliferation von B-Lymphozyten [28].

CD16

Zur Spezifizierung von NK-Zellen wird das Membranprotein CD16 (und/oder CD56) bei Abwesenheit von CD3 genutzt. CD16 stellt einen niedrigaffinen Rezeptor für den Fc-Teil des IgG (Typ III) dar und

wird u.a. auch von neutrophilen Granulozyten, einigen Makrophagen und wahrscheinlich einigen T-Zellen exprimiert [74,90]. Dieser Marker ist an einem der Aktivierungswege der NK-Zellen beteiligt.

CD56

Wie oben schon erwähnt wird CD56 (auch in Kombination mit CD16) genutzt, um NK-Zellen zu identifizieren. Weiterhin wurde eine Beteiligung des CD56-Antigens an der neuronalen homotypischen Zelladhäsion und -differenzierung während der Embryogenese nachgewiesen [78].

CD25

Diese Bezeichnung trägt ein Aktivierungsmarker für T-Lymphozyten, welcher der α -Kette des Interleukin-2-Rezeptors entspricht. Interleukin-2 ist als ein Wachstumsfaktor für T-Zellen definiert. Der Zelloberflächenmarker wird nur dann exprimiert, wenn die Zelle durch ein Antigen stimuliert wurde. Zum Teil ist dieses Molekül auch auf der Zelloberfläche aktivierter B-Lymphozyten und aktivierter Monozyten zu finden [74].

HLA-DR

Dies ist ein transmembranöses Glykoprotein, welches eine der 3 Formen (HLA-DR, -DQ und -DP) der MHC-Klasse-II darstellt [74]. Seine Expression auf T-Zellen ist Ausdruck einer Zellaktivierung. Exprimiert wird dieses Antigen auf B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und aktivierten T-Zellen. In dieser Untersuchung wurde das Molekül zur Identifizierung der letztgenannten Zellpopulation genutzt [4,30].

Zusammenfassend sind alle von uns untersuchten Antigene und die durch sie definierte Funktion der jeweiligen Subpopulation in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Immunologische Charakterisierung von Lymphozytensubpopulationen

Zelle	Pan-Antigen	Coexpression
T-Zellen	CD3	
• aktiviert	CD3	CD25 HLA-DR
• Helferzellen	CD3	CD4
• zytotoxische Zellen	CD3	CD8
B-Zellen	CD19	
NK-Zellen	CD16, CD56	

6. Probanden und Methoden

6.1. Probandenanalyse

In unsere Studie gingen die Daten von insgesamt 94 Probanden ein.

32 Personen dieser Population befanden sich vom Tag der Untersuchung ausgehend mindestens 2 Monate und maximal 78 Monate in Peritonealdialyse-Behandlung der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Das durchschnittliche Lebensalter der PD-Patienten betrug zum Zeitpunkt der Lymphozytenbestimmung $47,4 \pm 14,7$ Jahre. Die 11 männlichen PD-Patienten waren im Mittel $49,4 \pm 16,2$ Jahre alt. Das mittlere Alter der 21 weiblichen PD-Patienten betrug $46,3 \pm 14,2$ Jahre.

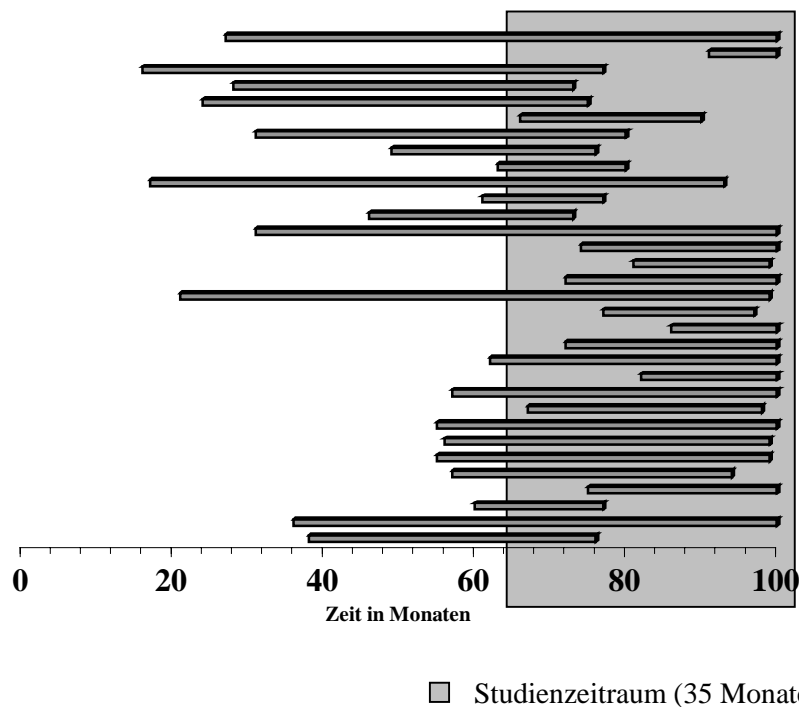
8 der 32 PD-Patienten konnten nach ihrer Konversion in die Hämodialyse noch einmal immunologisch untersucht werden. Zum Zeitpunkt der Materialgewinnung waren die entsprechenden Personen mindestens 2 und maximal 23 Monate mittels HD behandelt worden (Mittelwert: $12,1 \pm 7,9$ Monate).

Zum direkten Vergleich wurden Befunde von 62 gesunden Probanden herangezogen. Diese Gruppe setzt sich aus den Werten gesunder Mitarbeiter und Studenten der medizinischen Fakultät unserer Universität zusammen. Das mittlere Alter dieser Referenzgruppe lag bei $37,5 \pm 13$ Jahren. Darunter befanden sich 32 Männer im mittleren Alter von $38 \pm 14,2$ Jahren und 30 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $38 \pm 11,7$ Jahren.

Die Bestimmung des Lymphozytenmusters im peripheren Blut der PD-Patienten erstreckte sich über einen Zeitraum von 35 Monaten (Abb. 2). Innerhalb dieser Spanne wurden pro Kandidat mindestens zwei Proben untersucht. Je nach Fragestellung gingen entweder die ersten oder aber die letzten erhobenen Werte jedes Patienten in den Gruppen für die statistische Auswertung ein. Die ersten Lymphozytenbefunde wurden zum Studienbeginn erhoben, sofern es sich bereits um einen PD-Patienten handelte. Im Studienverlauf neu hinzugekommene Patienten wurden frühestens zwei Monate nach Therapiebeginn auf das lymphozytäre Muster untersucht. Nach diesem Zeitraum hat sich die extreme prä-dialytische urämische Stoffwechselsituation auf das für PD-Patienten „normale“ Maß reduziert. Auch der mit der operativen Katheterimplantation verbundene Streß sollte innerhalb von 2 Monaten überwunden sein, so daß der Einfluß dieser beiden Faktoren auf das Immunsystem minimiert wurde. Insgesamt lag die mittlere Behandlungsdauer bei Erhebung der ersten Werte bei $19,4 \pm 18,5$ Monaten. Die für den jeweiligen Patienten letzte Blutentnahme erfolgte am Ende unserer 35-monatigen Studie, ausgenommen diejenigen, die vor Abschluß der Studiendauer die PD-Therapie in unserer Klinik beendeten. Hier betrug die PD-Therapiedauer im Mittel $33,8 \pm 19,2$ Monate.

Abbildung 2

Individuelle Dialysedauer der 32 PD-Patienten in bezug auf den Studienzeitraum



Von den 32 Patienten wurden 17 im Zeitraum der Studie nur mittels CAPD behandelt. 9 Patienten wurden im Verlauf der Studie zeitweise sowohl kontinuierlich ambulant als auch mittels Cycler (CCPD) behandelt. Neben der CAPD und der CCPD wurde bei 6 Patienten zeitweise auch das Verfahren der intermittierenden Peritonealdialyse (IPD) angewandt. Bei allen in die Untersuchung eingegangenen lag der Prozentanteil der CAPD gemessen an der individuellen Gesamtbehandlungsdauer wesentlich höher als der der CCPD oder IPD.

6.2. Einteilung der Patientenpopulation nach untersuchten Einflußgrößen

Die Untersuchungsergebnisse lymphozytärer Subpopulationen im peripheren Venenblut wurden gruppenbezogen ausgewertet. Die Einteilung in die unten erläuterten Gruppen nahmen wir nach plausibel erscheinenden, auf das Immunsystem einflußgebenden bzw. vom selben beeinflussten Faktoren vor. Diese lassen sich in zwei Arten von Untersuchungsgrößen unterteilen. Zum einen in natürliche Eigenschaften der PD-Patienten wie Alter und Geschlecht. Zum anderen berücksichtigten wir Größen wie die PD-Dauer, die der Niereninsuffizienz zugrundeliegenden Erkrankungen (speziell: die Glomerulonephritis), Diabetes mellitus, die Glukosekonzentration des Dialysates, die versteckte Präsenz und mögliche subklinische Aktivität von vor der Dialyse erworbenen schweren chronischen Erkrankungen (z.B.: Hepatitis und Tuberkulose) und die atopische Disposition. Desweiteren teilten wir die kranke Population gemäß ihrer Peritonitis- bzw. KAST-Infektinzidenz ein, um nach einem evtl. schon vor

Dialysebeginn vorhandenen veränderten Lymphozytenmuster zu fahnden, welches sich dann in erhöhter Frequenz solcher Ereignisse widerspiegeln könnte. Zur Beleuchtung von Unterschieden zwischen den beiden Therapieverfahren HD und PD wurden ebenfalls zwei Gruppen gegenübergestellt. So wurden folgende Auswertungen bezüglich des peripheren Lymphozytenmusters angestellt:

- Vergleich zwischen PD-Patienten und gesunden Probanden
- Einfluß des Lebensalters von PD-Patienten und gesunden Individuen
- Einfluß des Geschlechts von Dialysepatienten und Gesunden
- Abhängigkeit in bezug auf die Peritonealdialysedauer
- Vergleich von Patienten mit chronischer Glomerulonephritis und Patienten ohne GN
- Vergleich von PD-Patienten mit Diabetes mellitus und solchen ohne diese Erkrankung
- Einfluß der Glukosekonzentration im Dialysat
- Vergleich von Patienten, die vor Eintritt der terminalen NI gehäuft an chronischen Erkrankungen litten und solchen mit keiner oder maximal einer chronischen Krankheit
- Einfluß einer erhöhten Allergieneigung bei PD-Patienten
- Vergleich zwischen PD-Patienten mit und ohne Peritonitisepisoden während der PD
- Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne KAST-Infektepisoden
- Einfluß des jeweiligen Therapieverfahrens (PD bzw. HD)

6.2.1. Erläuterung der gebildeten Gruppen

6.2.1.1. Gegenüberstellungen von PD-Patienten und gesunder Population

PD-Gruppe versus Gesunde:

Zur Klärung, ob sich tatsächlich ein im peripheren Blut erkennbarer Unterschied darstellt, stellten wir die Gruppe der 32 PD-Patienten (mittleres Alter: $48,6 \pm 14,9$ Jahre, 11 Männer, 12 Frauen) 62 Vergleichsprobanden (Alter: $37,5 \pm 13$ Jahre, 32 Männer, 30 Frauen) gegenüber. In diesem Vergleich wurden die jeweils letzten individuell erhobenen Werte des PD-Patientengutes herangezogen (Therapiedauer: $33,8 \pm 19,2$ Monate).

Altersbezogene Gegenüberstellung:

Aufgrund der ungenügenden Kenntnis altersspezifischer Unterschiede im peripheren Immunphänotyp wurde 1992 eine Studie durchgeführt, die differierende Verteilungsmuster von Lymphozytenpopulationen zwischen Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aufdecken sollte. Hier fanden sich nicht nur eindeutige Abweichungen in den jeweiligen Lymphozytensubklassen, die Datenreihen belegten ebenfalls postnatale Reifungs- und Entwicklungsprozesse von Abwehr-

zellen, die sich im Wandel bestimmter Zelloberflächenantigene widerspiegeln und bis ins Erwachsenenalter verfolgt werden konnten [38] (Tab. 3). Doch wurden keine Aussagen über lymphozytäre Alterationen im Laufe des Erwachsenseins (18 bis ∞ Jahre) getroffen. Aus diesen Erkenntnissen heraus untergliederten wir unser Patientengut in Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Lymphozytenbestimmung unter 45 Jahre alt waren (6 Männer, 9 Frauen, mittleres Alter: $34,9 \pm 6,1$ Jahre) und PD-Patienten, welche das 45. Lebensjahr bereits erreicht bzw. überschritten hatten (5 Männer, 12 Frauen, Alter: $60,8 \pm 7,8$ Jahre). Die analoge Bildung zweier Gruppen in der Kontrollpopulation ergab bei den unter 45-Jährigen 45 Probanden (23 Männer, 22 Frauen, mittleres Alter: $30,6 \pm 6,1$ Jahre) und in der Gruppe ab dem 45. Lebensjahr 17 Individuen (9 Männer, 8 Frauen, Alter im Mittel: $55,8 \pm 6,9$ Jahre).

Tabelle 3

Altersabhängigkeit des Immunphänotyps nach Hannel [38], Absolutzahlen in 10^3 Zellen/ mm^3

	Neugeborene (Nabelschnurblut) n=24		Säuglinge (1. Tag bis 11. Monat) n=16		Kinder (1. bis 6. Lebensjahr) n=48		Jugendliche (7. bis 17. Lebensjahr) n=22		Erwachsene (18. bis 70. Lebensjahr) n=101	
	Median	(P25 - P75)	Median	(P25 - P75)	Median	(P25 - P75)	Median	(P25 - P75)	Median	(P25 - P75)
Lymphozyten (Zellen/ mm^3 Blut)	5,4	(4,2 - 6,9)	4,1	(2,7 - 5,4)	3,6	(2,9 - 5,1)	2,4	(2,0 - 2,7)	2,1	(1,6 - 2,4)
B-Lymphozyten (Zellen/ mm^3 Blut)	1	(0,7 - 1,5)	0,9	(0,5 - 1,5)	0,9	(0,7 - 1,3)	0,4	(0,3 - 0,5)	0,3	(0,2 - 0,4)
B-Lymphozyten (% Lymphozyten)	20	(13 - 23)	23	(19 - 31)	24	(21 - 28)	16	(12 - 22)	13	(11 - 16)
T-Lymphozyten (Zellen/ mm^3 Blut)	3,1	(2,4 - 3,7)	2,5	(1,7 - 3,6)	2,5	(1,8 - 3,0)	1,8	(1,4 - 2,0)	1,4	(1,1 - 1,7)
T-Lymphozyten (% Lymphozyten)	55	(49 - 62)	64	(58 - 67)	64	(62 - 69)	70	(66 - 76)	72	(67 - 76)
CD4+T-Zellen (Zellen/ mm^3 Blut)	1,9	(1,5 - 2,4)	2,2	(1,7 - 2,8)	1,6	(1,0 - 1,8)	0,8	(0,7 - 1,1)	0,8	(0,7 - 1,1)
CD4+ T-Zellen (% Lymphozyten)	35	(28 - 42)	41	(38 - 50)	37	(30 - 40)	37	(33 - 41)	42	(38 - 46)
CD8+ Zellen (Zellen/ mm^3 Blut)	1,5	(1,2 - 2,0)	0,9	(0,8 - 1,2)	0,9	(0,8 - 1,5)	0,8	(0,6 - 0,9)	0,7	(0,5 - 0,9)
CD8+ T-Zellen (% Lymphozyten)	29	(26 - 33)	21	(18 - 25)	29	(25 - 32)	30	(27 - 35)	35	(31 - 40)
HLA-DR+ T-Zellen (% T-Lymphozyten)	2	(2,0 - 3,0)	7,5	(4,0 - 9,0)	9	(6,0 - 16)	13	(9,5 - 17)	10	(8,0 - 15)
CD25+ T-Zellen (% T-Lymphozyten)	8	(5,5 - 10)	9	(7,0 - 12)	11	(8,0 - 12)	13	(10 - 16)	18	(13 - 24)
NK-Zellen (Zellen/ mm^3 Blut)	0,9	(0,8 - 1,8)	0,5	(0,3 - 0,7)	0,4	(0,2 - 0,6)	0,3	(0,2 - 0,3)	0,3	(0,2 - 0,4)
NK-Zellen (% Lymphozyten)	20	(14 - 30)	11	(8,0 - 17)	11	(8,0 - 15)	12	(9,0 - 16)	14	(10 - 19)
CD4/CD8-Ratio	1,2	(0,8 - 1,8)	1,9	(1,5 - 2,9)	1,3	(1,0 - 1,6)	1,3	(1,1 - 1,4)	1,2	(1,0 - 1,5)

Geschlechtsbezogene Gegenüberstellung:

Der Einfluß des Geschlechtes auf das Immunsystem und speziell auf den lymphozytären Phänotyp wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Insbesondere die verschiedene hormonelle Situation zwischen Männern und Frauen gilt als ausschlaggebend für diesen Fakt. Die bis dato gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei gesunden Probanden können aufgrund der vielschichtigen Eingriffe in den Hormonhaushalt, die die Dialysetherapie mit sich bringt, nicht ohne weiteres auf den PD-

Patienten übertragen werden. So zeigten sich lymphozytäre Alterationen bei Gabe von rekombinantem Erythropoetin bei CAPD-Patienten [84]. Schon allein die verringerte Vitamin D-Produktion bei chronisch-renalener Dysfunktion ist mit Veränderungen der Lymphozytenverteilung assoziiert [46]. Zur Objektivierung der Einflußstärke des Geschlechtes verglichen wir den zuletzt bestimmten Immunphänotyp der 11 männlichen PD-Patienten (Durchschnittsalter: $50,0 \pm 16,4$ Jahre) mit dem der weiblichen (mittleres Alter: $47,9 \pm 14,4$ Jahre; $n=21$). Zum direkten Vergleich bildeten wir entsprechende Gruppen ebenfalls in der gesunden Population. Es resultierten hier 32 Männer, deren Alter im Mittel $37,6 \pm 14,2$ Jahre betrug, und 30 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von $37,5 \pm 11,7$ Jahren.

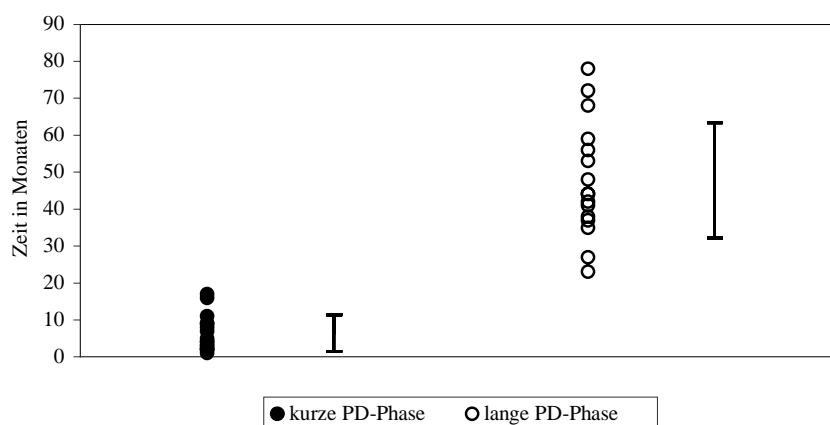
6.2.1.2. Gegenüberstellungen innerhalb der PD-Population

Abhängigkeit von der Dialysedauer:

Über lymphozytäre Verteilungsänderungen im peripheren Blut von PD-Patienten abhängig von der Dialysedauer lassen sich nur sehr wenige und widersprüchliche Fakten eruieren. Um den zeitlichen Einfluß der PD-Therapie zu untersuchen, sofern er sich in Veränderungen der Lymphozytenverteilung unserer Patienten widerspiegelt, teilten wir das Patientenkollektiv nach der Dauer ihrer Dialysebehandlung ein, so daß wir zwei Gruppen erhielten. Erstere unterzog sich im Durchschnitt $6,4 \pm 4,8$ Monate der intrakorporalen Blutwäsche (5 Männer, 11 Frauen; Altersschnitt: $48,3 \pm 14,6$ Jahre). Die zweite Gruppe wurde einen wesentlich längeren Zeitraum von durchschnittlich $47,8 \pm 15,1$ Monaten in unserer Klinik mittels PD behandelt (6 männliche und 10 weibliche Individuen, Alter im Mittel: $47,8 \pm 15,6$ Jahre). Zur Verdeutlichung von Unterschieden der einzelnen Lymphozytensubpopulationen im Vergleich zur physiologischen Situation des gesunden Individuums wurde eine Kontrollgruppe (32 Männer, 30 Frauen, Altersdurchschnitt: $37,4 \pm 13$ Jahre) den beiden PD-Gruppen gegenübergestellt.

Abbildung 3

Einteilung der individuellen PD-Dauer in kurze und lange Therapiephase (Fehlerbalken = 1 SD)



Auswirkungen der chronischen Glomerulonephritis:

Als eine der häufigsten Ursachen für eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz gilt heutzutage die chronische GN mit all ihren Erscheinungsformen [5]. Klinisch kann man in Glomerulonephritiden mit eigener Krankheitsentität und in GN im Rahmen einer Systemerkrankung (Lupus erythematoses, Goodpasture-Syndrom usw.) unterscheiden [17]. Der chronisch-entzündliche Prozeß, welcher sich, den Fall einer beidseitigen Nephrektomie ausgeschlossen, auch nach Manifestation der terminalen Insuffizienz subklinisch fortsetzt, kann in unseren Augen nicht nur lokal, sondern auch systemisch Auswirkungen auf immunologische Prozesse haben, so daß auch phänotypische Veränderungen im peripheren Lymphozytenmuster als Indikator für die bleibende Präsenz einer entzündlichen Glomerulopathie denkbar wären. Um also Veränderungen des peripheren Lymphozytenmusters als Zeichen des Einflusses der chronischen GN zu untersuchen, unterschieden wir in unserer PD-Gruppe zwischen Patienten mit und ohne einer chronischen GN als eigene Krankheitsentität. Hierbei ergab sich in der GN-Gruppe folgende Konstellation: 4 Männer, 5 Frauen, mittleres Alter: $43,3 \pm 16,8$ Jahre. Die Vergleichspatientengruppe enthielt 7 Männer und 16 Frauen (Durchschnittsalter: $49,0 \pm 13,9$ Jahre). Hierbei zogen wir den jeweils ersten erhobenen Wert jedes einzelnen Patienten heran, um andere Einflußfaktoren im Zusammenhang mit der Peritonealdialyse möglichst kein zu halten.

Einfluß des Diabetes mellitus:

Der Diabetes mellitus (DM) wurde schon ausgiebig als Ursache von verstärkter Infektanfälligkeit bei Gesunden beschrieben. Als Gründe werden hier eine gestörte Immunabwehr mit verringerter Antikörperbildung, beeinträchtigte T-Zell- und Leukozytenfunktion ebenso wie eine Störung der unspezifischen zellulären Abwehr (Chemotaxis) angesehen [17,92]. Die zusätzliche Aufnahme der Dialysatglukose beim zuckerkranken PD-Patienten kompliziert die Stoffwechselsituation weiterhin. Dieser grundlegende Unterschied zum nierengesunden Diabetiker gibt Grund zu der Annahme, daß die beeinträchtigte Immunabwehr beim zuckerkranken Peritonealdialyse-Patienten wesentlich größere Ausmaße annimmt. In der PD-Population der hier vorliegenden Studie (Verwendung der letzten Werte) befanden sich 8 Diabetiker (3 Männer, 5 Frauen). 3 Individuen litten an einem DM Typ I. Bei 5 Patienten wurde ein Typ II diagnostiziert (Altersdurchschnitt: $53,1 \pm 16,4$ Jahre). Die Vergleichsgruppe wurde von 24 Dialysepatienten (8 Männer, 16 Frauen, Alter im Mittel: $47,1 \pm 14,4$ Jahre) gebildet.

Einfluß der Glukosekonzentration im Dialysat:

Das bei der Peritonealdialyse intraabdominal zur Anwendung kommende glukosehaltige Dialysat ist mit vielen unerwünschten Eigenschaften behaftet, die Anlaß zu der Annahme geben, eine depressive oder zumindest beeinflussende Wirkung auf peritoneale Immunzellen auszuüben [49,69]. Durch den ständigen Austausch und das Migrationsverhalten der verschiedenen Abwehrzellen ist somit bei genügender lokaler Irritation auch mit Alterationen im peripheren Blut zu rechnen. So lassen sich grob drei verschiedene Wechselwirkungen zwischen Dialysat und Organismus unterscheiden. Zum einen resor-

biert der durchschnittliche PD-Patient 100-150g der applizierten Glukose pro Tag, so daß eine lokale oder sogar systemische diabetogene Stoffwechsellage mit all ihren bekannten Komplikationen resultiert und mit chronischer Insulingabe therapiert werden muß [54]. Zweitens kommt es mit jedem Dialysataustausch zur Auswaschung peritonealer Immunzellen. So ist sowohl die Zahl der Makrophagen pro Volumeneinheit als auch die Konzentration opsonierender Proteine wie IgG, Komplementfaktoren und Fibronectin bei kontinuierlicher PD um 1-5% reduziert [12]. Ebenfalls konnte nach einer CAPD-Behandlungsdauer von 12 Monaten eine Reduktion der Peritoneallymphozytenpopulation von 50% beobachtet werden [27]. Drittens ist die toxische Wirkung der Dialyseflüssigkeit auf humane Peritonealmakrophagen und Mesothelialzellen [12] sowie auf die Lymphozytentransformation von Mäusen [91] bekannt. Wir unterschieden in unserer PD-Population zwischen Patienten mit einer mittleren Dialysatglukosekonzentration von 1,8% oder höher und solchen, bei denen der mittlere Glukoseanteil weniger als 1,8% zum Zeitpunkt der Blutentnahme betrug. Die erstgenannte Gruppe setzte sich aus 8 Männern und 8 Frauen zusammen (Durchschnittsalter: $49,4 \pm 15,6$ Jahre). Letztgenannte Gruppe enthielt 3 männliche und 12 weibliche Patienten (mittleres Alter: $49,3 \pm 14,0$ Jahre). Von einer Person unseres PD-Kollektivs (n=32) konnte die Glukosekonzentration retrospektiv nicht ermittelt werden.

Einfluß chronisch entzündlicher Erkrankungen:

Bei unserer PD-Population fiel auf, daß die häufige Präsenz chronisch-entzündlicher Erkrankungen keineswegs homogen innerhalb der Gruppe verteilt war und daß sich sämtliche Krankheitsbilder vor Beginn der Dialysetherapie manifestierten, was vermuten läßt, daß die Immunabwehr der betreffenden Individuen schon vorher beeinträchtigt ist und somit mögliche alterierte Lymphozytenmuster des PD-Patienten nicht Folge der Nierenersatztherapie sind. Entsprechend dieser Überlegung zogen wir die jeweils ersten erhaltenen Lymphozytenwerte zur Auswertung heran, um den ebenfalls vermuteten Einfluß der PD auf das Lymphozytenmuster zu minimieren. In diesem Vergleich wurden Patienten mit anamnestisch zwei oder mehr chronisch-entzündlichen Erkrankungen (6 Männer, 11 Frauen, mittleres Alter: $51,9 \pm 13,9$ Jahre) denen gegenübergestellt, die an maximal einem solchen Geschehen erkrankt sind (5 männliche, 10 weibliche Patienten, Alter: $42,3 \pm 14,4$ Jahre).

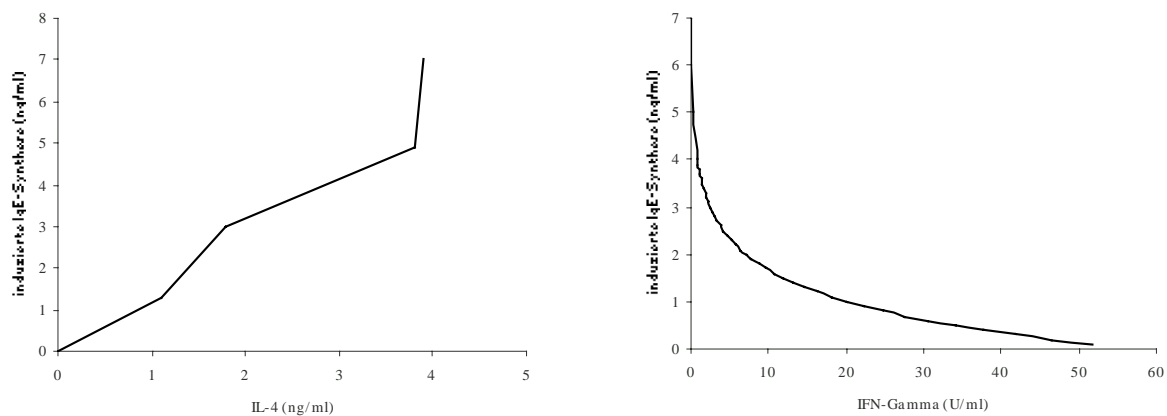
Einfluß der Allergieneigung:

Hypersensitive Immunopathien (Allergien) sind überschießende immunologische Reaktionen gegen harmlose Antigene (Allergene). Entsprechend den verschiedenen Typen der Immunantwort nach Gell und Coombs sind dabei verschiedenste pathologische Manifestationen an allen Organen möglich. Die Manifestation einer Allergie ist ein fakultatives Geschehen abhängig von der Exposition des betreffenden Antigens und Disposition des Individuums. Die Rolle des Erbgutes zeigt sich hierbei in der familiären Häufung von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I [17] und wird unter dem Begriff „Atopie“ subsummiert. Neuerdings wird hierfür ein Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 11 verantwortlich gemacht. Zusätzlich spielen andere endogene Faktoren wie hormonelle Veränderungen

(Pubertät, Klimakterium) und Streß als Ursache eine Rolle. Doch nach wie vor ist die Genese hypersensitiver Immunreaktionen bei weitem nicht verstanden. Den bisherigen Ergebnissen folgend sehen wir Grund zu der Annahme, daß aus der atopischen Neigung von PD-Patienten eine große Bedeutung für den von uns angenommenen multifaktoriellen pathologischen Einfluß auf das immunologische Abwehrverhalten resultiert. Eine entscheidende Rolle bei der IgE-vermittelten Immunantwort kommt neben den B-Lymphozyten und Mastzellen nach neueren Studien den T-Helferzellen zu. Durch sie produziertes IL-4 verstärkt die IgE-Produktion. Das in CD4⁺ Zellen synthetisierte IFN γ wiederum hemmt die IgE-Entstehung [74] (Abb. 4 und 5). Um den Zusammenhang zwischen dem Merkmal der Atopie und Veränderungen der einzelnen Lymphozytensubpopulationen im Blut unserer Patienten (letzte Werte) zu untersuchen, unterteilten wir diese in 2 Gruppen. So bildeten 18 Personen mit einer oder mehr hypersensitiven Immunopathien vom Typ I bis zum Zeitpunkt der Erhebung die Gruppe der Atopiker (6 Männer, 12 Frauen, mittleres Alter: 46,2 Jahre \pm 15,5). Die Gruppe der Nicht-Atopiker resultiert aus 14 Individuen, bei denen anamnestisch und klinisch keine Allergien eruiert werden konnten (5 Männer, 9 Frauen, Durchschnittsalter: 51,7 Jahre \pm 14,0).

Abbildung 4 und 5

Wirkung von IL-4 und IFN γ auf die IgE-Synthese [74]



Peritonitidenhäufigkeit und lymphozytäre Veränderungen:

Die Peritonitis gilt als die wohl gefürchtetste Komplikation der PD-Therapie. Das Eindringen von Keimen (meist über den implantierten Katheter) löst eine massive immunologische Abwehrreaktion im Bereich des Bauchfells aus, die unter anderem deutlich wird in Form von peritonealer T-Zell-Aktivierung und Erhöhung der CD4/CD8-Ratio [8,9]. Die eingeschränkte Abwehrlage urämischer Patienten begünstigt sowohl die Inzidenz als auch die Schwere von Peritonitiden. In unserem Patientenkollektiv fiel auf, daß die Prävalenz dieser Ereignisse keine Homogenität unter den Individuen aufweist. Aus diesem Grund vermuten wir eine größere immunologische Defizienz bei den Patienten, die ein gehäuftes Auftreten von Peritonitiden über Jahre hinweg zeigten, welche sich in Unterschieden

im peripheren Lymphozytenmuster widerspiegeln. Wir definierten eine ablaufende Peritonitis durch klinische Parameter wie trübes Dialysat und Laborparameter wie ein deutlich erhöhtes CRP mit und ohne positivem Erregernachweis in der Dialysatflüssigkeit. Um einem erneuten Entzündungsereignis eine eigenständige Genese zuschreiben zu können, setzten wir eine Normalisierung der erwähnten Parameter über einen Zeitraum von mindestens 14 Tagen voraus. Hiernach gruppierten wir die PD-Population in Individuen, die im Laufe der PD eine oder mehrere Peritonitiden durchlaufen hatten (mittleres Alter: $47,2 \pm 14,7$ Jahre; 5 Männer, 11 Frauen) und jene, die über die Behandlungszeit hinweg nie ein solches Geschehen durchmachten (Alter: $47,6 \pm 15,3$ Jahre; 6 Männer, 10 Frauen).

KAST-Infekt-Häufigkeit und lymphozytäre Veränderungen:

KAST-Infektionen sind ein ständiger Begleiter der Peritonealdialysetherapie. Im Gegensatz zu Peritonitiden treten sie wesentlich häufiger auf. Zwar kann ein Teil dieser Katheterentzündungen verantwortlich gemacht werden für die Genese von Bauchfellentzündungen, jedoch treten in einem beträchtlichen Teil der Fälle diese beiden inflammatorischen Ereignisse zeitlich und vermutlich auch kausal von einander getrennt auf. Aus diesem Grund betrachten wir die KAST-Entzündung herausgelöst als eine Komplikation der PD-Therapie, deren unterschiedlich häufiges Auftreten wir in der individuellen Abwehrlage des Patienten begründet vermuten. Als KAST-Infektion definierten wir einen Rubor mit Schwellung der austrittsnahen Epidermis mit und ohne Sekretabsonderung bei nachweisbarem CRP-Anstieg mit und ohne positivem Erregernachweis und Besserung nach mikrobizider Behandlung (lokal oder systemisch). Der zeitliche Abstand zwischen zwei Episoden hat mindestens 14 Tage betragen, in denen Klinik und Entzündungsparameter unauffällig waren. Das Patientenkollektiv von 32 Personen offenbarte nach retrospektiver Datenanalyse 19 Patienten, die im Laufe der PD-Therapie eine oder mehrere KAST-Infektionen durchmachten (6 Männer, 13 Frauen, Alter im Mittel: $48,4 \pm 14,9$ Jahre). 13 Probanden wiesen anamnestisch nach jahrelanger Behandlung kein solches Ereignis auf (5 Männer, 8 Frauen, Durchschnittsalter: $45,8 \pm 14,9$ Jahre).

Lymphozytenalterationen bei PD-Patienten nach Umstellung auf Hämodialyse:

Die grundlegenden Verfahrensunterschiede zwischen Peritoneal- und Hämodialyse machen verschiedene Spektren pathologischer Mechanismen, die mit der jeweiligen Behandlungsmethode verbunden sind, leicht verständlich. Ob sich eine aus den verschiedenen Therapiemethoden resultierende Alteration auf zellulärer Ebene im Hinblick auf die von uns untersuchten Lymphozytenzellmarker nachweisen läßt, untersuchten wir durch den Vergleich des immunologischen Phänotyps von 8 Patienten. Diese wurden nach langjähriger PD-Behandlung auf die Hämodialyse umgestellt. Unter ihnen befanden sich 1 Mann und 7 Frauen (Durchschnittsalter: $45,4 \pm 18$ Jahre). Der Vorteil dieses Vergleiches liegt in der gepaarten Stichprobe.

6.3. Materialgewinnung

6.3.1. Blutparameter

Die Gewinnung des Venenblutes erfolgte bei jedem Patienten im Zuge seiner routinemäßigen allmonatlichen Vorstellung in der CAPD-Ambulanz der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität. Ausnahmen bilden die 8 Patienten, denen nach ihrer Konversion von der PD in die HD Blut entnommen wurde und die Probanden der gesunden Vergleichspopulation. Doch wurde bei allen dieselbe Technik der Blutentnahme angewendet. Das Blut wurde durch sterile Punktion einer peripheren oberflächlichen Vene (in der Regel Vena mediana cephalica, Vena mediana basilica oder Vena mediana cubiti) in der Regio cubitalis anterior gewonnen. Für Entnahme und Transport wurde ein EDTA enthaltendes Sarstedt -Monovettenröhrchen verwendet. Die Untersuchungen erfolgten in der unter Punkt 5.4. angegebenen Weise im Institut für Medizinische Immunologie der Universität. Zusätzlich wurde bei allen PD-Patienten am selben Tag mit gleicher Entnahmetechnik die Gesamtleukozytenzahl bestimmt. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme fanden sich weder bei den Dialysepatienten noch bei den Probanden der Vergleichspopulation klinische Anzeichen einer Entzündung jedweder Art.

6.3.2. Retrospektive Datenanalyse

Für die Einteilung unseres Patientenkollektives nach den ausgewählten Kriterien für eine mögliche Immunmodulation im Rahmen der PD wurde von uns eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Hierbei wurden sämtliche Aktendokumentationen aller Patientenaufenthalte sowohl in der Klinik für Innere Medizin II als auch der anderen der Universität angehörenden Kliniken im Zeitraum von 1988 bis 1998 exploriert. So konnten Daten in bezug auf folgende Fakten erbracht werden:

- Zeitraum und angewandtes Verfahren der Dialyse
- ärztlich dokumentierte Daten über Erkrankungen (entzündlich, allergisch, neoplastisch usw.) sowie Operationen
- eigen- und familienanamnestisch erhobene und dokumentierte Erkrankungen (entzündlich, allergisch, neoplastisch usw.)
- labormedizinische Untersuchungen wie die Gesamtleukozytenzahl im Zeitraum 1988 bis 1999
- individuelle Medikation des Dialysepatienten
- Häufigkeit von Peritonitiden und KAST-Infektionen während der Peritonealdialyse

Zusätzlich zur Aktenanalyse fertigten wir einen speziellen Fragebogen an, welcher zur Sicherung der retrospektiv ermittelten Informationen dienen sollte. Wert gelegt wurde hierbei auf Erkrankungen vor und während der Zeit der PD, chronische Infektionen, Allergien, Erkrankungen des Rheumatischen Formenkreises sowie Autoimmunerkrankungen (z.B.: allergisches Asthma, primär chronische Polyarthritis usw.) und Peritonitis- und KAST-Infektionshäufigkeit. 27 Patienten erklärten sich zur wahrheitsgemäßen Angabe dieser Informationen bereit. Der Exitus letalis zweier PD-Probanden vor Abschluß unserer Studie schloß den Erhalt dieser Fakten aus. Die Fragebogeninhalte von 3 Dialyse-Patienten konnten durch die nicht nachvollziehbare Änderung des Wohnortes nicht ermittelt werden. Zusammenfassend muß der Inhalt der ärztlichen Dokumentationen gegenüber dem Fragebogen als härterer Fakt bezeichnet werden, da letzterer keine zusätzlichen Informationen über die individuelle Krankengeschichte ergab. Tabelle 4 gibt Auskunft über die für die terminale Niereninsuffizienz ursächliche Pathologie. Die individuelle Medikation entsprach bei allen Patienten herkömmlichen PD-Therapieschemata (Tab. 5). Zusätzlich dazu erhielt jeder Patient für zusätzliche individuelle Leiden entsprechende Pharmaka. Zu den Zeitpunkten der Lymphozytenuntersuchungen nahmen die Patienten keine Medikamente ein, bei denen eine Potenz zur Modulation des peripheren Lymphozytenphänotyps bekannt ist.

Tabelle 4

Der terminalen NI zugrundeliegende Erkrankungen und deren Häufigkeiten

Erkrankung	Anzahl
chronische Glomerulonephritis	9
diabetische Nephropathie	6
chronische Pyelonephritis	5
Schrumpfniere unklarer Genese	4
vaskuläre Nephropathie	3
renale Tuberkulose	1
Analgetika-Nephropathie	1
Lupus erythematodes	1
Alport-Syndrom	1
Goodpasture-Syndrom	1

Tabelle 5

begleitende Pharmakotherapie während der PD-Therapie

Therapiebereiche	Wirkstoffgruppen
Diuretika	Thiazide Schleifendiuretika
Lipidsenker	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer
Vitaminpräparate	Vitamin B ₁ Vitamin B ₂ Vitamin B ₆ Vitamin D
Antianämika	Eisenpräparate Erythropoetin
Antihypertensiva	ACE-Hemmer Beta-Blocker Kalziumantagonisten Alpha2-Mimetika Alpha-Blocker
Elektrolytmodulatoren	Calcitonin Magnesiumpräparate Aluminiumpräparate
Azidosetherapeutika	Hydrogencarbonat
Schilddrüsentherapeutika	Thiamide

7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Erstellung graphischer Abbildungen erfolgte mit der Software SPSS 7.5 dt. für Windows. Hierbei wurden unter anderem Boxplots erstellt. Die Box beinhaltet 50% aller Werte. Der Median entspricht der Linie innerhalb der Box. Die Fehlerbalken markieren Werte zwischen P10 und P90. Werte außerhalb dieser Bereiche sind als Punkte dargestellt.

7.1. Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)

Diese Prozedur führt eine einfaktorielle Varianzanalyse für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen durch. Mit der Varianzanalyse wird die Hypothese getestet, daß mehrere Mittelwerte gleich sind. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des t-Tests bei zwei Stichproben. Bei Feststellung von Mittelwertdifferenzen kann mit Hilfe von paarweisen Mehrfachvergleichen bestimmt werden, welcher Mittelwert abweicht. Wir nutzten für unsere Auswertungen den Tukey-Test. Dieses Verfahren verwendet die studentisierte Rangstatistik für alle möglichen paarweisen Vergleiche zwischen den Gruppen. Dieser statistische Test fand bei der Auswertung bezüglich der PD-Dauer Anwendung.

7.2. t-Tests

Im t-Test bei unabhängigen Stichproben werden die Mittelwerte von zwei Fallgruppen verglichen. Dieses Verfahren nimmt an, daß die Mittelwerte zweier Stichproben unterschiedlich sind. Somit kann festgestellt werden, ob es wahrscheinlich ist, daß zwei unabhängige Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleichen Mittelwerten stammen. Der t-Test für abhängige Stichproben untersucht, ob zwei in Beziehung stehende Variablen aus Grundgesamtheiten mit gleichen Mittelwerten stammen.

7.3. Chi-Quadrat-Test

Dieser Test beinhaltet eine Prüfung der Abhängigkeit qualitativer Merkmale. Er untersucht die Güte der Anpassung von beobachteten und erwarteten Häufigkeiten in der betreffenden Kategorie. Hierbei können geordnete oder nichtgeordnete numerische kategoriale Variablen in Beziehung gesetzt werden. Dem entsprechend werden sich zwei unabhängige Gruppen, jede charakterisiert durch ein kategoriales (hier zweistufiges) Merkmal, gegenübergestellt. Die Daten werden als zufällige Stichprobe betrachtet. Die Prüfgröße χ^2 genügt einer Chi-Quadratverteilung mit einem Freiheitsgrad.

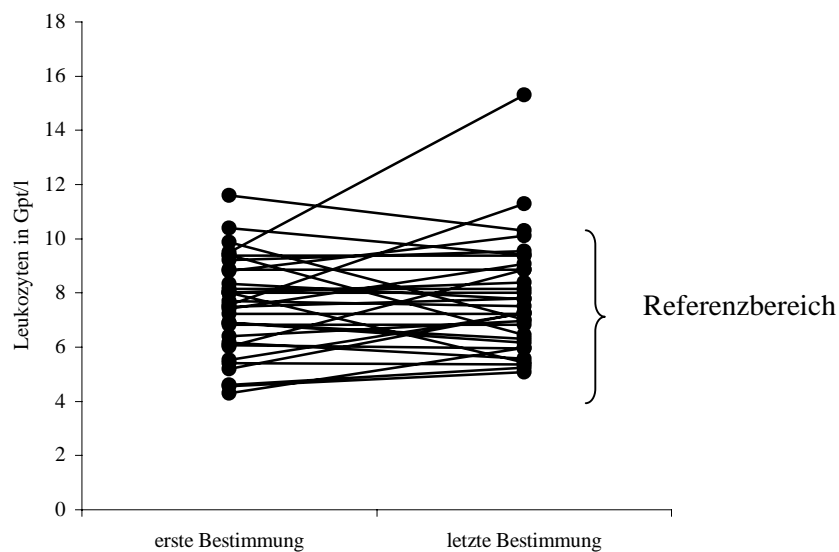
8. Ergebnisse

8.1. Leukozytenwerte während der Peritonealdialyse

Zur Objektivierung der Absolutzahlen peripherer Blutlymphozyten und deren verschiedenen Subpopulationen betrachteten wir die Gesamtleukozytenzahlen aller PD-Patienten am Tage der jeweiligen flowzytometrischen Lymphozytenbestimmung (± 1 Tag). Außerdem wurde bei jedem Besuch in der CAPD-Ambulanz unserer Klinik, in der Regel einmal im Monat, und bei stationären Aufenthalten unserer PD-Patienten die Leukozytenzahl routinemäßig bestimmt. Hierbei ergab sich zu keinem Zeitpunkt eine individuelle Leukopenie. Entsprechend der erstmaligen immunologischen Subpopulationsbestimmung jedes einzelnen Patienten (siehe Kapitel 6.1.) befanden sich die ermittelten Leukozytenwerte bei 29 Patienten im angegebenen Referenzbereich (3,8 bis 9,8 Gpt/l). 3 Personen zeigten eine Zellzahl, welche den vom Labor angegebenen Normbereich geringfügig überschritt. Die letztmalig in der individuellen Dialysezeit erhobenen Leukozytenwerte wiesen ähnliche Verhältnisse auf. Hier lagen die Zellzahlen von 28 Individuen im oben angegebenen Normbereich. In 3 Fällen beobachteten wir dezente Normwertüberschreitungen. 1 Proband wies eine deutliche Leukozytose von 15,3 Gpt/l auf. (Abb. 6)

Abbildung 6

Leukozytenzahlen entsprechend der ersten und letzten individuellen Bestimmung von Lymphozyten-subpopulationen bei PD-Patienten im Studienzeitraum; Referenzbereich: 3,8-9,8 Gpt/l



8.2. Lymphozytensubpopulationen bei PD-Patienten und Gesunden

8.2.1. Gesamtvergleich

Zur Relativierung eines Unterschiedes im Verteilungsmuster peripherer Blutlymphozyten und ihrer Subpopulationen wurden die Ergebnisse von 32 PD-Patienten (Durchschnittsalter: $48,6 \pm 14,9$ Jahre) einer gesunden Probandengruppe von 62 Individuen gegenübergestellt (Alter im Mittel: $37,4 \pm 13$ Jahre). Hier fanden sich deutliche Unterschiede sowohl in den Absolut- als auch in den Prozentanteilen der untersuchten Immunzellen. Die Gruppe der Dialysepatienten wies eine Lymphozytopenie von $1438,4 \pm 663,0$ Zellen/mm³ mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe mit einer absoluten Lymphozytenzahl von $1835,3 \pm 521,1$ Zellen/mm³ auf. Unter den Lymphozytenuntergruppen zeigte sich neben einer verringerten B-Zellzahl von $120,5 \pm 82,7$ Zellen/mm³ ($p < 0,001$) bei unseren Patienten ebenfalls ein erniedrigter Anteil von NK-Zellen mit $213,7 \pm 109,8$ je mm³ ($p < 0,01$) und CD8⁺ T-Lymphozyten bei $342,6 \pm 228,8$ Zellen/mm³ ($p < 0,001$) in der Gegenüberstellung mit den Werten der gesunden Probanden mit absoluten B-Lymphozyten von $216,8 \pm 92,4$, NK-Zellen von $312,3 \pm 197,3$ und einer CD8⁺ T-Zellzahl von $496 \pm 163,4$ Zellen/mm³. Auch die Betrachtung der T-Lymphozytenzahl insgesamt und der CD4⁺ T-Zellen verdeutlichte Zytopenien bei der PD-Gruppe, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß. Auch die relativen Verteilungen der untersuchten Immunzellsubklassen ließen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen. Der Anteil von B-Zellen an Lymphozyten ergab bei den dialysepflichtigen Probanden einen Durchschnittswert von $7,9 \pm 3,9\%$, welcher signifikant unter dem der gesunden Probanden mit $11,8 \pm 3,8\%$ bei $p < 0,001$ lag. Der T-Zellanteil an der Gesamtlymphozytenzahl betrug bei der PD-Gruppe durchschnittlich $75,4 \pm 8,3\%$ und innerhalb der Vergleichspopulation $71,3 \pm 6,9\%$ entsprechend einer Signifikanz bei $p < 0,05$. Die Betrachtung der Verteilung von CD4⁺ als auch von CD8⁺ T-Zellen im Gesamtlymphozytenpool ergab Werte von PD-Patienten versus Gesunde: $51,2 \pm 8,8\%$ versus $44,3 \pm 6,9\%$ (CD4⁺ T-Zellanteil) und $26,1 \pm 9,3\%$ versus $27,6 \pm 7,7\%$ (CD8⁺ T-Zellanteil), wobei erstgenannter signifikant ist bei $p < 0,001$. Bei den %-Verteilungen von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen innerhalb der T-Lymphozytenfamilie (CD3⁺) ließen sich signifikante Unterschiede beider Subpopulationen nachweisen; Dialysepatienten versus Gesunde: $67,2 \pm 11,6\%$ versus $60,4 \pm 8,8\%$ (CD4⁺) und $31,2 \pm 9,8\%$ versus $37,4 \pm 8,9\%$ (CD8⁺) bei $p < 0,01$. Der NK-Zellprozentsatz im Lymphozytenpool des peripheren Blutes wies keine Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Gruppen auf. Entsprechend der oben gezeigten Zahlen resultierte eine signifikante Erhöhung ($p < 0,01$) der CD4/CD8-Ratio in der PD-Gruppe $2,5 \pm 1,4$ zu $1,8 \pm 0,7$ bei Patienten zu Gesunden. Die untersuchten Aktivierungs-assoziierten Zelloberflächenmarker auf T-Lymphozyten lassen deutliche Abweichungen im Vergleich zwischen Niereninsuffizienten und Gesunden erkennen. Die das Oberflächenprotein HLA-DR exprimierenden T-Zellen erreichten Durchschnittsanteile von $12,7 \pm 7,6\%$ in der T-Zell-Population von PD-Patienten

im Gegensatz zu $8,8 \pm 4,3\%$ bei der Kontrolle ($p < 0,05$). Der als Aktivierungsmarker geltende Interleukin-2-Rezeptor (CD25) wurde auf durchschnittlich $17,8 \pm 8,7\%$ versus $11,6 \pm 6,1\%$ der T-Lymphozyten gefunden (PD-Patienten versus gesunde Personen; $p < 0,001$).

Tabelle 6

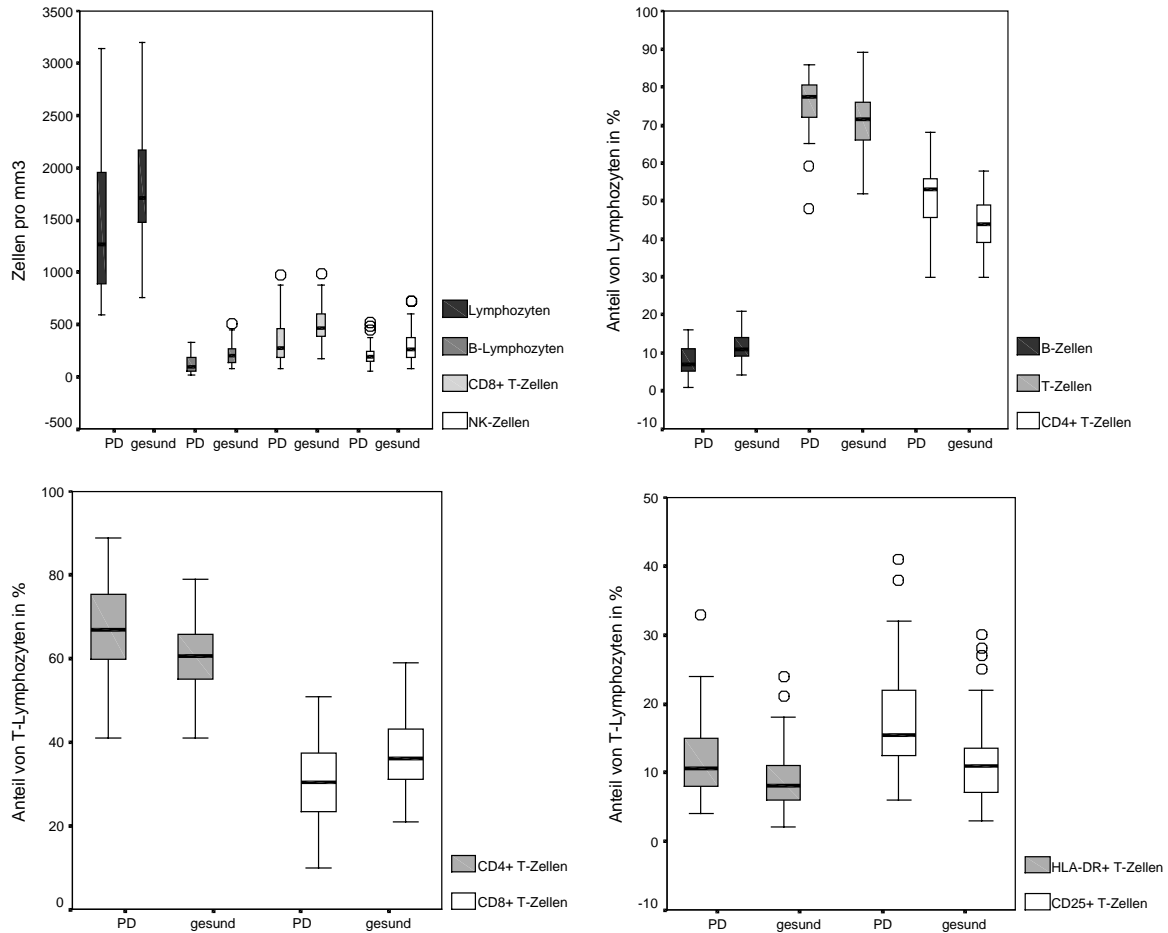
Immunphänotypische Unterschiede im peripheren Blut von PD-Patienten und gesunden Probanden

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

		PD-Patienten Anzahl n=32 Alter: $48,6 \pm 14,9$ Jahre	Gesunde Anzahl n=32 Alter: $37,5 \pm 12,9$ Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	$1438,4 \pm 663,0^*$	$1835,3 \pm 521,1$
	B-Zellen	$120,5 \pm 82,7^{***}$	$216,8 \pm 92,4$
	T-Zellen	$1093,1 \pm 549,8$	$1302,0 \pm 365,5$
	CD4 ⁺ T-Zellen	$723,0 \pm 336,5$	$818,4 \pm 284,6$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$342,6 \pm 228,8^{**}$	$496,1 \pm 163,4$
	NK-Zellen	$213,7 \pm 109,8^*$	$312,3 \pm 197,3$
%Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	$7,9 \pm 3,9^{***}$	$11,8 \pm 3,8$
	T-Zellen	$75,4 \pm 8,3^*$	$71,3 \pm 6,9$
	CD4 ⁺ T-Zellen	$51,2 \pm 8,8^{***}$	$44,3 \pm 6,9$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$26,1 \pm 9,3$	$27,6 \pm 7,7$
	NK-Zellen	$16,2 \pm 7,6$	$16,6 \pm 7,4$
%Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	$67,2 \pm 11,6^*$	$60,4 \pm 8,8$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$31,2 \pm 9,8^*$	$37,4 \pm 8,9$
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	$12,7 \pm 7,6^*$	$8,8 \pm 4,3$
	CD25 ⁺ T-Zellen	$17,8 \pm 8,7^{**}$	$11,6 \pm 6,1$
	CD4/CD8-Ratio	$2,5 \pm 1,4^*$	$1,8 \pm 0,7$

Abbildung 7

Signifikante Unterschiede im Immunphänotyp zwischen PD-Patienten und Gesunden



8.2.2. Altersabhängigkeit

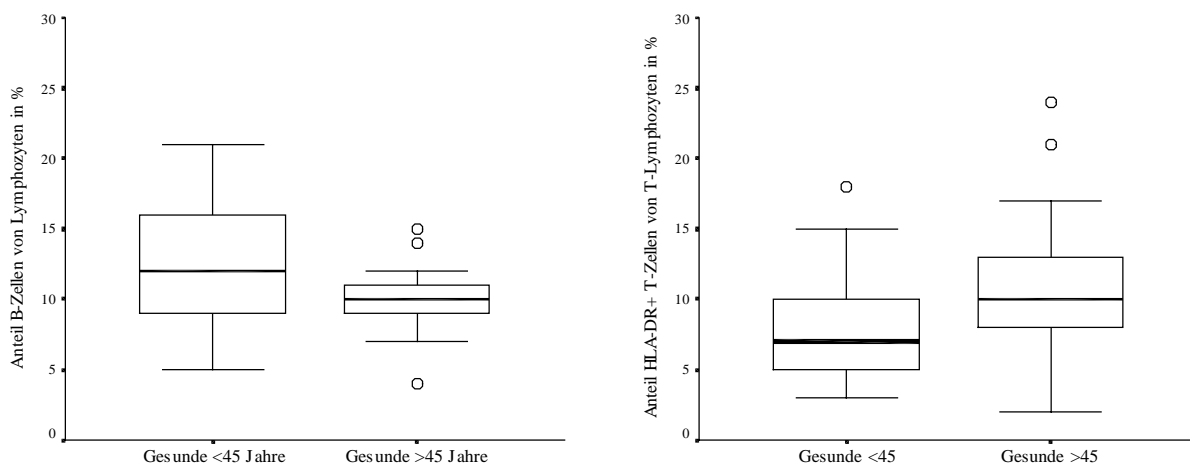
Im folgenden Abschnitt werden die untersuchten Lymphozytensubklassen auf einen möglichen Einfluß des individuellen Alters hin verglichen. Sowohl die PD-Patienten als auch die Vergleichspopulation wurden gemäß einer Altersgrenze von 45 Jahren untergliedert. Dieser Einteilung folgend wurden die Ergebnisse der unter 45-Jährigen denen ab dem 45. Lebensjahr innerhalb der beiden Gruppen (Dialyse- bzw. gesunde Gruppe) orientierend gegenübergestellt. In der PD-Gruppe differieren sowohl absolute als auch relative Zellzahlen nicht signifikant (Tab. 7). Danach fanden sich im Durchschnitt Absolutzahlen von $1438,4 \pm 663,0$ Lymphozyten, $120,5 \pm 82,7$ B-, $1093,1 \pm 549,8$ T- und $213,7 \pm 109,8$ NK-Zellen sowie $723,0 \pm 336,5$ CD4⁺ T-Zellen und $342,6 \pm 228,8$ CD8⁺ T-Zellen (Angaben in Zellen/mm³). Die relative Zellverteilung stellte sich folgendermaßen dar (Reihenfolge: PD-Patienten < 45 Jahre versus PD-Patienten ≥ 45 Jahre). Der Anteil am Gesamtlymphozytenpool betrug bei den B-Zellen $9,0 \pm 3,9\%$ versus $6,9 \pm 3,8\%$ und bei den T-Zellen $75,8 \pm 7,0\%$ versus $75,0 \pm 9,5\%$. Unter diesen fanden sich CD4⁺ T-Zellanteile von $49,5 \pm 10,5\%$ versus $52,7 \pm 7,0\%$ und CD8⁺ T-

Zellanteile von $28,3 \pm 10,2\%$ und $24,1 \pm 8,3\%$. Auch unter Betrachtung der T-Zellsubklassen als Teilmenge der T-Zellpopulation differierten die Werte nur geringfügig - Helferzellen gleich $64,5 \pm 14,2\%$ versus $69,6 \pm 8,6\%$, $CD8^+$ T-Zellen gleich $33,8 \pm 11,1\%$ versus $28,9 \pm 8,2\%$. Die untersuchten T-Zellaktivierungsmarker wichen ebenfalls unwesentlich voneinander ab. $HLA-DR^+$ T-Zellen lagen im Mittel bei $10,7 \pm 5,3\%$ versus $14,4 \pm 9,0\%$. Der Anteil IL-2-Rezeptor-tragender T-Zellen zeigte mit $17,8 \pm 5,9\%$ versus $17,8 \pm 10,8\%$ nahezu identische Mittelwerte in den unterschiedlichen Altersgruppen der PD-Population. Die CD4/CD8-Ratio bewegte sich in Bereichen $2,2 \pm 1,1$ versus $2,8 \pm 1,6$.

Der Vergleich unter 45-jähriger Kontrollprobanden mit solchen ab dem 45. Lebensjahr offenbarte ähnlich den Ergebnissen der PD-Gruppe keine altersabhängig signifikanten Unterschiede der Absolutzahlen. So standen sich Gesamtlymphozytenzahlen (Gesunde < 45 versus Gesunde ab 45 Jahre) von $1814,2 \pm 561,5$ versus $1891,2 \pm 404,8$ Zellen/mm³ gegenüber. Die Anzahl der B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, davon CD4- und CD8-positive T-Zellen und NK-Zellen verhielt sich in dieser Reihenfolge wie folgt: 225,3 versus 194,2, 1285,0 versus 1347,1, 794,6 versus 881,5, 498,9 versus 488,8 und 298,4 versus 349,0 Zellen/mm³. Der relative Anteil lymphozytärer Subklassen an Lymphozyten enthielt beim B-Zellanteil einen signifikant höheren Wert von $12,4 \pm 4,0$ Zellen/mm³ bei den jüngeren Probanden im Gegensatz zu den Älteren mit $10,3 \pm 3,1$ Zellen/mm³ ($p < 0,05$). Die restlichen hier interessierenden Subklassen ergaben sowohl anteilmäßig an Lymphozyten als auch an T-Zellen nahezu identische Werte (Tab. 7). Die Ausnahme bildete eine signifikante Differenz des Anteils MHC-II-exprimierender T-Zellen (Abb. 8). Hierbei standen sich Werte gegenüber von $7,8 \pm 3,4\%$ bei der „jüngeren“ Gruppe und $11,3 \pm 5,5\%$ bei den „Älteren“. Die CD4/CD8-Ratio betrug bei den beiden Gruppen 1,7 bzw. 1,9.

Abbildung 8

Darstellung des B-Zellanteils an der Gesamtlymphozytenzahl und des Anteils HLA-DR-exprimierender T-Lymphozyten an der T-Zellzahl



Ob sich die unter Punkt 8.2.1. beschriebenen Differenzen zwischen der PD-Gruppe und der Vergleichspopulation unter Betrachtung des individuellen Alters der Studienteilnehmer gleichermaßen wiederfinden lassen, soll ein Vergleich zwischen unter 45-jährigen PD-Patienten und Gesunden bzw. zwischen PD-Patienten ≥ 45 Jahren und eben solchen gesunden Probanden aufzeigen.

In diesem Sinne fanden sich bei der Gegenüberstellung unter 45-jähriger PD-Patienten und gesunden Individuen nach demselben Einteilungsprinzip folgende Ergebnisse. Eine geringere Gesamtlymphozytenzahl der PD-Patienten von $1504,5 \pm 626,5$ Zellen/mm³ wurde in nichtsignifikantem Ausmaß deutlich, wobei bei den Gesunden der Wert bei $1814,2 \pm 561,5$ Zellen/mm³ lag. Ebenfalls keine Signifikanz ergab die Gegenüberstellung der CD8⁺ T-Zellzahlen mit $368,2 \pm 234,8$ zu $498,9 \pm 168,9$ bzw. der NK-Zellzahlen mit $217,1 \pm 119,5$ zu $298,4 \pm 207,8$ zwischen den hiergenannten Gruppen. Weit weniger ausgeprägt waren die Differenzen der mittleren Absolutwerte bei den Subklassen der T-Lymphozyten von $1135,8 \pm 489,8$ zu $1285,0 \pm 388,8$ darunter CD4⁺ T-Zellen mit $713,7 \pm 256,0$ zu $794,6 \pm 286,0$. Die absolute B-Zellzahl unterschied sich mit $140,8 \pm 80,5$ zu $225,3 \pm 100,8$ in signifikantem Ausmaß ($p < 0,05$) (Angaben in Zellen/mm³; Reihenfolge: PD-Patienten < 45 zu Gesunden < 45). Unter Betrachtung lymphozytärer Subklassen als %-Anteil am Lymphozytenpool des peripheren Blutes konnten folgende Beobachtungen gemacht werden. Ebenso wie in ihrer Absolutzahl zeigten die B-Zellen auch unter diesem Aspekt einen signifikant geringeren Wert von $9,0 \pm 3,9\%$ bei den von uns behandelten niereninsuffizienten Probanden jüngeren Alters ($p < 0,05$). Der entsprechende Zahlenwert lag in der gesunden Population bei $12,4 \pm 4,0\%$. Im Falle der T-Zellen offenbarte sich ein signifikant höherer Zellanteil in der erstgenannten Gruppe, so daß sich hier folgende Werte gegenüberstanden: $75,8 \pm 7,0\%$ und $71,3 \pm 6,9\%$ ($p < 0,05$). In bezug auf den NK-Zellanteil bewegten sich die zu vergleichenden Werte in sich ähnelnden Größenordnungen. Gleiches gilt für die mit dem T-Helferzellmarker CD4 besetzten Lymphozyten wie auch für CD8-positive T-Zellen sowohl anteilmäßig an der Gesamtlymphozytenzahl als auch als Anteil an der T-Zellpopulation. Bei den untersuchten Zelloberflächenantigenen, denen eine Funktion als Aktivierungsmarker zugesprochen wird, wurde in der Gruppe der unter 45-jährigen PD-Patienten CD25 in signifikant höherem Maße exprimiert: $17,8 \pm 5,9\%$ gegenüber $11,4 \pm 6,4\%$ bei den Gesunden. Die CD4/CD8-Ratio lag bei 2,2 bzw. 1,7. (Tab. 7)

Beim Vergleich des Lymphozytenmusters im peripheren Blut der Probanden ab dem 45. Lebensjahr wurden folgende Zahlenwerte entsprechend PD-Patienten versus Gesunde eruiert. Die Differenz der Gesamtlymphozytenzahl offenbarte sich als signifikant mit $1380,0 \pm 707,5$ versus $1891,2 \pm 404,8$ Zellen/mm³ ($p < 0,05$). Wie auch schon im Vergleich der unter 45-Jährigen wurde auch in dieser Gegenüberstellung eine signifikant verringerte mittlere B-Zellzahl bei den Dialysepatienten deutlich mit $102,5 \pm 87,6$ versus $194,2 \pm 62,3$ Zellen/mm³ bei $p < 0,001$. Weitere Signifikanzen stellten sich sowohl bei den CD8-tragenden T-Zellen als auch bei NK-Zellen im Mittel dar. Erstgenannte verhielten sich $319,9 \pm 228,1$ versus $488,8 \pm 152,3$ und zweite $210,6 \pm 104,2$ versus $349,0 \pm 166,3$ Zellen/mm³. T-

Lymphozyten mit 1055,4 versus 1347,1 und CD4⁺ T-Zellen mit 731,2 versus 881,5 Zellen/mm³ zeigten jeweils niedrigere Werte bei PD-Patienten. Die prozentualen Subpopulationsanteile waren im Falle der CD4⁺ T-Lymphozyten sowohl in bezug auf den Gesamtl lymphozytenpool (52,7 ± 7,0% versus 45,8 ± 8,1%) als auch als Teil der T-Zellpopulation (69,6 ± 8,6% versus 62,2 ± 10,8%) signifikant höher in der Dialysegruppe bei p<0,05. Die Werte CD8-exprimierender T-Zellen als Teilmengen dieser Zellpopulationen hingegen wichen nur unwesentlich voneinander ab. Der B-Zellanteil war mit 6,9 ± 3,8% versus 10,3 ± 3,1% signifikant kleiner in der Dialysegruppe. Anders verhielt es sich hier bei den T-Zellen. Mit 75,0% versus 71,5% lagen die Mittelwerte dicht beieinander. Die natürlichen Killerzellen als Teil der Lymphozyten wiesen zwischen den beiden untersuchten Gruppen keine relevanten Unterschiede auf. Der Quotient aus den Werten der CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten war trotz deutlicher Differenz der Mittelwerte 2,8 ± 1,6 bzw. 1,9 ± 0,9 nicht signifikant unterschiedlich. Sämtliche Werte bezüglich des Altersvergleiches sind in Abb. 9 graphisch zusammengefaßt. Auf die Markierung von Signifikanzen und Streumaßen wurde der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

Tabelle 7

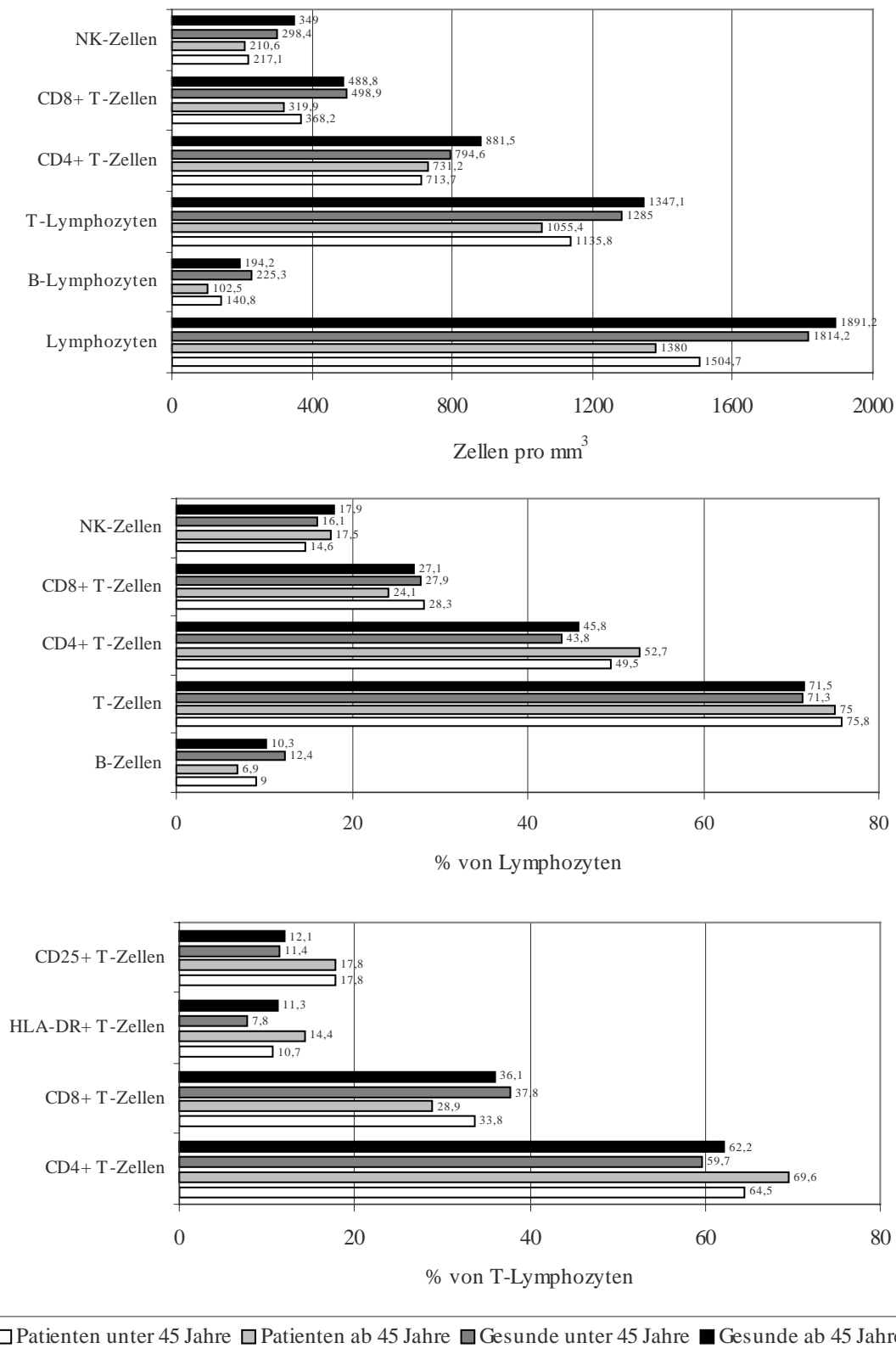
Immunphänotypische Unterschiede in bezug auf eine Altersgrenze von 45 Lebensjahren sowohl innerhalb als auch zwischen den beiden Gruppen PD-Patienten und Gesunde (Signifikanzen ab p<0,05)

		Patienten unter 45 Jahre Anzahl n=15 Alter: 34,9 ± 6,1 Jahre	Patienten ab 45 Jahre Anzahl n=17 Alter: 60,8 ± 7,8 Jahre	Gesunde unter 45 Jahre Anzahl n=45 Alter: 30,6 ± 6,1 Jahre	Gesunde ab 45 Jahre Anzahl n=17 Alter: 55,8 ± 6,9 Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	1504,5 ± 626,5	1380,0 ± 707,5***	1814,2 ± 561,5	1891,2 ± 404,8
	B-Zellen	140,8 ± 80,5**	102,5 ± 87,6***	225,3 ± 100,8	194,2 ± 62,3
	T-Zellen	1135,8 ± 489,8	1055,4 ± 610,3	1285,0 ± 388,8	1347,1 ± 301,0
	CD4 ⁺ T-Zellen	713,7 ± 256,0	731,2 ± 402,4	794,6 ± 286,0	881,5 ± 279,6
	CD8 ⁺ T-Zellen	368,2 ± 234,8	319,9 ± 228,1***	498,9 ± 168,9	488,8 ± 152,3
	NK-Zellen	217,1 ± 119,5	210,6 ± 104,2***	298,4 ± 207,8	349,0 ± 166,3
% Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	9,0 ± 3,9**	6,9 ± 3,8***	12,4 ± 4,0*	10,3 ± 3,1
	T-Zellen	75,8 ± 7,0**	75,0 ± 9,5	71,3 ± 6,9	71,5 ± 7,2
	CD4 ⁺ T-Zellen	49,5 ± 10,5	52,7 ± 7,0***	43,8 ± 6,4	45,8 ± 8,1
	CD8 ⁺ T-Zellen	28,3 ± 10,2	24,1 ± 8,3	27,9 ± 6,3	27,1 ± 10,6
	NK-Zellen	14,6 ± 5,6	17,5 ± 8,9	16,1 ± 7,4	17,9 ± 7,5
% Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	64,5 ± 14,2	69,6 ± 8,6***	59,7 ± 7,9	62,2 ± 10,8
	CD8 ⁺ T-Zellen	33,8 ± 11,1	28,9 ± 8,2	37,8 ± 7,4	36,1 ± 12,2
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	10,7 ± 5,3	14,4 ± 9,0	7,8 ± 3,4*	11,3 ± 5,5
	CD25 ⁺ T-Zellen	17,8 ± 5,9**	17,8 ± 10,8	11,4 ± 6,4	12,1 ± 5,5
	CD4/CD8-Ratio	2,2 ± 1,1	2,8 ± 1,6	1,7 ± 0,6	1,9 ± 0,9

- * signifikanter Unterschied der unter 45-jährigen Gesunden verglichen mit den gesunden Probanden ab 45 Jahren
- ** signifikanter Unterschied der PD-Patienten unter 45 Jahren verglichen mit gesunden Probanden unter 45 Jahren
- *** signifikanter Unterschied der PD-Patienten ab 45 Jahren verglichen mit gesunden Probanden ab 45 Jahren

Abbildung 9

Darstellung der untersuchten Zellreihen zwischen PD-Patienten und Gesunden in bezug auf eine Altersgrenze von 45 Jahren (Signifikanzen und Standardabweichungen siehe Tab. 7)



8.2.3. Geschlechtsabhängigkeit

Welche Rolle das individuelle Geschlecht für den Lymphozytenphänotyp im peripheren Blut spielt, soll eine entsprechende Gegenüberstellung der männlichen und weiblichen Probanden jeweils innerhalb der beiden Populationen (PD-Patienten bzw. Gesunde) veranschaulichen. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse innerhalb der PD-Gruppe. Der einzige signifikante Unterschied im Hinblick auf die untersuchten Zellsubtypen zeigte sich beim Vergleich der absoluten Lymphozytenzahl. Hierbei zeigten die in unserer Klinik dialysierten Männer eine deutliche Lymphozytopenie von $1152,7 \pm 440,3$ gegenüber den Frauen mit $1588,1 \pm 718,4$ Zellen/mm³ ($p < 0,05$). Die verringerte Zellzahl zeigte sich in allen absoluten Zahlen der untersuchten Subpopulationen relativ homogen, jedoch nicht signifikant. Die folgenden Angaben sind in der Reihenfolge PD-Männer versus PD-Frauen und in der Einheit Zellen/mm³ angegeben. Demnach standen sich gegenüber: B-Zellen mit deutlich niedrigen Zellzahlen von $82,9 \pm 73,0$ versus $140,1 \pm 86,0$, T-Zellen mit $873,2 \pm 347,2$ versus $1208,2 \pm 606,4$, CD4⁺ T-Lymphozyten mit $622,5 \pm 268,9$ versus $775,6 \pm 361,8$, CD8-besetzte T-Zellen mit $266,0 \pm 134,9$ versus $382,7 \pm 259,1$ und die NK-Zellen mit Werten von $187,1 \pm 95,1$ versus $227,6 \pm 116,5$. Die relative Verteilungsstruktur zeigte bei allen betrachteten Lymphozytensubklassen relativ deckungsgleiche Anteile an der Gesamtlymphozytenzahl. Dasselbe traf zu bei der Betrachtung der Helferzellen und zytotoxischen Zellen als Anteil an der T-Zellpopulation. Auch die CD25- und HLA-DR-Antigen-Expression auf T-Zellen als Ausdruck einer T-Zellaktivierung lag dicht beieinander. Die CD4/CD8-Ratio spiegelte entsprechend gering differierende Werte von 2,7 bei den bei den PD-Männern und 2,4 bei den PD-Frauen wider. (Tab. 8)

Ein Vergleich der Geschlechter innerhalb der gesunden Population zeigt eine hohe Synchronität aller von uns untersuchten Parameter, so daß in keinem Falle von einem Unterschied im Zellsubpopulationsvergleich gesprochen werden kann. (Tab. 8)

Die Gegenüberstellung der einzelnen Geschlechter der PD-Gruppe mit ihrem gesunden Pendant zeigte die Verhältnisse geschlechtsspezifisch unter dem modulierenden Einfluß der PD-Therapie. Hierbei ergaben die Betrachtungen zwischen den männlichen Probanden (PD versus Gesunde) signifikant verringerte Absolutwerte bei Gesamtlymphozyten mit $1152,7 \pm 440,3$ versus $1817,5 \pm 577,2$, B-Zellen mit $82,9 \pm 73,0$ versus $214,8 \pm 105,7$ (beides $p < 0,001$), T-Zellen mit $873,2 \pm 347,2$ versus $1297,5 \pm 372,5$ ($p < 0,05$), CD8⁺ T-Zellen mit $266,0 \pm 134,9$ versus $518,4 \pm 191,0$ ($p < 0,001$) und NK-Zellen mit $187,1 \pm 95,1$ versus $304,6 \pm 233,5$ ($p < 0,05$). Alle Angaben in Zellen/mm³. Obwohl nicht signifikant ist auch die CD4-exprimierende T-Zellzahl im Mittel bei den männlichen PD-Patienten mit $622,5 \pm 268,9$ gegenüber den gesunden Männern mit $802,0 \pm 280,5$ Zellen/mm³ deutlich geringer. Signifikant verschiedene Werte enthüllte auch die Gegenüberstellung des B-Zellanteils an der Gesamtlymphozytenzahl bei $p < 0,05$. Es standen sich hier $6,6 \pm 4,7\%$ in der PD-Gruppe und $11,8 \pm 4,3\%$ bei der Ver-

gleichpopulation gegenüber. Die T-Zellanteile zeigten weniger ausgeprägte Differenzen, wohl aber ihre mit dem Oberflächenmarker CD4 ausgestattete Subpopulation sowohl als Anteil am Gesamtlumphozytenpool ($53,9 \pm 9,1\%$ PD versus $44,3 \pm 7,1\%$ Gesunde) als auch als Teil der T-Zellen ($71,0 \pm 9,7\%$ PD versus $59,5 \pm 9,5\%$ Gesunde). Die prozentualen Werte für die NK-Zellen hielten sich im Vergleich die Waage. Unter den Aktivierungsmarkern ergab die Gegenüberstellung deutlich signifikant erhöhte den IL-2 Rezeptor exprimierende T-Zellanteile von $19,3 \pm 8,1\%$ bei unseren männlichen Patienten gegenüber $11,3 \pm 6,3\%$ bei den gesunden Männern ($p < 0,05$). Der %-Anteil HLA-DR-bestückter T-Zellen differierte mit $14,0 \pm 8,1\%$ gegen $9,3 \pm 3,7\%$ nicht signifikant. Der Quotient aus $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Zellen zeigte entsprechend der erhöhten T-Helferzellanteile einen signifikant höheren Wert von $2,7 \pm 1,1$ bei den dialysepflichtigen Probanden gegenüber den anderen mit $1,7 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). (Tab. 8)

Durch die statistische Auswertung der ermittelten Werte von PD-Patientinnen und weiblichen gesunden Probanden können folgende Ergebnisse beschrieben werden (folgende Angaben: PD-Frauen versus gesunde Frauen). Die Absolutzellzahlen zeigten entsprechend dem anderen Geschlecht signifikant verringerte B-Lymphozyten von $140,1 \pm 86,0$ versus $218,9 \pm 77,5$ Zellen/ mm^3 ($p < 0,01$) sowie NK-Zellen mit $227,6 \pm 116,5$ zu $320,5 \pm 153,2$ Zellen/ mm^3 ($p < 0,05$). Im Gegensatz zu den Männern wurden keine signifikanten Differenzen der mittleren Werte in den Populationen Lymphozyten, T-Zellen und zytotoxische T-Zellen festgestellt. Sie wichen sogar in nur geringem Maße voneinander ab. Ebenso wie beim anderen Geschlecht lagen die T-Helferzellzahlen auch bei den Frauen der beiden untersuchten Gruppen nahe beieinander. Der Blick auf die relative Verteilung offenbart zu erwartende Verhältnisse. Auch hier ist wie bei den Männern der Anteil von B-Zellen und $CD4^+$ T-Zellen signifikant verringert. Ersterer verhält sich wie $8,5 \pm 3,4\%$ zu $11,8 \pm 3,3\%$, letzterer wie $49,8 \pm 8,5\%$ zu $44,4 \pm 6,8\%$. Der jeweilige Anteil $CD8^+$ T-Zellen weicht kaum voneinander ab. Jedoch anders als bei den männlichen Probanden war der %-Anteil T-Lymphozyten mit $p < 0,05$ bei den Dialysepatientinnen signifikant erhöht. Es zeigen sich in diesem Fall Werte von $75,4 \pm 7,0\%$ zu $70,3 \pm 6,8\%$. Obwohl die Helferzellen bei den niereninsuffizienten Frauen anteilig an der Gesamtlumphozytenzahl signifikant verringert sind, sind die Verhältnisse als Teil der T-Zellmenge betrachtet im Vergleich relativ ähnlich. Die Präsenz des NK-Zellanteils wies zwischen beiden Parteien nahezu identische Werte auf. Das Ausmaß der T-Zellaktivierung war ebenfalls dem der Männer ähnlich. Auch hier ist die Präsenz beider mit den Aktivierungsmarkern CD25 und HLA-DR ausgestatteten Subpopulationen bei den PD-Patientinnen erhöht. Signifikante Ausmaße wurden jedoch nur bei den IL-2 Rezeptor tragenden T-Zellen deutlich mit $17,0 \pm 9,0\%$ versus $11,9 \pm 6,1\%$ bei $p < 0,05$. Die CD4/CD8-Ratio zeigt aufgrund der schwach ausgeprägten Verringerung CD8-positiver T-Zellen zwar eine Erhöhung bei den Patientinnen unserer Klinik, die jedoch nicht signifikant ist. (immer PD versus Gesunde, Tab. 8)

Tabelle 8

Immunphänotypische Unterschiede sowohl zwischen PD-Patienten und Gesunden als auch innerhalb der beiden Populationen in bezug auf das Geschlecht (Signifikanzen ab $p < 0,05$)

		PD-Männer Anzahl n=11 Alter: 50,0 ± 16,4 Jahre	PD-Frauen Anzahl n=21 Alter: 47,9 ± 14,4 Jahre	gesunde Männer Anzahl n=32 Alter: 37,6 ± 14,2 Jahre	gesunde Frauen Anzahl n=30 Alter: 37,5 ± 11,7 Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	1152,7 ± 440,3* **	1588,1 ± 718,4	1817,5 ± 577,2	1854,3 ± 463,0
	B-Zellen	82,9 ± 73,0**	140,1 ± 86,0***	214,8 ± 105,7	218,9 ± 77,5
	T-Zellen	873,2 ± 347,2**	1208,2 ± 606,4	1297,5 ± 372,5	1306,8 ± 364,1
	CD4 ⁺ T-Zellen	622,5 ± 268,9	775,6 ± 361,8	802,0 ± 280,5	836,0 ± 292,8
	CD8 ⁺ T-Zellen	266,0 ± 134,9**	382,7 ± 259,1	518,4 ± 191,0	472,4 ± 126,6
	NK-Zellen	187,1 ± 95,1**	227,6 ± 116,5	304,6 ± 233,5	320,5 ± 153,2
% -Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	6,6 ± 4,7**	8,5 ± 3,4***	11,8 ± 4,3	11,8 ± 3,3
	T-Zellen	75,4 ± 10,7	75,4 ± 7,0***	72,3 ± 7,0	70,3 ± 6,8
	CD4 ⁺ T-Zellen	53,9 ± 9,1**	49,8 ± 8,5***	44,3 ± 7,1	44,4 ± 6,8
	CD8 ⁺ T-Zellen	24,0 ± 7,9	27,2 ± 10,0	29,1 ± 8,7	26,1 ± 6,2
	NK-Zellen	17,6 ± 9,4	15,4 ± 6,5	15,8 ± 7,3	17,4 ± 7,5
% -Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	71,0 ± 9,7**	65,2 ± 12,2	59,5 ± 9,5	61,3 ± 8,0
	CD8 ⁺ T-Zellen	28,9 ± 8,1	32,4 ± 10,6	38,8 ± 10,0	35,9 ± 7,5
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	14,0 ± 8,1	12,0 ± 7,5	9,3 ± 3,7	8,2 ± 4,9
	CD25 ⁺ T-Zellen	19,3 ± 8,1**	17,0 ± 9,0***	11,3 ± 6,3	11,9 ± 6,1
	CD4/CD8-Ratio	2,7 ± 1,1**	2,4 ± 1,6	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,7

* signifikanter Unterschied der PD-Männer verglichen mit PD-Frauen

** signifikanter Unterschied der PD-Männer verglichen mit gesunden Männern

*** signifikanter Unterschied der PD-Frauen verglichen mit gesunden Frauen

8.2.4. Lymphozytenalterationen zwischen Patienten mit kurzer PD-Phase, langer PD-Phase und der gesunden Population

Ob das Verfahren der Peritonealdialyse per se durch von ihm ausgehende Pathomechanismen das Immunsystem beeinflusst, soll der in diesem Abschnitt beschriebene Vergleich im Hinblick auf die Therapiedauer darstellen. Hierbei können folgende Beobachtungen zu den Absolutzahlen der untersuchten Zellpopulationen beschrieben werden. Die Lymphozytenzahl nimmt in der Reihenfolge gesunde Probanden, Patienten mit kurzer PD-Phase (PD-I) und Patienten mit langer PD-Phase (PD-II) ab. Dabei wird in der langen Phase im Mittel solch eine Lymphozytopenie erreicht, daß dieser Wert mit $1441,3 \pm 712,3$ signifikant geringer ist als der der gesunden Gruppe mit $1835,3 \pm 521,1$ Zellen/mm³ bei $p < 0,05$. (Alle folgenden Angaben in Zellen/mm³). Die B-Zellzahl ist sowohl zum Zeitpunkt einer 6,4-monatigen als auch einer 47,8-monatigen Dialysebehandlung mit den Werten $124,0 \pm 65,2$ und $137,1 \pm 94,0$ gegenüber den Gesunden mit $216,8 \pm 92,4$ signifikant verringert. Die T-Zellen lassen einen geringgra-

digen, jedoch nicht signifikanten Abfall in der Reihenfolge gesund, PD-I, PD-II vermuten. Die dieser Population angehörenden CD4⁺ T-Zellen sinken dabei in dieser Reihenfolge weit weniger ab als die CD8-exprimierenden T-Lymphozyten. Hier werden signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der kurzen und der langen Dialysephase bei $p < 0,05$ ($445,1 \pm 253,5$ und $272,3 \pm 171,2$) bzw. zwischen PD-II und der Vergleichsgruppe bei $p < 0,001$ ($272,3 \pm 171,2$ und $496,1 \pm 163,4$) offensichtlich. Eine im signifikanten Ausmaß höhere CD4/CD8-Ratio ($3,0 \pm 1,6$) kennzeichnete die Patienten in langer Therapiephase im Vergleich zu kurzer PD-Phase ($2,0 \pm 0,9$) und Gesunden. Die NK-Zellzahl ist bei einer mittleren PD-Dauer von 6,4 Monaten mit $169,2 \pm 80,0$ am niedrigsten und weist hier eine signifikante Differenz gegenüber dem Durchschnittswert von $312,3 \pm 197,3$ bei der Kontrolle auf $p < 0,05$. Das Mittel der Meßwerte in PD-II lag bei $221,9 \pm 137,6$. Die Analyse des relativen Verteilungsmusters im Verlauf der Dialysetherapie legte folgende Ergebnisse offen. Der B-Zellanteil an Lymphozyten war im Durchschnitt sowohl nach 6,4-monatiger ($8,1 \pm 3,6\%$) als auch nach 47,8-monatiger Peritonealdialyse ($8,8 \pm 4,7\%$) mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ gegenüber dem Vergleichswert ($11,8 \pm 3,8\%$) verringert. Im Falle des T-Zellanteils lagen die Zahlenwerte dicht beieinander. Der Prozentsatz der T-Helferzellen an der Lymphozytengesamtheit erwies signifikant höhere Werte in PD-I und PD-II mit $50,3 \pm 8,2\%$ und $53,5 \pm 7,2\%$ als bei den Gesunden mit $44,3 \pm 6,9\%$. Die CD8⁺ T-Zellen hatten in allen drei Gruppen ähnliche Anteile innerhalb der Lymphozyten. Bei der Betrachtung CD4- bzw. CD8-exprimierender Zellen als Teil der T-Lymphozytenmenge ergaben sich andere Verhältnisse. Nach 47,8 Monaten Dialysetherapie lag der Durchschnittswert der T-Helferzellen bei $71,6 \pm 8,3\%$ und somit signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (PD-I: $62,3 \pm 11,6\%$, Gesunde: $60,4 \pm 8,8\%$). Der Anteil zytotoxischer T-Zellen war in PD-II mit $27,7 \pm 8,8\%$ hingegen signifikant verringert gegenüber der Vergleichsgruppe mit $37,4 \pm 8,9\%$ ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit kurzer PD-Phase lag dieser Wert bei $34,9 \pm 9,6\%$. Der Teil der CD3⁺CD16/56⁺ Lymphozyten lag zu Beginn der Dialysetherapie (PD-I) bei $11,6 \pm 4,5\%$. In PD-II und bei der Kontrolle betragen die Anteile $16,8 \pm 9,0\%$ und $16,6 \pm 7,4\%$. Der Unterschied zwischen PD-I und den gesunden Probanden war signifikant bei $p < 0,05$. Das Oberflächenantigen HLA-DR aufweisende aktivierte T-Lymphozyten lagen zum Zeitpunkt der Phase-I-Messung im Mittel mit $14,9 \pm 6,2\%$ signifikant höher als nach 47,8 Monaten und auch gegenüber dem Durchschnittswert der Vergleichsgruppe ($p < 0,05$). Diese betragen $9,4 \pm 5,1\%$ und $8,8 \pm 4,3\%$. Der IL-2-Rezeptor wurde auf anteilig deutlich mehr T-Lymphozyten von Probanden exprimiert, die sich in PD-II befanden. Dieser Wert von $20,1 \pm 7,4\%$ lag signifikant über denen der anderen beiden Probandengruppen; PD-I: $13,8 \pm 6,7\%$, Gesunde: $11,6 \pm 6,1\%$. Tabelle 9 zeigt die beschriebenen Konstellationen. Signifikante Unterschiede sind markiert mit * PD-I versus PD-II, ** PD-I versus Gesunde, *** PD-II versus Gesunde. Die Abbildung 10 zeigt an ausgewählten Beispielen die Verhältnisse einiger Subpopulationen.

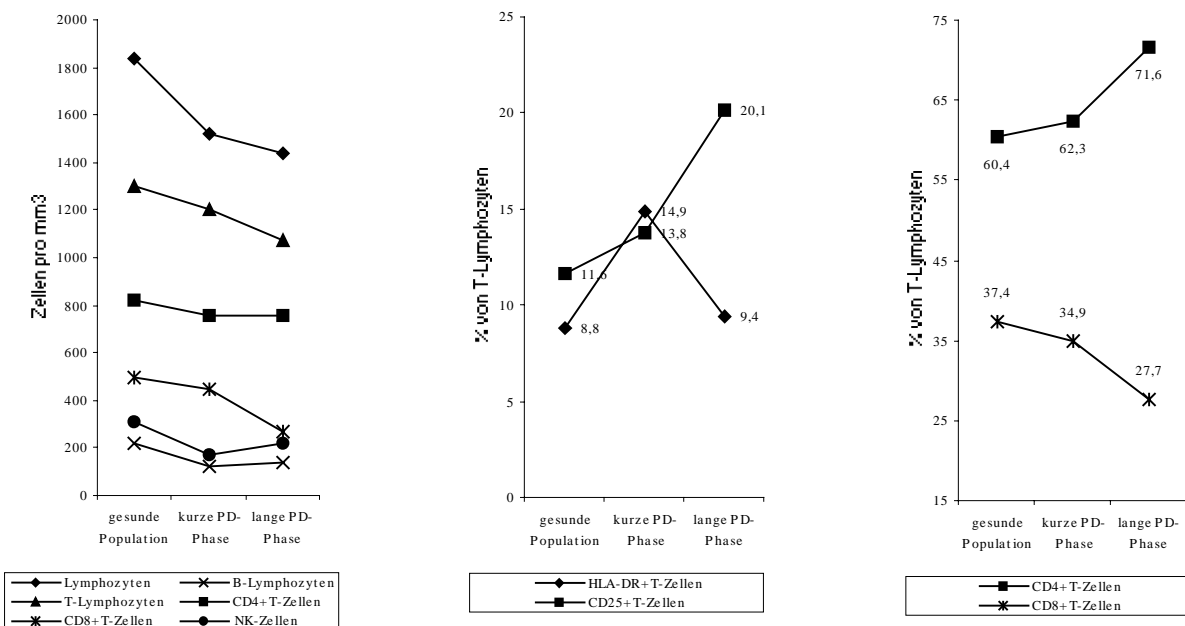
Tabelle 9

Immunphänotypische Unterschiede zwischen Gesunden, Patienten mit kurzer (1 bis 17 Monate; MW = 6,4) und mit langer PD-Phase (23 bis 78 Monate; MW = 47,8) (Signifikanzen ab $p < 0,05$)

		gesunde Population Anzahl n=62 Alter: 37,5 ± 12,9 Jahre	kurze PD-Phase Anzahl n=16 Alter: 48,3 ± 14,6 Jahre	lange PD-Phase Anzahl n=16 Alter: 47,8 ± 15,6 Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	1835,3 ± 521,1	1521,3 ± 620,6	1441,3 ± 712,3***
	B-Zellen	216,8 ± 92,4	124,0 ± 65,2**	137,1 ± 94,0***
	T-Zellen	1302,0 ± 365,5	1206,3 ± 520,0	1074,1 ± 564,6
	CD4 ⁺ T-Zellen	818,4 ± 284,6	759,4 ± 330,9	755,3 ± 344,0
	CD8 ⁺ T-Zellen	496,1 ± 163,4	445,1 ± 253,5*	272,3 ± 171,2***
	NK-Zellen	312,3 ± 197,3	169,2 ± 80,0**	221,9 ± 137,6
% -Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	11,8 ± 3,8	8,1 ± 3,6**	8,8 ± 4,7***
	T-Zellen	71,3 ± 6,9	75,6 ± 18,4	73,9 ± 9,9
	CD4 ⁺ T-Zellen	44,3 ± 6,9	50,3 ± 8,2**	53,5 ± 7,2***
	CD8 ⁺ T-Zellen	27,6 ± 7,7	28,6 ± 8,8	23,1 ± 8,5
	NK-Zellen	16,6 ± 7,4	11,6 ± 4,5**	16,8 ± 9,0
% -Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	60,4 ± 8,8	62,3 ± 11,6*	71,6 ± 8,3***
	CD8 ⁺ T-Zellen	37,4 ± 8,9	34,9 ± 9,6	27,7 ± 8,8***
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	8,8 ± 4,3	14,9 ± 6,2* **	9,4 ± 5,1
	CD25 ⁺ T-Zellen	11,6 ± 6,1	13,8 ± 6,7*	20,1 ± 7,4***
CD4/CD8-Ratio		1,8 ± 0,7	2,0 ± 0,9*	3,0 ± 1,6***

Abbildung 10

Absolute Zellzahlen bzw. der Anteil HLA-DR⁺ und CD25⁺ T-Zellen und CD4⁺ bzw. CD8⁺ T-Zellen am T-Lymphozytenpool abhängig von der PD-Dauer und im Vergleich mit Gesunden



8.3. Einflußfaktoren auf Lymphozytensubpopulationen bei PD-Patienten

8.3.1. Chronische Glomerulonephritis

Die chronische GN ist trotz heterogener Ätiologie gekennzeichnet durch einen andauernden Entzündungsprozeß des Glomerulums. Ob sich aufgrund dieser immunologischen Aktivität Veränderungen im Immunphänotyp des peripheren Blutes der betroffenen Patienten ausmachen lassen, soll eine Gegenüberstellung mit PD-Patienten klären, deren Dialysepflichtigkeit durch andere Grunderkrankungen verursacht wurde. Die statistische Auswertung beim Vergleich der Absolutwerte der untersuchten Zellpopulationen fand keine Signifikanzen. Jedoch lassen die Zahlenwerte bei den Patienten mit einer chronischen GN gegenüber denen ohne GN geringere Zellzahlen erkennen. Diese Verringerung betrifft homogen sowohl die Gesamtlymphozytenzahl, die B- und T-Zellen, sowie die CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten als auch die NK-Zellen, wobei jedoch keine signifikanten Unterschiede erreicht werden. So differiert die Lymphozytenmenge mit $1128 \pm 400,3$ zu $1458 \pm 591,1$ Zellen/mm³, die B-Zellzahl mit $100 \pm 65,2$ zu $133 \pm 82,8$, die T-Zellzahl mit $889 \pm 369,8$ zu $1126 \pm 479,0$ und die NK-Zellzahl mit $133 \pm 53,9$ zu $184 \pm 114,4$ Zellen/mm³ (Patienten mit GN versus Patienten ohne GN). Auch die CD4/CD8-Ratios zeigen keine signifikante Differenz. (Tab. 10)

Tabelle 10

Immunphänotypische Unterschiede der Absolutzahlen zwischen Patienten, deren terminale Niereninsuffizienz durch eine chronische Glomerulonephritis verursacht wurde und PD-Patienten mit renalem Funktionsverlust anderer Ursache

	Lymphozyten (Zellen pro mm ³)		B-Zellen (Zellen pro mm ³)		T-Zellen (Zellen pro mm ³)		CD4⁺ T-Zellen (Zellen pro mm ³)		CD8⁺ T-Zellen (Zellen pro mm ³)		NK-Zellen (Zellen pro mm ³)		Ratio (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	
	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN
Mittelwert	1128	1458	100	133	889	1126	590	756	294	371	133	184	2,2	2,5
Median	1040	1320	80	120	840	1050	484	710	280	280	118	147	2,3	2,3
Minimum	590	670	11	30	290	608	215	370	86	120	74	31	1,1	0,8
Maximum	1660	3140	200	320	1370	2700	1010	1760	540	910	237	442	3,4	6,6
SD	400,3	591,1	65,2	82,8	369,8	479,0	250,3	305,0	147,9	239,1	53,9	114,4	0,8	1,3
n	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23

Das relative Verteilungsmuster, bei dem die mit den untersuchten Oberflächenmarkern besetzten Zellpopulationen als Teil der Gesamtlymphozytenmenge des peripheren Blutes betrachtet wurden, zeichnet sich durch eine deutliche Kongruenz der sich gegenüberstehenden Werte aus. So fanden sich beispielsweise $8,9 \pm 5,1\%$ versus $9,0 \pm 4,6\%$ CD19-exprimierende Lymphozyten, $77,0 \pm 12,0\%$ versus $75,1 \pm 15,9\%$ T-Lymphozyten, unter Letztgenannten $51,3 \pm 7,9\%$ versus $52,9 \pm 8,4\%$ T-Helfer- und $25,6 \pm 8,1\%$ versus $24,7 \pm 8,8\%$ zytotoxische T-Zellen (Reihenfolge: Patienten mit GN versus Patienten ohne GN). Bei den Aktivierungsmarkern CD25 sowie HLA-DR besetzten T-Zellen als prozentualen Anteil an der T-Lymphozytenpopulation standen sich $16 \pm 5,7\%$ versus $16,9 \pm 8,7\%$ bzw. $10,3 \pm 4,1\%$ versus $12,7 \pm 6,2\%$ gegenüber. (Tab. 11)

Tabelle 11

Immunphänotypische Unterschiede zwischen Patienten, deren terminale Niereninsuffizienz durch eine chronische Glomerulonephritis verursacht wurde und PD-Patienten mit renalem Funktionsverlust anderer Ursache im Bereich relativer Zellanteile

	B-Zellen (% an Lymphozyten)		T-Zellen (% an Lymphozyten)		CD4⁺ T-Zellen (% an Lymphozyten)		CD8⁺ T-Zellen (% an Lymphozyten)		NK-Zellen (% an Lymphozyten)		HLA-DR⁺ T-Zellen (% an T-Zellen)		CD25⁺ T-Zellen (% an T-Zellen)	
	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN	mit GN	ohne GN
Mittelwert	9	9	77	75	51	53	26	25	14	12	10	13	16	17
Median	11	9	81	78	52	55	26	21	11	11	10	12	16	15
Minimum	2	3	48	10	37	33	15	9	7	4	5	5	8	6
Maximum	16	19	87	91	61	66	37	45	41	25	19	28	24	47
SD	5,1	4,6	12,0	15,9	7,9	8,4	8,1	8,9	10,5	6,2	4,1	6,2	5,7	8,7
n	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23	9	23

8.3.2. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus hat ein weitreichendes Folgenspektrum im gesamten menschlichen Organismus. Speziell in dieser Studie interessieren die Folgen seiner Pathomechanismen auf das Immunsystem von PD-Patienten. Als Vergleich dient der Teil unserer Patienten, die nicht an dieser Stoffwechselstörung leiden. In der Gegenüberstellung der absoluten Zellzahlen stellte sich heraus, daß alle interessierenden Lymphozytenpopulationen mengenmäßig in den beiden Gruppen (PD-Diabetiker und PD-Nichtdiabetiker) kongruent verteilt waren: Gesamtlymphozyten – $1433,8 \pm 779,2$ versus $1440,0 \pm 638,5$, B-Zellen – $109,8 \pm 102,8$ versus $124,0 \pm 80,7$, T-Zellen – $1079,8 \pm 647,3$ versus $1097,5 \pm 528,9$ Zellen/mm³. Lediglich bei den CD4- bzw. CD8-exprimierenden T-Zellen zeigte sich eine nicht signi-

signifikante Differenz. Hier betrug die CD8⁺ T-Zellzahl der Diabetiker $289,3 \pm 256,5$ Zellen/mm³, die der Nichtdiabetiker lag bei $360,3 \pm 221,8$ Zellen/mm³. Die Helferzellen entsprachen bei gleicher Reihenfolge $681,6 \pm 287,6$ bzw. $736,8 \pm 355,9$ Zellen/mm³. Diesen Erkenntnissen entsprechend differiert auch die CD4/CD8-Ratio nicht wesentlich voneinander ($2,4 \pm 1,2$ versus $2,6 \pm 1,5$). Auch im Hinblick auf eine relative Verteilung der Zellsubpopulationen konnten keine signifikanten Unterschiede deutlich gemacht werden. Sämtliche Werte lagen hier dicht beieinander. Das als T-Zell-Aktivierungsmarker geltende Oberflächenprotein HLA-DR konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus auf einem etwas größeren Teil der T-Lymphozyten nachgewiesen werden (Diabetiker: $16,3 \pm 9,4\%$, Nicht-Diabetiker: $11,5 \pm 6,7\%$), doch ist dieser Unterschied bei weitem nicht signifikant. Das Antigen CD25 wurde auf den T-Lymphozyten der beiden Gruppen in ähnlichem Verhältnis anteilmäßig exprimiert. Tabelle 12 faßt die Durchschnittszahlen der erhaltenen Meßwerte zusammen.

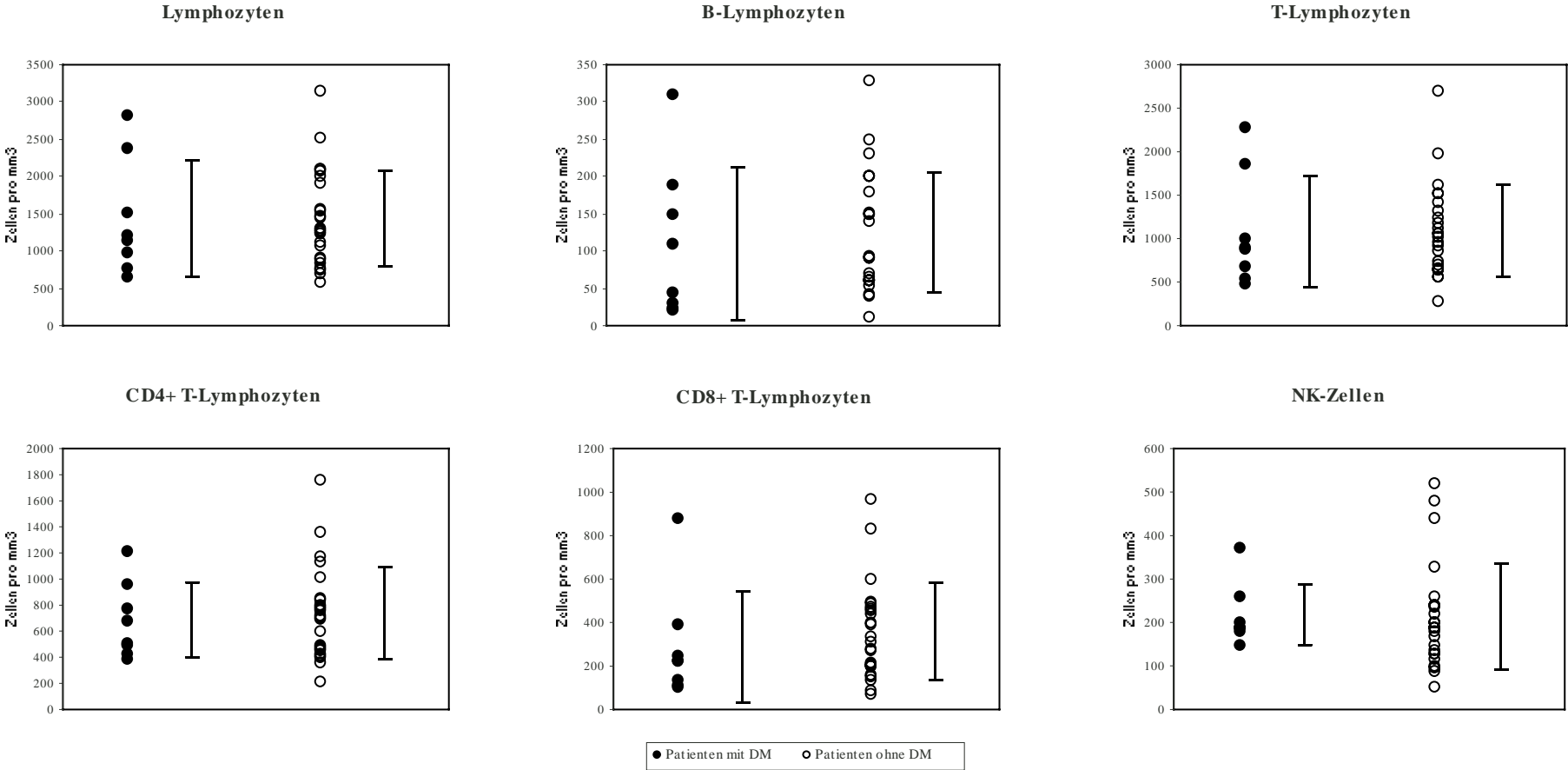
Tabelle 12

Immunphänotypische Unterschiede zwischen diabetischen und nicht diabetischen PD-Patienten (DM = Diabetes mellitus)

		Patienten mit DM Anzahl n=8 Alter: $53,1 \pm 16,4$ Jahre	Patienten ohne DM Anzahl n=24 Alter: $47,1 \pm 14,4$ Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	$1433,8 \pm 779,2$	$1440,0 \pm 638,5$
	B-Zellen	$109,8 \pm 102,8$	$124,0 \pm 80,7$
	T-Zellen	$1079,8 \pm 647,3$	$1097,5 \pm 528,9$
	CD4 ⁺ T-Zellen	$681,6 \pm 287,6$	$736,8 \pm 355,9$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$289,3 \pm 256,5$	$360,3 \pm 221,8$
	NK-Zellen	$216,4 \pm 70,1$	$212,8 \pm 121,5$
% Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	$6,5 \pm 3,5$	$8,3 \pm 4,0$
	T-Zellen	$74,9 \pm 4,9$	$75,5 \pm 9,3$
	CD4 ⁺ T-Zellen	$51,0 \pm 8,5$	$51,3 \pm 9,1$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$28,6 \pm 10,2$	$25,3 \pm 9,1$
	NK-Zellen	$17,8 \pm 6,3$	$15,6 \pm 8,0$
% Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	$66,9 \pm 14,1$	$67,3 \pm 11,0$
	CD8 ⁺ T-Zellen	$32,6 \pm 11,1$	$30,7 \pm 9,5$
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	$16,3 \pm 9,4$	$11,5 \pm 6,7$
	CD25 ⁺ T-Zellen	$20,4 \pm 10,6$	$16,9 \pm 8,0$
	CD4/CD8-Ratio	$2,4 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,5$

Abbildung 11

Gegenüberstellung der lymphozytären Phänotypen von PD-Patienten mit Diabetes mellitus (DM) und denen ohne am Beispiel der Absolutzahlen; die Fehlerbal-
ken entsprechen der einfachen Standardabweichung



8.3.3. Glukose-Konzentration im Dialysat

Um einen ausreichenden osmotischen Gradienten sicherzustellen, muß die Glukose-Konzentration der benutzten Dialyse-Flüssigkeit patientenabhängig individuell festgelegt werden. Dabei müssen damit assoziierte nachteilige Einflüsse auf den dialysierten Organismus in Kauf genommen werden. Es soll verdeutlicht werden, ob sich neben den bekannten Nachteilen einer hohen Glukose-Konzentration im Dialysat auch Beeinträchtigungen des Abwehrsystems ausmachen lassen, die sich in einem veränderten Phänotyp peripherer Blutlymphozyten widerspiegeln. Dafür stellten wir die Patienten mit einer durchschnittlichen Glukose-Konzentration des Tagesdialysates von mehr als 1,8% denen gegenüber, deren tägliche Konzentration 1,8% nicht überstieg. Die Auswertung ergab im Falle der Absolutzahlen zwar leicht niedrigere Werte aller untersuchten Zelltypen bei einer hohen Glukose-Dialysatkonzentration, jedoch sind die Differenzen sehr gering und folglich nicht signifikant (folgende Angaben: Patienten ab 1,8% versus Patienten unter 1,8% Dialysatglukose). So standen sich Lymphozytenzahlen von $1365,0 \pm 587,4$ und $1552,7 \pm 750,3$ Zellen/mm³ gegenüber. Die absolute Zahl CD19-positiver Lymphozyten betrug $99,3 \pm 79,6$ versus $141,0 \pm 90,9$, die der CD3-exprimierenden Lymphozyten $1066,9 \pm 483,3$ versus $1151,5 \pm 632,0$ und die der NK-Zellen $200,2 \pm 103,3$ versus $234,4 \pm 118,2$ Zellen/mm³. Im Falle der T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen ergab der Vergleich $684,1 \pm 265,0$ versus $780,4 \pm 407,7$ (CD4⁺) und $314,8 \pm 193,4$ versus $385,0 \pm 265,3$ Zellen/mm³ (CD8⁺). Dasselbe gilt auch für die relative Verteilung der in die Untersuchung eingeflossenen Zelloberflächenantigene auf den peripheren Lymphozyten. Hier fanden sich Anteile von $6,9 \pm 4,2\%$ versus $8,4 \pm 3,0\%$ B-Zellen, $77,1 \pm 8,7\%$ versus $73,9 \pm 8,0\%$ T-Zellen, $16,0 \pm 8,3\%$ versus $16,5 \pm 7,2\%$ NK-Zellen, $51,4 \pm 9,5\%$ versus $50,9 \pm 8,5\%$ T-Helferzell- und $27,5 \pm 9,8\%$ versus $25,2 \pm 9,0\%$ zytotoxische T-Zellfraktionen. Im Falle der CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen traf dies auch als Anteil an der T-Lymphozytengesamtheit zu. Die Aktivierungsmarker HLA-DR und CD25 wurden bei Patienten mit hoher und niedriger Glukose-Konzentration im Dialysat in gleich hohem Ausmaß auf den T-Zellen exprimiert, HLA-DR⁺ T-Zellen: $12,9 \pm 7,5\%$ versus $12,7 \pm 8,2\%$, CD25⁺ T-Zellen: $16,4 \pm 4,9\%$ versus $19,6 \pm 11,6\%$. Das Verhältnis der T-Helferzellen zu den zytotoxischen T-Lymphozyten war mit $2,7 \pm 1,7$ versus $2,4 \pm 1,1$ in beiden Fällen relativ hoch. Zwischen den beiden Gruppen bestand allerdings keine signifikante Differenz. Auf eine grafische Darstellung wurde hier wegen der eindeutigen Kongruenz der verglichenen Immunphänotypen verzichtet. Alle Zahlenwerte sind zusammenfassend in Tab. 13 aufgeführt.

Tabelle 13

Immunphänotypische Unterschiede zwischen Patienten mit hoher ($\geq 1,8\%$) und niedriger durchschnittlicher Dialysatglukose-Konzentration ($< 1,8\%$)

		Glukose-konzentration $\geq 1,8\%$ Anzahl n=16 Alter: $49,4 \pm 16,5$ Jahre	Glukose-konzentration $< 1,8\%$ Anzahl n=15 Alter: $49,3 \pm 14,0$ Jahre
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	1365,0 \pm 587,4	1552,7 \pm 750,3
	B-Zellen	99,3 \pm 79,6	141,0 \pm 90,9
	T-Zellen	1066,9 \pm 483,3	1151,5 \pm 632,0
	CD4 ⁺ T-Zellen	684,1 \pm 265,0	780,4 \pm 407,7
	CD8 ⁺ T-Zellen	314,8 \pm 193,4	385,0 \pm 265,3
	NK-Zellen	200,2 \pm 103,3	234,4 \pm 118,2
% Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	6,9 \pm 4,2	8,4 \pm 3,0
	T-Zellen	77,1 \pm 8,7	73,9 \pm 8,0
	CD4 ⁺ T-Zellen	51,4 \pm 9,5	50,9 \pm 8,5
	CD8 ⁺ T-Zellen	27,5 \pm 9,8	25,2 \pm 9,0
	NK-Zellen	16,0 \pm 8,3	16,5 \pm 7,2
% Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	66,3 \pm 11,2	67,5 \pm 12,6
	CD8 ⁺ T-Zellen	32,5 \pm 10,1	30,3 \pm 9,9
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	12,9 \pm 7,5	12,7 \pm 8,2
	CD25 ⁺ T-Zellen	16,4 \pm 4,9	19,6 \pm 11,6
	CD4/CD8-Ratio	2,4 \pm 1,1	2,7 \pm 1,7

8.3.4. Chronisch-entzündliche Erkrankungen

Bei einigen unserer Patienten bestand eine Häufung von chronischen Entzündungen im weitesten Sinne schon vor PD-Beginn. Eine vor der Dialysetherapie vorhandene immunologische Defizienz unabhängig von vielfach postulierter Beeinträchtigung des Abwehrsystems in Zusammenhang mit Urämie und Therapie scheint als Ursache wahrscheinlich. Doch ergab die statistische Auswertung keinerlei signifikante Unterschiede der untersuchten Lymphozytensubpopulationen zwischen PD-Patienten mit mehr als einer chronischen Entzündung und solchen mit höchstens einem solchen Geschehen. Die allgemein niedrigen absoluten Lymphozytenzahlen der gesamten PD-Population stellten sich mit $1385,9 \pm 621,0$ versus $1341,3 \pm 499,1$ Zellen/mm³ gleichermaßen ausgeprägt dar. Dies gilt auch für deren Subpopulationen wie B-Zellen mit $123,4 \pm 87,1$ versus $124,9 \pm 70,9$, T-Zellen mit $1083,9 \pm 537,5$ versus $1031,5 \pm 364,6$, unter diesen T-Helferzellen mit $707,7 \pm 341,0$ versus $710,7 \pm 248,6$ und CD8-exprimierende T-Zellen mit $372,0 \pm 240,5$ versus $323,5 \pm 194,2$ sowie NK-Zellen mit $163,6 \pm$

67,7 versus $175,9 \pm 134,5$ Zellen/mm³. Auch unter relativer Betrachtung lagen die verglichenen Zelltypen dicht beieinander. Anteilig an der Lymphozytenmenge waren B-Zellen mit $8,7 \pm 4,7\%$ versus $9,3 \pm 4,9\%$, T-Zellen mit $73,5 \pm 18,9\%$ versus $78,1 \pm 8,0\%$, unter diesen CD4⁺ T-Zellen mit $51,0 \pm 7,7\%$ versus $54,1 \pm 8,7\%$ und zytotoxische T-Zellen mit $25,7 \pm 8,8\%$ versus $24,1 \pm 8,5\%$ vertreten. Bei den Anteilen CD3⁺CD16/56⁺ Lymphozyten standen sich $13,5 \pm 8,2\%$ versus $12,1 \pm 6,8\%$ gegenüber. Die Verteilung der untersuchten Subpopulationen innerhalb der T-Lymphozytenpopulation gestaltete sich ebenso gleichmäßig. So exprimierten $13,4 \pm 5,2\%$ versus $10,5 \pm 6,1\%$ der T-Zellen das MHC II-Antigen HLA-DR und $14,7 \pm 6,3\%$ versus $18,9 \pm 9,1\%$ den IL 2-Rezeptor CD25. (Tab. 14)

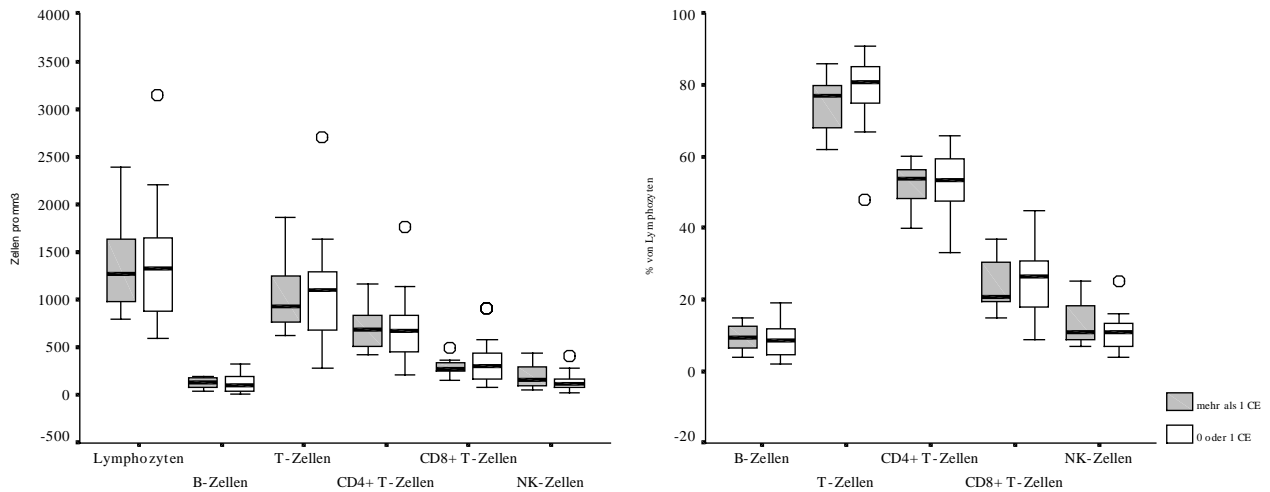
Tabelle 14

Gegenüberstellung der Lymphozytenphänotypen von PD-Patienten mit häufigen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und denen mit höchstens einem solchen Ereignis

		mehr als 1 chron. Entzündung <small>Anzahl n=17 Alter: 51,9 ± 13,9 Jahre</small>	0 oder 1 chron. Entzündung <small>Anzahl n=15 Alter: 42,3 ± 14,4 Jahre</small>
Zellzahlen in Zellen/mm ³	Lymphozyten	1385,9 ± 621,0	1341,3 ± 499,1
	B-Zellen	123,4 ± 87,1	124,9 ± 70,9
	T-Zellen	1083,9 ± 537,5	1031,5 ± 364,6
	CD4 ⁺ T-Zellen	707,7 ± 341,0	710,7 ± 248,6
	CD8 ⁺ T-Zellen	372,0 ± 240,5	323,5 ± 194,2
	NK-Zellen	163,6 ± 67,7	175,9 ± 134,5
% Anteil an Lymphozyten	B-Zellen	8,7 ± 4,7	9,3 ± 4,9
	T-Zellen	73,5 ± 18,9	78,1 ± 8,0
	CD4 ⁺ T-Zellen	51,0 ± 7,7	54,1 ± 8,7
	CD8 ⁺ T-Zellen	25,7 ± 8,8	24,1 ± 8,5
	NK-Zellen	13,5 ± 8,2	12,1 ± 6,8
% Anteil an T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	65,6 ± 10,3	68,1 ± 11,0
	CD8 ⁺ T-Zellen	32,4 ± 8,8	29,9 ± 9,6
	HLA-DR ⁺ T-Zellen	13,4 ± 5,2	10,5 ± 6,1
	CD25 ⁺ T-Zellen	14,7 ± 6,3	18,9 ± 9,1
	CD4/CD8-Ratio	2,2 ± 0,9	2,7 ± 1,4

Abbildung 12

Vergleich des Lymphozytenmusters von PD-Patienten mit mehr als einer chronischen Entzündung (= mehr als 1 CE) und denen mit höchstens einer (= 0 oder 1 CE) anhand ausgewählter Beispiele



8.3.5. Atopische Disposition

Ein Teil unserer Patienten entwickelte im Laufe des Lebens und der langjährigen PD eine Reihe an Überempfindlichkeitsreaktionen. Doch ließen sich bei anderen von uns behandelten Personen keine Hypersensibilisierungen eruieren. Dieses Verhältnis legte bei uns die Vermutung nahe, daß bei prädisponierten Personen (Atopiker) eine mit der Peritonealdialyse assoziierte Variable im Laufe der Behandlungsdauer ein vermehrtes Auftreten dieser Reaktionen verursacht. Ob sich die Beteiligung der lymphozytären Zellpopulationen an diesem Geschehen in zahlen- bzw. verhältnismäßigen Veränderungen im peripheren Blut ausdrückt, ist Gegenstand dieses Vergleiches. Hier verglichen wir den lymphozytären Phänotyp von Patienten mit bekannten Hypersensibilisierungen mit denen ohne Allergien. Die Absolutzahlen der in die Untersuchung einbezogenen Lymphozytensubpopulationen wichen zwischen Atopikern und Patienten ohne bekannte Hypersensibilisierung nicht signifikant von einander ab. Es fiel auf, daß die Gesamtlymphozytenzahl mit $1294,4 \pm 461,7$ versus $1623,6 \pm 839,0$ sowie B-Zellen mit $108,4 \pm 64,9$ versus $135,9 \pm 106,5$, T-Zellen mit $963,5 \pm 342,0$ versus $1259,6 \pm 717,4$, davon CD4-Positive mit $649,6 \pm 222,4$ versus $817,4 \pm 433,9$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten mit $307,8 \pm 183,7$ versus $387,3 \pm 183,7$ Zellen/mm³ bei den Allergikern im Mittel um mindestens 20% gegenüber den anderen vermindert waren, doch streuten die Werte der Nichtatopiker in erheblichem Ausmaß (Abb.13). Die Ausnahme stellte hier die Population der NK-Zellen mit $209,6 \pm 129,8$ versus $218,9 \pm 81,8$ Zellen/mm³ dar. Ihre Durchschnittswerte differierten nur um 5% von einander. Die CD4/CD8-Ratios verhielten sich entsprechend dieser Zellpopulationen, d.h. auch ihre Werte liegen dicht beieinander. Die Betrachtung der Lymphozytensubklassen als prozentualen Bestandteil der Gesamtlymphozyten-

zahl im Vergleich zwischen Atopikern und Nichtatopikern enthält eine nahezu vollständige Übereinstimmung der Verhältnismäßigkeiten. Gleichfalls gilt dies für CD4- und CD8-exprimierende als auch für die den Aktivierungsmarker HLA-DR mit $12,1 \pm 7,7\%$ versus $13,4 \pm 7,8\%$ oder IL-2 Rezeptor tragenden T-Zellen mit $18,5 \pm 10,0\%$ versus $16,9 \pm 6,8\%$ als Teil der T-Lymphozytenpopulation. (Tab. 15)

Abbildung 13

Immunphänotyp von Atopikern und Nichtatopikern (MW \pm SD) am Bsp. einiger Absolutzahlen

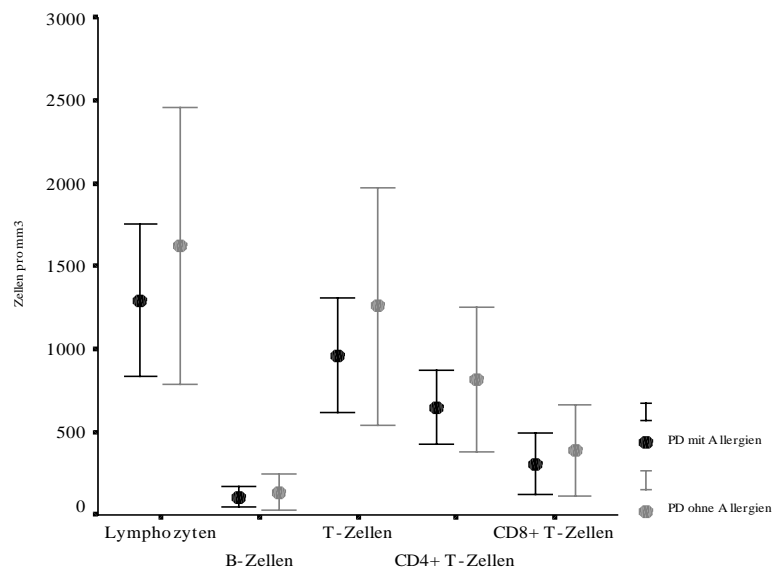


Tabelle 15

Vergleich der Lymphozytenwerte zwischen PD-Patienten mit und ohne Allergien

Allergien	Zellen/mm ³						% Lymphozyten					% T-Zellen				CD4/CD8 Ratio
	Lymphozyten	B-Zellen	T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	CD8 ⁺ T-Zellen	NK-Zellen	B-Zellen	T-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	CD8 ⁺ T-Zellen	NK-Zellen	CD4 ⁺ T-Zellen	CD8 ⁺ T-Zellen	HLA-DR ⁺ T-Zellen	CD25 ⁺ T-Zellen	
Anzahl Alter \pm SD	Zellen/mm ³ \pm SD						% Lymphozyten \pm SD					% T-Zellen \pm SD				\pm SD
ja	1294	108,4	963,5	649,6	307,8	209,6	8,3	75,4	51,2	25,2	15,6	67	30,2	12,1	18,5	2,7
n=18	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
53,1 \pm 16,4	461,7	64,9	342,0	222,4	183,7	129,8	4,3	7,9	8,9	10,0	6,3	11,6	10,3	7,7	10,0	1,7
nein	1624	135,9	1260	817,4	387,3	218,9	7,4	75,4	51,2	27,3	16,9	67,4	32,5	13,4	16,9	2,3
n=14	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
51,7 \pm 14,6	839,0	106,5	717,4	433,9	277,2	81,8	3,5	9,1	8,9	8,6	9,1	12,1	9,3	7,8	6,8	1,0

8.3.6. Peritonitishäufigkeit

Die immunologische Abwehrlage eines PD-Patienten ist mitverantwortlich für die Häufigkeit und Schwere von Bauchfellentzündungen, die er während einer meist jahrelangen Dialyse-Therapie entwickelt. Wir äußern die Vermutung, daß die Ursache für die am Ende der Studie retrospektiv zusammengetragenen Entzündungshäufigkeiten in einer immunologischen Alteration bzw. Defizienz zu Beginn oder sogar vor Einsetzen der Therapie begründet ist. Unter diesem Gesichtspunkt ließe sich eine individuelle Peritonitishäufung einiger Patienten bei völliger Entzündungsfreiheit anderer Probanden erklären. Die statistische Auswertung der Gegenüberstellung von Patienten mit durchgemachten Bauchfellentzündungen und jenen, die während der Behandlung nie ein solches Ereignis zeigten, ergab folgende Erkenntnisse. Die untersuchten Lymphozytenpopulationen zeigten in ihren Zellzahlen keine signifikanten Unterschiede – Lymphozyten: $1413,1 \pm 493,0$ versus $1317 \pm 630,0$, T-Zellen: $1072,6 \pm 359,3$ versus $1046,1 \pm 551,6$, darunter $CD4^+$ T-Zellen: $710,6 \pm 212,7$ versus $707,7 \pm 369,5$ und $CD8^+$ T-Zellen: $362,4 \pm 233,9$ versus $336,2 \pm 207,4$ sowie NK-Zellen: $177,4 \pm 105,4$ versus $161,4 \pm 103,0$ Zellen/mm³. Einzig offenbarten die Patienten mit Peritonitiden eine um circa 25% höhere B-Lymphozytenzahl mit $141,8 \pm 66,4$ gegenüber $106,4 \pm 87,8$ Zellen/mm³ ($p < 0,21$). Bei der Betrachtung der Prozentanteile an der gesamten Lymphozytenmenge lagen die untersuchten Zelltypen (B-Zellen mit, T-Zellen, $CD4^+$ T-Lymphozyten, zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen) der beiden Patientengruppen dicht beieinander, so daß auch hier keine signifikante Differenz zwischen Patienten mit und ohne Peritonitisepisoden festgestellt wurde. B-Zellen waren zu $10,1 \pm 4,3$ versus $7,9 \pm 5,0$, T-Zellen zu $72,9 \pm 17,7$ versus $78,4 \pm 11,0$, davon $CD4^+$ T-Zellen zu $51,6 \pm 8,3$ versus $53,4 \pm 8,3$, $CD8^+$ T-Zellen zu $24,9 \pm 9,5$ versus $25,0 \pm 7,8$ und NK-Zellen zu $12,1 \pm 4,6$ versus $13,6 \pm 9,7\%$ anteilmäßig im Lymphozytenpool vertreten. Die gleiche Aussage kann über die Anteile von T-Helferzellen mit $66,0 \pm 12,3\%$ versus $67,6 \pm 8,8\%$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten mit $31,3 \pm 11,0\%$ versus $31,2 \pm 7,2\%$ als Fraktion der T-Lymphozytenpopulation getroffen werden. Auch das Ausmaß der T-Zellaktivierung ließ keine relevanten Unterschiede erkennen. Der Anteil der IL-2-Rezeptorexpression auf T-Lymphozyten verhielt sich $17,6 \pm 10,1$ zu $15,7 \pm 5,0\%$. HLA-DR-besetzte T-Zellen lagen anteilmäßig bei $11,6 \pm 4,8$ versus $12,5 \pm 6,7\%$. (Tab. 16)

Tabelle 16

Lymphozytensubpopulationen von PD-Patienten mit (P-ja) und ohne (P-nein) Peritonitiden im Laufe ihrer Dialysezeit

	Lymphozyten		B-Zellen		T-Zellen		CD4⁺ T-Zellen		CD8⁺ T-Zellen		NK-Zellen		Ratio	
	(Zellen pro mm ³)		(Zellen pro mm ³)		(Zellen pro mm ³)		(Zellen pro mm ³)		(Zellen pro mm ³)		(Zellen pro mm ³)		(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	
	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein
MW	1413	1317	142	106	1073	1046	711	708	362	336	177	161	2,6	2,3
Med	1290	1305	140	63	940	1065	690	639	290	280	149	120	3,0	2,0
SD	493,0	630,0	66,4	87,8	359,3	551,6	212,7	369,5	233,9	207,4	105,4	103,0	1,5	0,8
Min	800	590	40	11	626	290	430	215	120	86	55	31	0,8	1,0
Max	2390	3140	250	320	1860	2700	1168	1760	910	910	442	410	6,6	3,7

	B-Zellen		T-Zellen		CD4⁺ T-Zellen		CD8⁺ T-Zellen		NK-Zellen		HLA-DR⁺ T-Zellen		CD25⁺ T-Zellen	
	(% von Lymphozyten)		(% von Lymphozyten)		(% von Lymphozyten)		(% von Lymphozyten)		(% von Lymphozyten)		(% von T-Zellen)		(% von T-Zellen)	
	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein	P-ja	P-nein
MW	10	8	73	78	52	53	25	25	12	14	12	13	18	16
Med	10	7	78	83	53	55	21	25	11	11	11	10	17	15
SD	4,3	5,0	17,7	11,0	8,3	8,3	9,5	7,8	4,6	9,7	4,8	6,7	10,1	5,0
Min	4	2	10	48	33	37	9	15	6	4	6	5	6	7
Max	19	18	87	91	61	66	41	45	21	41	23	28	47	26

8.3.7. Häufigkeit von KAST-Infektionen

Die Katheterraustrittsstelle ist eine Prädispositionsstelle für die Besiedelung durch fakultativ oder obligatorisch pathogene Mikroorganismen. Die Infektionshäufigkeit ist dabei aber unterschiedlich hoch zwischen den einzelnen PD-Patienten. Eine ursächliche Variable könnte, wie auch schon bei der Peritonitis vermutet, eine nicht suffiziente Abwehrlage der betroffenen Person darstellen. Diese These soll die Gegenüberstellung der Lymphozytenwerte von PD-Patienten mit häufigen KAST-Infektionen und Probanden ohne ein solches Ereignis im Laufe ihrer PD-Therapie untermauern bzw. widerlegen. Im Bereich der untersuchten Absolutzellzahlen wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen deutlich. Sämtliche Werte, ausgenommen der NK-Zellen, lagen im Vergleich dicht beieinander. Zum Beispiel wiesen die Patienten mit KAST-Entzündungen eine mittlere Gesamtlymphozytenzahl von $1376,7 \pm 492,9$ Zellen/mm³ im peripheren Blut auf. Demgegenüber standen $1358,0 \pm 606,9$ Zellen/mm³ im Blut der von solch einer Inflammation nie Betroffenen. Geringfügige Differenzen in einzelnen Subpopulationen wie B-Zellen mit $127,2 \pm 87,7$ versus $119,6 \pm 66,5$, T-Zellen mit $995,2 \pm 343,0$ versus $1153,1 \pm 591,3$, darunter Helferzellen mit $688,7 \pm 233,1$ versus $739,0 \pm 379,6$ und CD8⁺ T-Zellen mit $309,1 \pm 191,8$ versus $408,1 \pm 247,3$ und NK-Zellen mit $189,5 \pm 118,7$ versus $140,0 \pm 68,0$ Zellen/mm³ zeigten keine signifikanten Ausmaße. Das relative Zellverteilungsmuster war bei den gegenübergestellten Personen nahezu deckungsgleich. So standen sich beispielsweise

zwischen Patienten mit und ohne KAST-Infektionen $9,2 \pm 5,1\%$ versus $8,8 \pm 4,3\%$ B- und $72,4 \pm 18,3\%$ versus $80,5 \pm 4,5\%$ T-Zellen gegenüber. Die Aktivierungsmarker HLA-DR mit $10,3 \pm 4,6\%$ versus $14,6 \pm 6,4\%$ bzw. CD25 mit $15,6 \pm 8,3\%$ versus $12,3 \pm 4,8\%$ zeigten ebenfalls keine signifikanten Differenzen.

Tabelle 17

Lymphozytensubpopulationen von PD-Patienten mit (mit KE) und ohne Katheterraustrittsstellenentzündungen (ohne KE)

	Lymphozyten		B-Zellen		T-Zellen		CD4⁺T-Zellen		CD8⁺T-Zellen		NK-Zellen		Ratio	
	(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(Zellen pro mm ³) mit KE ohne KE		(CD4 ⁺ /CD8 ⁺) mit KE ohne KE	
MW	1324	1425	127	120	995	1153	689	739	309	408	190	140	2,7	2,1
Med	1300	1340	118	120	990	1050	720	632	280	383	160	130	2,5	1,7
SD	466,1	688,2	87,7	66,5	343,0	591,3	233,1	379,6	191,8	247,3	118,8	68,0	1,3	0,9
Min	590	770	11	30	290	626	215	370	86	151	31	55	0,8	1,1
Max	2210	3140	320	250	1640	2700	1168	1760	910	910	442	286	6,6	3,6

	B-Zellen		T-Zellen		CD4⁺T-Zellen		CD8⁺T-Zellen		NK-Zellen		HLA-DR⁺T-Zellen		CD25⁺T-Zellen	
	(% von Lymphozyten) mit KE ohne KE		(% von Lymphozyten) mit KE ohne KE		(% von Lymphozyten) mit KE ohne KE		(% von Lymphozyten) mit KE ohne KE		(% von Lymphozyten) mit KE ohne KE		(% von T-Zellen) mit KE ohne KE		(% von T-Zellen) mit KE ohne KE	
MW	9	9	72	81	53	52	23	28	14	11	10	15	16	12
Med	10	8	76	81	55	52	21	30	11	11	10	13	17	13
SD	5,1	4,3	18,3	4,5	9,0	7,2	9,1	7,0	8,8	4,2	4,6	6,4	8,3	4,8
Min	2	4	10	71	33	40	9	17	4	4	5	7	9	6
Max	19	16	91	87	66	65	45	37	41	17	22	20	47	21

8.3.8. Lymphozytenalterationen bei durchlaufener PD-Therapie und nachfolgender Hämodialyse

Die unterschiedlichen Verfahren der Peritoneal- und Hämodialyse mit den ihnen eigenen Nachteilen induzieren charakteristische Pathomechanismen. Wir vermuten therapieabhängige Einflüsse auf das Immunsystem, welche sich im absoluten und relativen lymphozytären Verteilungsmuster im peripheren Blut ausdrücken könnten. Entsprechend der unter Punkt 6.2.1.2. näher erläuterten Patientenpopulation fanden wir im Blut der Patienten während der PD eine durchschnittliche Lymphozytenzahl von $1452,5 \pm 508,7$ Zellen/mm³. Die Messung der Werte während ihrer Hämodialysezeit ergab mit $916,3 \pm 328,7$ Zellen/mm³ signifikant niedrigere Zahlen ($p < 0,05$). Bei Betrachtung der untersuchten Subpopulationen dieser Zellreihe zeigte sich, daß diese Lymphozytopenie während der HD-Phase im wesentlichen aus der Verminderung der B- und NK-Zellen resultierte. Diese wiesen signifikante Differenzen zwischen den jeweiligen Dialysemethoden auf. Die Messung während der PD ergab $145,8 \pm$

59,3 B-Lymphozyten und $253,1 \pm 128,1$ NK-Zellen je mm^3 (beides $p < 0,05$). Zur Zeit der Hämodialyse lagen die B-Zellen bei nur $74,1 \pm 38,3$ und die $\text{CD3}^+ \text{CD16}/56^+$ Zellen bei $116,4 \pm 65,6$ Zellen/ mm^3 . Auch die T-Lymphozytenzahl und mit ihr ebenfalls die CD4- und CD8-exprimierenden T-Zellen sind bei der HD-Messung niedriger, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß. Die Zellzahlen betragen bei der Untersuchung während der PD versus der Bestimmung im HD-Zeitraum für T-Lymphozyten: $1035,1 \pm 372,6$ versus $700,8 \pm 281,2$, für T-Helferzellen: $657,6 \pm 203,2$ versus $467,8 \pm 271,5$, und für zytotoxische T-Zellen: $352,0 \pm 241,1$ (Angaben in Zellen/ mm^3). Die CD4/CD8-Quotienten sind zu beiden Kontrollzeitpunkten erhöht, differieren aber nur unwesentlich voneinander. Im Bereich der relativen Zellanteile zeichneten sich mit Ausnahme der NK-Zellen keine Veränderungen zwischen den beiden Meßzeitpunkten ab. Ihr Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl betrug bei der Erhebung während der PD $17,0 \pm 6,7\%$, zum Zeitpunkt der HD-Messung $12,9 \pm 7,3\%$. Diese Differenz ist jedoch nicht signifikant. Der Teil aktivierter T-Zellen von T-Lymphozyten verdeutlichte im Vergleich sowohl für HLA-DR-tragende als auch für CD25-positive T-Zellen leicht unterschiedliche Werte. Aber auch hier kann nicht von signifikanten Differenzen gesprochen werden. (Abb. 14, Tab. 18)

Abbildung 14

Darstellung signifikanter Unterschiede zwischen während PD bzw. während HD gemessenen Lymphozytenmustern von 8 Patienten

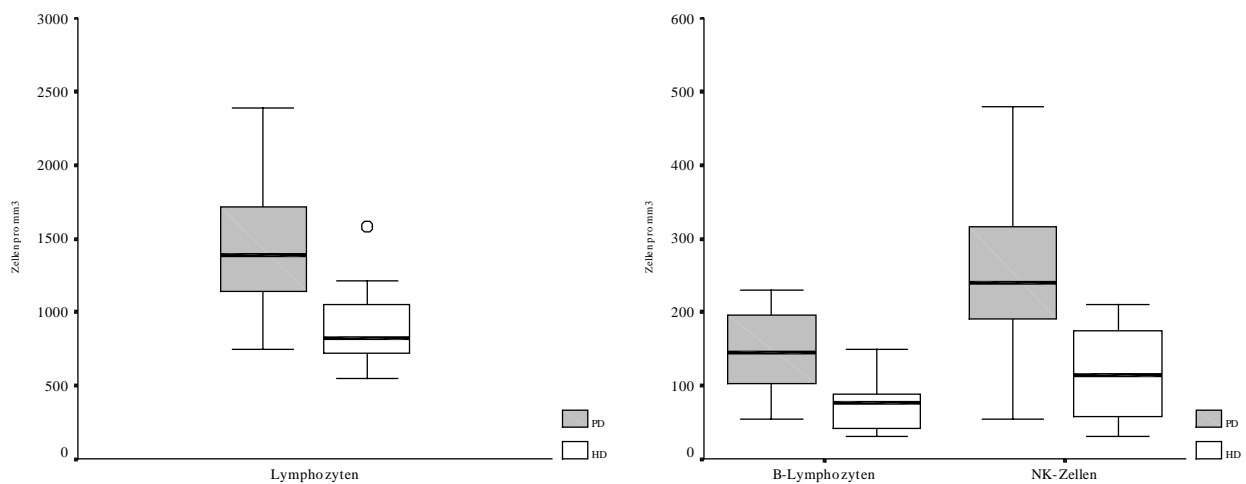


Tabelle 18

Immunphänotypische Unterschiede von Patienten bei Messung während PD bzw. HD (* p<0,05)

	Lymphozyten* (Zellen pro mm ³)		B-Zellen* (Zellen pro mm ³)		T-Zellen (Zellen pro mm ³)		CD4⁺ T-Zellen (Zellen pro mm ³)		CD8⁺ T-Zellen (Zellen pro mm ³)		NK-Zellen* (Zellen pro mm ³)		Ratio (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	
	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD
Patient I	1460	850	200	86	1070	645	690	408	310	215	190	118	2,2	1,9
Patient II	1070	900	140	80	700	590	600	490	70	100	220	210	8,0	4,9
Patient III	1520	1580	149	90	1000	1310	777	1110	223	280	372	110	3,4	3,9
Patient IV	750	710	53	30	653	600	358	400	274	220	53	60	1,3	1,8
Patient V	1210	550	110	40	910	410	680	230	250	80	190	30	2,7	3,0
Patient VI	2390	800	190	43	1860	707	960	348	880	315	260	54	1,1	1,1
Patient VII	1910	730	230	74	1130	484	800	316	340	168	480	179	2,3	1,9
Patient VIII	1310	1210	94	150	958	860	396	440	469	450	260	170	0,9	1,0
Mittelwert	1452,5	916,3	145,8	74,1	1035,1	700,8	657,6	467,8	352,0	228,5	253,1	116,4	2,7	2,4
Median	1385,0	825,0	144,5	77,0	979,0	622,5	685,0	404,0	292,0	217,5	240,0	114,0	2,3	1,9
SD	508,7	328,7	59,3	38,3	372,6	281,2	203,2	271,5	241,1	120,5	128,1	65,6	2,3	1,4
Minimum	750	550	53	30	653	410	358	230	70	80	53	30	0,9	1,0
Maximum	2390	1580	230	150	1860	1310	960	1110	880	450	480	210	8,0	4,9

	B-Zellen (% von Lymphozyten)		T-Zellen (% von Lymphozyten)		CD4⁺ T-Zellen (% von Lymphozyten)		CD8⁺ T-Zellen (% von Lymphozyten)		NK-Zellen (% von Lymphozyten)		HLA-DR⁺ T-Zellen (% von T-Zellen)		CD25⁺ T-Zellen (% von T-Zellen)	
	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD	PD	HD
Patient I	14	10	73	76	47	48	21	25	13	14	10	8	25	8
Patient II	13	9	65	66	56	54	7	11	21	23	11	16	41	14
Patient III	10	6	66	83	51	70	15	20	24	7	12	21	11	38
Patient IV	7	4	86	85	47	57	36	33	6	8	37	36	7	18
Patient V	9	8	75	75	56	42	21	15	16	6	8	11	32	25
Patient VI	8	5	78	88	40	43	41	39	11	7	14	27	14	14
Patient VII	12	9	59	66	42	43	18	23	25	24	8	10	14	5
Patient VIII	7	12	73	71	30	36	35	37	20	14	13	11	13	4
Mittelwert	10,0	7,9	71,9	76,3	46,1	49,1	24,3	25,4	17,0	12,9	14,1	17,5	19,6	15,8
Median	9,5	8,5	73,0	75,5	47,0	45,5	21,0	24,0	18,0	11,0	11,5	13,5	14,0	14,0
SD	2,7	2,7	8,4	8,4	8,7	10,8	11,8	10,2	6,7	7,3	9,5	9,8	11,8	11,4
Minimum	7	4	59	66	30	36	7	11	6	6	8	8	7	4
Maximum	14	12	86	88	56	70	41	39	25	24	37	36	41	38

8.4. Prüfung auf Abhängigkeit von Peritonitis bzw. KAST-Infektion und untersuchten Einflußvariablen

Die Inflammation des Peritoneums und auch die Entzündung des peritoneal-kutanen Zuganges gelten als die gefürchtetsten und zugleich auch häufigsten Komplikationen der PD-Therapie. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer veränderten Immunkompetenz durch Merkmale wie Geschlecht, chronische Glomerulonephritis, Diabetes mellitus, Dialysatglukose-Konzentration, allgemeine chronische Entzündungen bzw. aus einer modulierten Abwehrlage resultierenden Merkmalen wie Allergien und diesen beiden dramatischen Ereignissen soll hier mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes dargestellt werden. Die Auswertung ergab in bezug auf das Merkmal Geschlecht keinen erkennbaren Zusammenhang, weder mit der Peritonitishäufigkeit, noch mit der Prävalenz von Katheterraustretsstellenentzündungen. Auch die chronische GN als möglicher immunmodulierender Faktor korrelierte nicht mit den beiden inflammatorischen Komplikationen einer PD-Therapie. Die vielfältigen durch einen Diabetes mellitus verursachten Pathomechanismen haben weltweit belegte und anerkannte abwehrbeeinträchtigende Wirkungen. Die Diabetiker unter den von uns behandelten PD-Patienten zeigten eine erhöhte Prävalenz für Bauchfellentzündungen mit 14 Fällen gegenüber 2 Fällen ohne jemals durchgemachte peritoneale Entzündungen. Dagegen standen 10 PD-Probanden mit positiver Peritonitisanamnese und 14 mit einer leeren Historie. Die statistische Auswertung ergab hierbei eine geringe Korrelation, die jedoch mit $p=0,1$ nicht signifikant war. Der Zusammenhang zwischen Zuckerkrankheit und der Anfälligkeit für KAST-Entzündungen gestaltete sich hingegen in umgekehrter Weise (Diabetiker versus Nichtdiabetiker: KAST-Infektion/ja: 3 versus 16 Fälle; KAST-Entzündung/nein: 5 versus 8 Patienten). Doch auch hier war die Korrelation bei weitem nicht signifikant ($p=0,15$). Im Hinblick auf die interessierenden inflammatorischen Ereignisse konnte keine Abhängigkeit von der verabreichten Dialysatglukose gefunden werden. Auch im Laufe des Lebens erworbene chronisch-entzündliche Erkrankungen scheinen weder für Bauchfellentzündungen noch für KAST-Infektionen zu prädisponieren. Gleiches gilt für die Häufigkeit von Allergien als Zeichen immunologischer Alterationen. (Tab. 19)

Tabelle 19

Kreuztabellen zur Darstellung von Korrelationen zwischen Peritonitis- bzw. KAST-Infektionshäufigkeit und möglichen Einflußvariablen (Σ = Summe, CE = allgemeine chronische Entzündungen)

	Männer	Frauen	Σ	GN		Σ	Diabetes		Σ	Glukose		Σ	allg. chron. E.		Σ	Allergien		Σ
				ja	nein		ja	nein		<1,8%	\geq 1,8%		\leq 1	>1		ja	nein	
Peritonitis / ja	5	11	16	4	12	16	6	10	16	8	8	16	8	8	16	11	5	16
Peritonitis / nein	6	10	16	5	11	16	2	14	16	8	7	15	7	9	16	7	9	16
Σ	11	21	32	9	23	32	8	24	32	16	15	31	15	17	32	18	14	32
Chi-Quadrat	0,14			0,15			2,67			0,03			0,13			2,03		
kritischer Wert bei p<0,05	3,84			3,84			3,84			3,84			3,84			3,84		
kritischer Wert bei p<0,01	6,63			6,63			6,63			6,63			6,63			6,63		

	Männer	Frauen	Σ	GN		Σ	Diabetes		Σ	Glukose		Σ	allg. chron. E.		Σ	Allergien		Σ
				ja	nein		ja	nein		<1,8%	\geq 1,8%		\leq 1	>1		ja	nein	
KAST / ja	6	13	19	5	14	19	3	16	19	9	10	19	10	9	19	11	8	19
KAST / nein	5	8	13	4	9	13	5	8	13	7	5	12	5	8	13	7	6	13
Σ	11	21	32	9	23	32	8	24	32	16	15	31	15	17	32	18	14	32
Chi-Quadrat	0,16			0,08			2,12			0,35			0,62			0,05		
kritischer Wert bei p<0,05	3,84			3,84			3,84			3,84			3,84			3,84		
kritischer Wert bei p<0,01	6,63			6,63			6,63			6,63			6,63			6,63		

9. Diskussion

9.1. Diagnostischer und therapeutischer Nutzen der Untersuchungen für den PD-Patienten

Das Abwehrsystem ist durch seine Komplexität in der Lage, mit sehr spezifischen Antworten pathologische Zustände des Organismus zu bekämpfen und zu beseitigen. Dieser Fakt einer spezifischen Reaktion kann bei vielen Erkrankungen phänotypisch nachgewiesen und oft auch als diagnostisches Kriterium herangezogen werden. Die Phänotypisierung von Lymphozyten im peripheren Blut stellt grundsätzlich eine praktikable Möglichkeit dar, Momentaufnahmen des Zustandes der Immunsituation zu erhalten. Herangezogen wird dies z.B. in der Verlaufsbetrachtung bei HIV-Patienten. Anhand der Bestimmung von CD4-positiven T-Zellen können hier prognostische Aussagen getroffen werden. Allerdings beträgt der Anteil der im Blut zirkulierenden Lymphozyten am Gesamtpool nur ca. 2%. So rückt die Untersuchung der Lymphozytenfunktion und deren Beeinträchtigung durch spezifische Pathomechanismen einzelner Krankheitsbilder mehr und mehr in den Vordergrund. Die Kenntnis über die Modulation hinsichtlich Sekretion von Transmittersubstanzen (Interleukinen), Reaktion auf die Stimulation durch solche Botenstoffe, Migrations- und Proliferationsverhalten uvm. stellt detaillierte Aussagen über die Potenz zu immunologischen Alterationen in Aussicht. Jedoch haben sich diese Untersuchungen im Gegensatz zur Immunphänotypisierung u.a. aus kommerziellen Gründen in der Routine des Klinikalltags noch nicht etablieren können.

Das Immunsystem des terminal niereninsuffizienten Patienten ist im Vergleich zum gesunden Individuum ein hochstrapaziertes Organsystem. Viele Autoren bestätigten sowohl Alterationen von Immunzellpopulationen, darunter auch Lymphozyten, der lokalen Abwehrbarriere Peritoneum als auch im peripheren Blut von Peritonealdialyse-Patienten [9,13,29,60,61]. Verantwortlich gemacht für diese Veränderungen werden jedoch eine Vielzahl von einflußgebenden Faktoren. Dabei wird der Urämie von vielen der größte Stellenwert zugeschrieben. Doch die oft vorhandene Multimorbidität von Patienten mit renaler Insuffizienz (Diabetes mellitus, Hypertonie, Anämie, häufige Infektionen usw.) läßt eine große Zahl von ursächlichen Variablen wahrscheinlich werden.

9.2. Bedeutung der untersuchten Einflußvariablen für die PD-Therapie

Gesamtvergleich: Die absolute Lymphozytopenie der von uns untersuchten PD-Population entsprach den Ergebnissen von Giacchino et al. bei der Untersuchung einer reinen CAPD-Population [32]. In unserer Studie resultierte sie im wesentlichen aus der Verminderung von B- und NK-Zellen. Auch der relative B-Lymphozytenanteil zeigt signifikant erniedrigte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Aussagen legen den Schluß nahe, daß die humorale Immunantwort des Dialysepatienten beeinträchtigt ist, und dieser Zustand vor allem zu bakteriellen Infektionen prädisponiert. Die mittlere T-

Zellzahl hingegen ist prozentual gesehen signifikant höher als beim gesunden Probanden. Hierbei wird dies vor allem durch den erhöhten Anteil von T-Helferzellen hervorgerufen, deren Durchschnittswert signifikant höher war als bei der Kontrolle (sowohl als Anteil von Lymphozyten als auch von T-Zellen). Diese Ergebnisse widersprechen in vitro-Studien, welche eine Inhibition der CD4⁺ T-Zellpopulation in urämischen Seren beschrieben [39,93]. Wir deuten die CD4⁺ T-Zellvermehrung als reaktive Antwort auf den signifikant verringerten Anteil der CD8⁺ T-Zellzahl an der T-Lymphozytenmenge, deren verminderte Präsenz bei PD-Patienten die Beeinträchtigung der zellvermittelten Immunität unterstreicht. Die Verringerung der absoluten NK-Zellzahl spricht für die Affektion der nicht MHC-vermittelten Zytotoxizität, wobei sich jedoch der Anteil der NK-Zellen am Gesamtlmphozytenpool nicht signifikant vom Kontrollwert unterschied. Zusätzlich zeigt der Nachweis signifikant erhöhter HLA-DR⁺ und CD25⁺ T-Zellen deutlich die Aktivierung der T-Lymphozyten-subpopulation.

Der **Einfluß des Lebensalters** auf den lymphozytären Phänotyp im peripheren Blut ist heute noch Gegenstand heftiger Diskussionen. So beschrieben Hannet et al. 1992 altersabhängige Veränderungen des Lymphozytenmusters (Tab. 3) [38]. Doch fanden sich diese Ergebnisse im wesentlichen bei der Betrachtung der ersten Lebenshälfte, in der der gesamte menschliche Organismus gravierende Veränderungen durchläuft. Die uns interessierende Altersgruppe der 18- bis 70-Jährigen wurde dort zu einer Probandengruppe zusammengefaßt. Da die körperliche Entwicklung in der zweiten Lebenshälfte ungleich langsamer verläuft, dürften auch lymphozytäre Alterationen geringere Ausmaße annehmen. In unserer Kontrollgruppe (62 Gesunde) unterlagen 2 Subpopulationen signifikanten Veränderungen beim Vergleich von Individuen unter 45 Jahren mit denen ab dem 45. Lebensjahr aufwärts. So lag der Anteil HLA-DR⁺ T-Zellen bei den Älteren mit $11,3 \pm 5,5\%$ deutlich höher als bei den Jüngeren mit durchschnittlich $7,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). Außerdem wiesen die über 45-jährigen Kontrollen mit $10,3 \pm 3,1\%$ einen signifikant niedrigeren B-Zellanteil gegenüber den unter 45-Jährigen mit $12,4 \pm 4,0\%$ auf ($p < 0,05$). Der Altersvergleich innerhalb unserer PD-Gruppe ergab keine signifikanten Veränderungen. Im Überblick betrachtet zeigten sowohl jüngere als auch ältere PD-Patienten altersunabhängig niedrigere Gesamtlmphozytenzahlen als junge und alte Kontrollprobanden. Diese Zytopenie ließ sich in allen Absolutzahlen der untersuchten Subpopulationen wiederfinden. Der oben beschriebene signifikant niedrigere B-Zellanteil an der Lymphozytenzahl bei den über 45-jährigen Gesunden gegenüber den unter 45-Jährigen zeigte sich innerhalb der PD-Gruppe nicht, wobei schon die jüngeren Dialyse-Patienten mit $9 \pm 3,9\%$ relativ niedrige Werte aufwiesen. Auch die in der Kontrolle gefundene signifikante Diskrepanz HLA-DR-exprimierender T-Zellen ließ sich in der PD-Gruppe nicht wiederfinden, im Gegensatz zu von DePaoli [22] beschriebenen erhöhten HLA-DR⁺ T-Zellen bei CAPD-Patienten über 60 Jahren. Beide Altersgruppen unserer Dialysepatienten offenbarten relativ hohe Anteile dieser Subpopulation. So ähneln also die Anteile CD19-positiver Lymphozyten und HLA-DR-exprimierender T-Zellen der PD-Patienten eher denen eines gesunden Individuums höheren Lebens-

alters. Die Kenntnis, daß innerhalb der Dialyse-Gruppe keine altersabhängigen Unterschiede existieren, jedoch der Vergleich zwischen PD-Patienten und der Kontrolle vielfältige Unterschiede einzelner Zellpopulationen aufdeckte, gibt Anlaß zu der Vermutung, daß der veränderte lymphozytäre Phänotyp von PD-Patienten eher Folge der Grunderkrankung und/oder der Therapie ist. Vorbehalte, älteren niereninsuffizienten Personen eine PD-Therapie zukommen zu lassen, werden in dieser Hinsicht entkräftet.

Mit dem Wissen um vielfältigste Modulationen im humanen Organismus unter der Wirkung von Hormonen ist die Abklärung des Einflusses der **Geschlechtszugehörigkeit** von großer Bedeutung. Doch sind Untersuchungen über Variationen des Abwehrsystems in Abhängigkeit vom Geschlecht des PD-Patienten äußerst rar. Am Beispiel von löslichen CD23-Rezeptoren, die als Zeichen einer B-Zellaktivierung gelten, konnte kein Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit aufgezeigt werden [24]. Die Gegenüberstellung von Männern und Frauen unserer PD-Population ergab eine signifikante Lymphozytopenie bei den männlichen Individuen ($1152,7 \pm 440,3$ Zellen/mm³). Bei den Dialyse-Patientinnen maßen wir durchschnittlich $1588,1 \pm 718,4$ Zellen/mm³. Die verminderte Lymphozytenzahl resultierte relativ homogen aus Zytopenien aller untersuchten Subpopulationen (B-, NK- und T-Zellen sowie deren Subklassen Helfer- und zytotoxischen T-Zellen). In welcher Ursache die absolute Lymphozytopenie der dialysierten Männer begründet war, bleibt letztlich unklar. Doch zeigten die relativen Zellanteile der CD4⁺, CD8⁺ und NK-Zellen keine Unterschiede in ihrer Verteilung, so daß in dieser Hinsicht die zellvermittelte Immunantwort der beiden Geschlechter unter der PD-Therapie gleichen Einflüssen zu unterliegen scheint. Ebenfalls stellte sich bei beiden ein ähnliches Maß der T-Zellaktivierung (HLA-DR⁺ und CD25⁺ T-Zellen) dar. Die Gegenüberstellung der Geschlechter unserer gesunden Population zeigte ein nahezu identisches Lymphozytenmuster. Der Vergleich von PD-Männern und gesunden Männern bzw. von PD-Frauen und gesunden Frauen ergab erwartete weitreichende Unterschiede, die sich schon im Vergleich zwischen PD-Patienten und Gesunden offenbarten. Somit tritt das jeweilige Geschlecht als Einflußvariable bei Alterationen des peripheren Phänotyps sowohl bei Gesunden als auch bei PD-Patienten in den Hintergrund.

PD-Dauer: Die oftmals Jahre andauernde Ersatztherapie der terminalen Niereninsuffizienz durch die in unserem Fall angewandte Peritonealdialyse gilt unter manchen Autoren als Ursache der Veränderungen des lymphozytären Phänotyps und anderen Immunzellen wie Peritonealmakrophagen [13]. So wurden moderate Verringerungen der T-Lymphozytenzahlen beobachtet. T-Zellzahl-Anstiege nach 12-monatiger CAPD-Therapie wurden von Giacchino et al. beschrieben [32]. Andere berichteten über eine Besserung der Lymphopenie über die Dauer der Dialysetherapie [63]. Daneben fanden sich keine zeitabhängigen Alterationen im Verhältnis der CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen [39]. In anderen Studien konnte über einen CAPD-Zeitraum von mehr als 30 Monaten ein stetig abfallender Prozentanteil an B-Zellen berichtet werden [64,67,68], im Gegensatz zu Beschreibungen steigender B-Zell-Prozentanteile

[63]. Andere Studien fanden an PD-Patienten keine Veränderungen der peripheren Blutlymphozyten, weder absolut noch prozentual [60,61,79]. Offensichtlich sind die Aussagen der Arbeiten untereinander sehr kontrovers. Unsere Ergebnisse belegen eine allgemeine Lymphozytopenie, die sich bei den langzeitdialysierten Patienten am stärksten ausgeprägt darstellte und mit $1441,3 \pm 712,3$ ein signifikantes Niveau gegenüber der Kontrolle mit $1835,3 \pm 521,1$ Zellen/mm³ aufwies. Sowohl die absolute als auch die relative B-Zellzahl war zwar im Vergleich zum Gesunden erniedrigt, zeigte aber zwischen der durchschnittlich 6,4- und 47,8-monatigen PD-Dialysedauer keine signifikante Änderung. Entgegen der oben genannten Aussagen fanden wir eine nur angedeutete Verringerung der T-Zellen über die Zeit. Jedoch war die Population der zytotoxischen T-Zellen bei den langzeitdialysierten Probanden (PD-II) signifikant niedriger als in PD-I und bei den Gesunden. Die NK-Zellen (absolut und relativ) hingegen waren zum Zeitpunkt der im Mittel 6,4-monatigen PD-Therapie am geringsten. Lewis et al. beobachteten hingegen bei Patienten zu Beginn der CAPD-Therapie signifikant erhöhte NK-Zellen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe [60]. Die prozentuale Verteilung der CD4⁺ T-Zellen in der Gesamtlymphozytenmenge war zu beiden Dialysezeitpunkten gegenüber der Vergleichspopulation erhöht, zeigte aber kaum unterschiedliche Werte zwischen PD-I und PD-II. Bei Betrachtung des T-Helferzellanteils an der T-Zellmenge wurden die höchsten Zahlen zur Zeit der 47,8-monatigen Therapie gefunden. Die Probanden, die im Mittel ca. 4 Jahre peritonealdialysiert wurden, wiesen gegenüber den ein ca. halbes Jahr Dialysierten und den Gesunden eine signifikant erhöhte CD4/CD8-Ratio auf. Die durch HLA-DR-Expression gekennzeichneten aktivierten T-Lymphozyten zeigten sich nach 6,4-monatiger Behandlungsdauer signifikant erhöht, was für eine vermehrte Antigen-Auseinandersetzung zu Beginn der PD spricht. Zu der gleichen Feststellung kamen auch andere Arbeiten [60,88]. CD25-besetzte T-Zellen treten anteilmäßig bei den Patienten in PD-II am meisten auf, sind aber auch in Phase I schon signifikant gegenüber dem „Normalen“ erhöht. Dies deutet darauf hin, daß die Dialysedauer einen entscheidenden Einfluß auf die chronische T-Zellaktivierung mit steigender Expression des IL-2-Rezeptors hat. Die Vielfalt der gefundenen Alterationen bisheriger Studien spiegelt wohl in nicht zu unterschätzendem Maße unterschiedliche Bedingungen in den untersuchten Populationen wider. Doch wird auch bei uns deutlich, daß der Zeitverlauf der PD-Therapie Einflüsse auf den lymphozytären Phänotyp nimmt, die wahrscheinlich Auswirkungen auf die Fähigkeit zur immunologischen Abwehr haben. Therapeutisch kann jedoch aus dieser Erkenntnis noch kein besonderer Nutzen gezogen werden. Gelänge es in weiteren Untersuchungen, die Ursache der zeitabhängigen Lymphozytopenie und der chronischen T-Zellaktivierung zu eruieren, wären neue therapeutische Ansätze denkbar.

Die **chronische Glomerulonephritis** ist nur ein Überbegriff für eine Vielzahl von eigenständigen Krankheitsbildern. Jedoch ist allen der inflammatorische Angriff am Glomerulum gemeinsam [17], einer Funktionseinheit, die neben der Ultrafiltration in Verbindung mit der Makula densa und dem Mesangium außerdem noch wichtige mechanische, immunologische und auto-, para- bzw. endokrine Aufgaben hat. Mesangiumzellen haben die Fähigkeit zur Phagozytose, können Antigene prozessieren

und „präsentieren“. Sie spielen also eine wichtige Rolle bei der Initiierung immunologischer Prozesse. Diese Zellen sind mit einer fast unüberschaubaren Zahl von Hormonrezeptoren (z.B.: Vasopressin, Angiotensin II, Endothelin, Thromboxan und Parathormon) ausgestattet. So stimulieren aktivierte Mesangialzellen wiederum antigenspezifische CD4⁺ T-Zellen, die zunächst in den Glomerula und nach einigen Tagen auch im Interstitium der Niere zu finden sind [76]. Am Beispiel der rapid-progressiven GN konnte die Beteiligung der T-Zellen an der Pathogenese der Erkrankung im Mausmodell dargestellt werden. So wurde durch Injektion eines Schafantikörpers gegen die glomeruläre Basalmembran eine Nephritis induziert. Im Gegensatz dazu blieben Mäuse ohne CD4⁺ T-Lymphozyten oder MHC-Klasse-II-Antigene gesund [90], was zeigt, daß die T-Helferzellpopulation eine zentrale Rolle in der inflammatorischen Genese spielt [41,44,55,56]. Hingegen scheint der Prozeß CD8⁺-Zell-unabhängig zu sein [86]. Auch konnte man in Rattenmodellen bei einer durch Anti-Basalmembran-AK induzierten GN keine Akkumulation von NK-Zellen nachweisen, was gegen die Beteiligung einer direkten zellvermittelten Zytotoxizität spricht [45]. Bei lymphozytären Untersuchungen an Personen mit einer membranproliferativen GN zeigten sich jedoch im Kontrast dazu signifikant erhöhte NK-Zellzahlen bei einem signifikanten Abfall der CD4/CD8-Ratio [43]. In unserem Patientengut fand sich keine signifikante systemische Alteration in Hinblick auf den Immunphänotyp an GN erkrankter Probanden. Die Anteile von T-Helferzellen, CD8⁺ T-Zellen und NK-Zellen verhielten sich in dieser Reihenfolge zwischen Probanden mit chronischer Glomeruluminflammation und denen ohne folgendermaßen: 51,3% versus 52,9%, 25,6% versus 24,7% und 13,7% versus 12,5%. Einzig auffällig war eine nicht signifikant niedrigere Gesamtlymphozytenzahl der Patienten mit GN, die sich gleichmäßig bei allen untersuchten Subpopulationen widerspiegelte (GN: 1127,0 ± 400,3; ohne GN: 1457,8 ± 591,1 Zellen/mm³). Das gibt Anlaß zu der Vermutung, daß, obwohl chronisch präsent, die renale inflammatorische Aktivität keine relevanten Auswirkungen auf den Immunstatus des Organismus hat. Viele größtenteils experimentelle Arbeiten unterstreichen die immunologische Genese der Glomerulonephritis. Ebenfalls werden immunmodulatorische Therapieansätze in naher Zukunft für möglich gehalten [70]. Doch scheint eine Prädisposition von PD-Patienten mit einer chronischen GN für Infektionen aufgrund einer systemischen Immundefizienz unseren Daten nach ausgeschlossen.

Die Potenz des **Diabetes mellitus** zur Immunmodulation ist weithin bekannt. Jedoch fanden sich im peripheren Lymphozytenmuster unserer PD-Population keine Anhalte für zuvor in anderen Studien beschriebene Veränderungen in (nicht-)urämischen Individuen mit dieser Stoffwechselerkrankung. So zeigte al-Kassab et al. an Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes (IDDM), aber ohne renale Affektion, einen erhöhten Prozentsatz HLA-DR⁺ T-Zellen und CD25-bestückter T-Lymphozyten. Außerdem deckte er in bezug auf Suppressor/Induktor-T-Zellen (CD4⁺/CD45R⁺) und Helfer/Induktor-T-Zellen (CD4⁺/CDw29⁺) große Unterschiede zwischen Diabetikern und Gesunden als Ausdruck einer beeinträchtigten zellvermittelten Immunität auf [2]. Ebenso fand Jackson et al. erhöhte CD8⁺/HLA-DR⁺ T-Zellen bei Patienten mit IDDM [48]. Eine andere Arbeit belegte klare Korrelationen von

IDDM und einer T-Helferzell-dominierten Immunantwort bei Peritonealdialyse-Patienten [92]. Andere Autoren beschrieben erhöhte Helfer/Suppressor-Quotienten (CD4/CD8) als Zeichen vermehrter T-Helferzellaktivität [70]. Die beschriebenen Abnormalitäten wurden jedoch selektiv in Populationen mit einem Diabetes mellitus Typ-I gefunden. Wir hingegen faßten Typ-I- und Typ-II-Diabetiker zusammen, ausgehend von der Annahme, daß die Immunmodulation bei Diabetikern Folge der assoziierten Stoffwechselsituation ist. Schon 1997 untersuchten wir in kleinerem Rahmen das Lymphozytenmuster von diabetischen und nichtdiabetischen PD-Patienten, wobei sich bei letzteren eine erniedrigte Zahl CD8⁺ T-Zellen andeutete [65]. Auch Delmonico et al. betrachteten allgemein den lymphozytären Phänotyp von diabetischen Dialyse-Patienten (Typ-I- und Typ-II-Diabetiker) und konnten dabei den Ergebnissen der vorliegenden Studie entsprechend keine Alterationen aufdecken [21]. Entsprechend diesen Erkenntnissen dürften IDDM und Typ-II-Diabetes bei der Betrachtung des Abwehrsystems nicht zusammengefaßt werden. Der insulinabhängige Diabetes mellitus scheint im Gegensatz zum nicht-insulinabhängigen Typ die Potenz zu einer ausgeprägten CD4⁺-Zell-dominierten Immunmodulation zu haben, was die Vermutung nahelegt, daß früher beschriebene Immunmodulationen beim IDDM nicht Folge der pathologischen Stoffwechselsituation sind, die sich in beiden Krankheitsbildern ähnelt, sondern wahrscheinlich primärer Natur sind. So sollte in späteren Studien der Diabetes mellitus entsprechend seiner Ätiologie betrachtet werden, so daß der IDDM durch seine T-Zell-Dysregulation weiterhin als Prädisposition für Peritonitiden, KAST-Entzündungen und andere Infektionskrankheiten angenommen werden muß.

Dialysatglukose-Konzentration: Einige Arbeiten der Vergangenheit, insbesondere in vitro-Studien, demonstrierten auffallend klar, daß zur Zeit benutzte Peritonealdialyseflüssigkeiten bioinkompatible Eigenschaften aufweisen. Neben einem niedrigen pH-Wert, hoher Osmolarität und dem Lactatgehalt mehrten sich Beweise einer immunologisch-suppressorischen Wirkung von hoher Glukosekonzentration in der Dialyse-Lösung. Deutlich wurde dies durch eine reduzierte Lebensfähigkeit von Leukozyten und Mesothelzellen als auch durch eine beeinträchtigte Phagozytosekapazität und Zytokinproduktion von Makrophagen [50]. So beschrieben z.B. Brulez et al. eine signifikant niedrigere Phagozytoseaktivität und erhöhte IL-8-Produktion von Peritonealmakrophagen im Milieu eines 2,27% Glukose-enthaltenden Dialysats gegenüber einer auf 1,1% Aminosäuren-basierenden Lösung bei in vitro-Versuchen als Zeichen einer Bioinkompatibilität des hohen Glukose-Anteils mit opsonischer Aktivierung des Immunsystems [10]. Jorres et al. beschrieb eine verringerte Zytokinfreisetzung (IL-6, TNF- α) bei ansteigender Glukosekonzentration im Vergleich zwischen 1,5% und 4,5% Glukose-enthaltendem und mit Bikarbonat-Puffer versetztem Dialysat. Gegenüber einer konventionellen 1,5% Glukose-haltigen Lösung zeigte sich jedoch bei den beiden gepufferten Flüssigkeiten eine deutlich geringere Hemmung der Zytokinproduktion. Dies spricht für einen zusätzlichen Einfluß des pH-Wertes auf das peritoneale Zellmilieu [49]. Calame et al. gelang der Nachweis einer durch die Dialysatglukosekonzentration beeinträchtigten antibakteriellen Abwehr am Rattenmodell, indem sie bei den

Tieren nach definierten Verweilzeiten der Flüssigkeit in der Peritonealhöhle mit *Staphylococcus aureus* eine Peritonitis induzierte. Hierbei war die nach 24 Stunden gemessene Bakterienzahl positiv korreliert mit der Glukosekonzentration des Dialysats [11]. 1995 konnten K. Honda und Mitarbeiter eine signifikant erhöhte Expression interzellulärer Adhäsionsmoleküle wie CD11a und CD54 auf T-Lymphozyten im peripheren Blut von Patienten, bei denen hochosmolares Dialysat regelmäßig zur Anwendung kam, aufdecken [42]. Zusammenfassend sprechen sämtliche Untersuchungen für einen immunsupprimierenden Einfluß der Glukose. Auch ein Zusammenhang mit der Prävalenz und Stärke peritonealer Inflammationen scheint bewiesen [11]. Hingegen fanden wir in unserer Population von 32 Peritonealdialysepatienten weder signifikante Veränderungen im peripheren Lymphozytenmuster noch eine positive Korrelation zur Häufigkeit von Bauchfellentzündungen bzw. KAST-Infektionen im Hinblick auf eine hohe ($\geq 1,8\%$) bzw. niedrige ($< 1,8$) durchschnittliche Glukosekonzentration im Dialysat der einzelnen Probanden. So scheint doch einzig und allein das lokale Milieu des Bauchraumes, abhängig von der Zuckerkonzentration (und anderen Faktoren), abwehrdepressive Eigenschaften aufzuweisen. Eine systemische Wirkung konnten wir hingegen nicht nachweisen. Dies läßt die Vermutung zu, daß PD-Patienten grundsätzlich einer Gefährdung durch Inflammationen via Peritoneum ausgesetzt sind. Jedoch sind sie in bezug auf die Menge der jeweiligen Dialysat-Glukose nicht zu Infektionen prädisponiert, die sich in anderen Organen abspielen.

Die Chronizität einer entzündlichen Erkrankung bedeutet eine permanente Auseinandersetzung des Immunsystems mit einem Antigen. Jedoch ist der Organismus nicht in der Lage, den verursachenden Faktor zu eliminieren. Eine **Häufung chronischer Erkrankungen** läßt auf ein insuffizientes Abwehrsystem schließen. Dieser andauernde Prozeß wiederum, unabhängig vom jeweiligen infektiösen Agens, kann seinerseits zu Störungen der Immunabwehr führen. Lewis et al. verdeutlichte 1993 in einer Fallbeschreibung die mögliche Immunsuppression durch eine chronische Infektion mit dem Cytomegalie-Virus einer 60-jährigen CAPD-Patientin [62]. Als Folge ist eine Prädisposition von betroffenen PD-Patienten zu häufigen Infektionen (Peritonitis, KAST-Infektion u.s.w.) durchaus denkbar und könnte sich durch Zeichen einer erhöhten Aktivierung von Zellen des peripheren Lymphozytensystems darstellen. So konnte schon ein Zusammenhang zwischen erhöhten löslichen CD23-Rezeptoren bei Dialysepatienten und chronischen Infektionen als Zeichen einer erhöhten B-Zellaktivierung dargestellt werden [24]. Außerdem wären Zytopenien im Sinne einer Immundefizienz denkbar. Doch enthielt die Auswertung der erhaltenen Werte von PD-Patienten mit mehr als einer chronischen Krankheit und denen mit höchstens einem solchen Leiden keinerlei signifikante Unterschiede bei der Expression von IL-2 Rezeptoren oder dem Oberflächenmarker HLA-DR auf T-Zellen, obwohl sie bei beiden Gruppen in relativ hohem Maße vertreten waren. Auch verringerte Zellzahlen einzelner Zellpopulationen wurden bei Erstgenannten nicht verzeichnet. Bleibt die Präsenz der Entzündungsreaktion beim betroffenen Individuum unumstritten, so muß wohl doch angenommen werden, daß die immunologische Auseinandersetzung mit dem Antigen in der Masse der Fälle (chronische Bronchitis, chro-

nische Gastritis, Rheumatoidarthritis, u.s.w.) ein mehr lokales Geschehen ist, welches keine Auswirkungen auf den Lymphozytären Phänotyp im Blut hat oder mögliche Alterationen von der Krankheitsaktivität abhängig sind. Schlußfolgernd ist entsprechend diesen Ergebnissen die anamnestische Häufung chronisch-entzündlicher Krankheiten kein Ausschlußkriterium für das Verfahren der Peritonealdialyse, jedoch sollte einer möglichen Immunmodulation durch chronisch-virale Infektionen weiter nachgegangen werden.

Eine Vielzahl an zum Teil noch nicht definierten Individual- und Umweltfaktoren, einschließlich der **Atopie**, prädisponieren zu einer immunologischen Sensibilisierung [51], doch zeigt sich der Zusammenhang zwischen Allergiehäufigkeit und Immunalteration mit Infektprädisposition speziell in gefährdeten Personengruppen wie Dialysepatienten noch weitgehend unerforscht. Umgekehrt scheint auch eine chronisch-renale Insuffizienz bei hoher Antigenexposition (z.B.: Latex) für die Häufigkeit von Allergien nicht zu prädisponieren [51]. Wir vermuteten, daß im Laufe des Lebens erworbene Allergien in einer durch ein verändertes peripheres Lymphozytenmuster zu Tage tretenden immunologischen Abweichung, später verstärkt durch Erkrankung und/oder Therapie, begründet sind. Dies konnte durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Allergen-Sensibilisierungen. Die durchschnittlich etwas niedrigeren absoluten Zellzahlen der untersuchten Lymphozytenpopulationen, ausgenommen der NK-Zellen, sind nicht signifikant, lassen aber Platz für weitere Spekulationen. Letztendlich fanden sich keine Unterschiede des peripheren Lymphozytenmusters, die Ausdruck einer höheren Prädisposition zu Sensibilisierungen sein könnten. Dies schließt ein Screening von Patienten für die Eignung dieser Therapiemethode in dieser Hinsicht aus. Ebenfalls bestätigt sich die Atopie als Risikofaktor für immunologische Alterationen, wie sie in unserer und anderen Patienten-Populationen auftraten, nicht. Letztlich muß gesagt werden, daß die Häufung von Überempfindlichkeitsreaktionen in unserer Patientenpopulation wohl ungeeignet ist zur Definition eines Allergikers. So kann nicht ausgeschlossen werden, daß die eigentliche „Menge“ an Hypersensibilisierungen gegen bestimmte Stoffe anamnestisch nicht objektiv ermittelt werden kann. Je nachdem, wie häufig und in welcher Konzentration sich die Noxe in der Umwelt des Individuums wiederfindet, spielt diese Allergie für den Menschen eine mehr oder weniger große Rolle. So können also auch Überempfindlichkeiten bestehen, die für das Individuum durch die Seltenheit der Disposition unbekannt bleiben. Auf der anderen Seite wird dem PD-Patienten eine Vielzahl an Antigenen für eine allergische Sensibilisierung angeboten. Dies fand sich in überdurchschnittlich häufigen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pflaster, Medikamente, Desinfektions- und Kontrastmittel wieder (Daten hier nicht gezeigt).

Neben unseren Erfahrungen zeigten auch weitere klinische Untersuchungen, daß nur ein Teil von PD-Patienten häufiger **Peritonitiden** entwickelt. Wir hielten dafür eine immunologische Prädisposition für verantwortlich, wie sie schon bei CAPD-Patienten im Kindesalter beschrieben wurde [1], die beson-

ders die Beeinträchtigung der zellvermittelten Antwort betrifft. Lewis et al. gingen sogar noch weiter mit der These einer chronischen Virusinfektion (z.B.: CMV) [62], die eine immunologische Defizienz durch Unterdrückung von Phagozytose-Aktivität, humoraler Abwehr und zellvermittelter Antwort herbeiführen kann [7] und somit zu Infektionen mit mikrobiellen Erregern prädisponiert [73]. In der Tat fand Lewis bei einer Patientin mit 9 Peritonitis-Episoden innerhalb eines Jahres eine Inversion der CD4/CD8-Ratio, verursacht durch eine Erhöhung von CD8⁺ T-Zellen und eine vermehrte HLA-DR-Expression auf T-Zellen, ein lymphozytäres Bild, wie es auch bei CMV-Infektionen gefunden wird [72,75]. Dieser Zustand von Aktivierung des Abwehrsystems bei gleichzeitiger Immundefizienz entspricht erstaunlich gut der Beschreibung des „Paradoxons des Immunsystems in Urämie“ von Descamps-Latscha [25]. Für diese These spricht weiterhin, daß die Prävalenz von CMV-Infektionen bei Dialyse-Patienten wesentlich häufiger ist als in der gesunden Bevölkerung. Doch können die von uns gefundenen Ergebnisse die von Lewis et al. postulierten lymphozytären Alterationen nicht bestätigen. Allerdings wies keine unserer Patienten klinische Zeichen einer CMV-Infektion auf. Wir konnten im zu Beginn der PD-Therapie bestimmten peripheren Lymphozytenmuster von Patienten mit später durchlaufenen Peritonitiden und denen ohne solche Ereignisse keine signifikanten phänotypischen Unterschiede als Zeichen einer Infektprädisposition finden. So beschrieben auch andere Studien während Peritonitisepisoden im Gegensatz zu Peritoneallymphozyten keine Veränderungen bei Lymphozyten des peripheren Blutes [60]. Entsprechend unseren Ergebnissen halten wir eine immunologische Prädisposition von PD-Patienten für die Entwicklung von Peritonitisepisoden für unwahrscheinlich, wobei weitere Untersuchungen in Hinsicht auf die Korrelation von chronisch-viralen Infektionen und Peritonitishäufigkeit für die Bestätigung bzw. Widerlegung oben genannter Thesen von entscheidender Bedeutung sind. Ebenfalls nicht außer Betracht gelassen werden sollten wohl auch individuelle hygienische Unterschiede bei den täglichen Beutelwechsel-Prozeduren sowie andere bisher unbekannte Faktoren.

KAST-Infektionen: Der Konnektionsbereich in der Bauchhaut des Patienten gilt als Locus minoris resistenciae der PD. Die ständige Präsenz potentieller Infektionserreger im Gebiet des Katheteraustrittes verlangt ein suffizientes Abwehrsystem des dialysierten Organismus. Trotz auffälliger Unterschiede in der individuellen Prävalenz solcher Ereignisse in unserem Patientengut fanden sich jedoch keine immunphänotypischen Unterschiede zwischen Personen mit bzw. ohne KAST-Infektionen hinsichtlich der untersuchten Lymphozytensubpopulationen. Ist eine Infekthäufung bei immunsupprimierter Abwehrlage nicht von der Hand zu weisen, so scheint die Ätiologie einer Inflammation im Bereich des Katheteraustrittes noch auf anderen Faktoren zu beruhen. Hier ist die korrekte Handhabung bei der Konnektion abhängig von Erfahrung und Geschick des Ausführenden [49]. Weiterhin muß hinzugefügt werden, daß unsere Definition eines Entzündungsereignisses der Katheteraustrittsstelle (KAST) relativ allgemein gefaßt ist. So sollten in eine Beurteilung besser noch die Zeitdauer (akut/chronisch) und die genaue Lokalisation des Affektes (exit-site-/Tunnel-Infektion) mit einbezogen werden. Gucek

et al. wiesen ebenfalls schon auf den Nachteil unterschiedlicher Klassifikationen hin. Sie unterteilten Tunnelinfektionen in einer prospektiven Studie in externe Cuff-Infektion, Inter-Cuffsegment-Infektion und interne Cuffinfektion und legten aufgrund ihrer Ergebnisse nahe, die externe Cuff-Infektion als Tunnelinfekt zu klassifizieren [35]. Nur durch eine einheitliche Klassifikation ließen sich verschiedene Studienerkenntnisse im Zusammenhang mit Katheteraustrittstelleninfekten miteinander vergleichen [34]. Dementsprechend hätten diese auch in therapeutischer Hinsicht größeren Wert.

Die grundsätzlich verschiedenen Funktionsweisen der beiden Therapieverfahren **Hämo- und Peritonealdialyse** bedingen multiple, für die Methode teilweise charakteristische Einflüsse auf die Homöostase des behandelten Organismus. So zeigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gewöhnlich umfassende Defekte der zellvermittelten Immunität und somit eine beeinträchtigte Abwehr für Infektionen [31]. Einige Studien haben schon den schädigenden Effekt der HD auf die Lymphozytenfunktion bestätigt [3,40] bzw. eine deutliche T-Zell-Aktivierung nachgewiesen [6,14,16,52,80]. Auch zeigten sich verschieden stark ausgeprägte Einschränkungen von Immunzellfunktionen zwischen PD und HD [93]. Weiterhin sind absolute Lymphozytenzahlen als prognostischer Index sowohl für HD als auch für PD im Gespräch [15]. Wir haben es uns zur Aufgabe gestellt, bei 8 erst peritoneal-dann später hämodialysierten Patienten durch diesen Switch bedingte Unterschiede des lymphozytären Phänotyps im peripheren Blut nachzuweisen. Dabei könnte im Falle der PD eine Auswaschung von Immunzellen im Sinne eines dem Verlust nicht nachkommenden medullären Ersatzes für Alterationen verantwortlich gemacht werden. Der Hämodialyse zugeschriebene Veränderungen werden unter anderem zirkulierende inhibitorische Substanzen [33,39], die im geringeren Umfang als bei der PD eliminiert werden, zugewiesen [63,71]. Auch der Kontakt mit bioinkompatiblen Oberflächen (Dialysemembranen, Füllmaterialien usw.) könnte dafür ausschlaggebend sein. Nakahama et al. berichteten z.B. über signifikant erhöhte IL 6-Level von HD-Patienten gegenüber CAPD-Patienten und Gesunden [66]. Collart et al. beschrieben im Vergleich von HD- und CAPD-Patienten in beiden Populationen verringerte CD8⁺ T-Zellzahlen [19]. Letztlich ist bei beiden Verfahren ein urämischer Grundzustand nicht zu vermeiden, der ebenfalls als bedeutender Faktor einer Immundefizienz postuliert wird. Die These der Auswaschung von peritonealen Immunzellen bei der Anwendung der PD und die daraus resultierende periphere Lymphozytopenie scheint mit dem Vergleich der 32 PD-Patienten und der 62 Personen starken gesunden Population gestützt. Unsere Ergebnisse in Hinblick auf die 8 mit beiden Therapieverfahren behandelten Probanden zeigten jedoch Lymphozytenverteilungen mit anderer Aussage. Zum Zeitpunkt der HD-Behandlung wiesen die untersuchten Patienten eine signifikante Lymphozytopenie von $916,3 \pm 328,7$ versus $1452,5 \pm 508,7$ Zellen/mm³ während der PD auf ($p < 0,05$). Somit wird die „Auswaschungsthese“ wiederum entkräftet, da die Methode der HD keinen Austausch zellulärer Bestandteile erlaubt. Jedoch bleibt die Frage, ob eine Zelladhäsion an Dialysemembranen systemisch bedeutsam ist und so eine Zytopenie bedingt. Signifikant niedrigere Zellzahlen mit $74,1 \pm 38,3$ Zellen/mm³ wiesen auch die B-Lymphozyten zur HD-Messung auf ($p < 0,05$). Zur Zeit der PD

betragen die Werte durchschnittlich noch $145,8 \pm 59,3$ Zellen/mm³. Die NK-Zellzahl erfuhr durch den Therapieswitch ebenfalls eine signifikante Abnahme von $253,1 \pm 128,1$ (während PD) auf $116,4 \pm 65,6$ Zellen/mm³ (während HD) ($p < 0,05$). Der anteilmäßige Phänotyp zeigte unveränderte Verteilungsstrukturen zwischen zu beiden Untersuchungszeiträumen. Zusammenfassend ist hier auf die deutlich gewordenen Verteilungsunterschiede hinzuweisen, die einen mit der Therapieform assoziierten Einfluß auf das periphere Lymphozytenverteilungsmuster wahrscheinlich machen. Das Ausmaß der T-Zellaktivierung, gemessen an der Präsenz der Oberflächenmarker HLA-DR und CD25, war zu beiden Meßzeitpunkten gleich hoch, so daß die Therapiemethode nicht verantwortlich zu sein scheint für die lymphozytäre Präaktivierung urämischer Patienten. Die Beeinträchtigung der humoralen (B-Zytopenie) bzw. zellvermittelten (verminderte NK-Zellen) Immunität bei HD-Therapie stützt die These inkompatibler Membranen, beweist sie jedoch nicht. Sollte sich die HD-assoziierte Lymphozytopenie in weiteren Studien bestätigen, könnte dies weitreichende Konsequenzen für die Wahl der Dialysemethode haben.

10. Zusammenfassung

Bei 32 PD-Patienten und 62 gesunden Probanden wurden die Lymphozytensubpopulationen im peripher-venösen Blut mittels Doppelmarkerimmunfluoreszenz und Durchflußzytometrie untersucht. Hierbei interessierten die Zellklassen: B-Zellen, T-Lymphozyten (mit den Untergruppen Helfer- bzw. zytotoxische T-Zellen), NK-Zellen und die mit Aktivierungsmarkern besetzten Subklassen der T-Zellmenge (HLA-DR⁺ und CD25⁺). In 8 Fällen der PD-Gruppe konnte nach ihrer Umstellung auf Hämodialyse erneut der lymphozytäre Phänotyp bestimmt werden.

Die Auswertung der Ergebnisse bei der Gegenüberstellung von PD-Patienten (n=32) und der Kontrolle (n=62) ergab eine signifikante Lymphozytopenie der Dialyse-Patienten, welche im wesentlichen in der Verminderung der Absolutzahlen der B-Zell-, CD8⁺-T-Zell- und NK-Zellpopulation begründet lag. Die Betrachtung der Prozentanteile offenbarte eine B-Zellverminderung bei erhöhten T-Lymphozytenzahlen und unverändertem NK-Zellanteil. Die T-Zellmenge zeichnete sich bei den PD-Patienten durch eine erhöhte CD4⁺-T-Zellfraktion bei entsprechend verringerter CD8⁺-T-Lymphozytenpopulation aus, was sich in einer erhöhten CD4/CD8-Ratio widerspiegelte. Die Expression der aktivierungsassoziierten Moleküle HLA-DR und CD25 war gegenüber der Kontrolle ebenfalls deutlich gesteigert.

Hinsichtlich des Lebensalters ließen sich weder bezogen auf die absoluten noch auf die relativen Zellzahlen innerhalb der PD-Gruppe signifikante Unterschiede der Lymphozytensubpopulationen zwischen Probanden unter 45 (n=15) und Patienten ab dem 45. Lebensjahr (n=17) feststellen. Dagegen

erbrachte die Auswertung der Kontrolle nach dem gleichen Einteilungsprinzip (<45 Jahre: n=45, ≥45 Jahre: n=17) einen signifikant höheren B-Zellanteil an Lymphozyten der jüngeren Probanden und eine vermehrte Expression der HLA-DR-Moleküle auf T-Zellen im höheren Alter.

Die Einteilung der Patientengruppe nach dem jeweiligen Geschlecht ergab außer einer signifikant verringerten Lymphozytenzahl bei den Männern (n=11) keine Alterationen der Absolutzahlen im Vergleich zu den Frauen (n=21). Auch das relative Verteilungsmuster wies keine Alterationen auf. Die Kontrolle zeigte bezüglich der Geschlechtsaufteilung (Männer: n=32, Frauen: n=30) ebenfalls eine hohe Übereinstimmung aller untersuchten Parameter.

Die Untersuchung des Blutes von Patienten mit relativ kurzer Dauer der Peritonealdialyse PD-I (im Mittel: 6,4 Monate, n=16) und denen mit einer PD-Dauer von durchschnittlich 47,8 Monaten (n=16) PD-II und der Vergleich mit der Kontrolle brachte folgende signifikanten Ergebnisse zu Tage: verringerte Lymphozyten bei PD-II gegenüber den Gesunden, absolute B-Zellverringering bei PD-I und -II im Vergleich zu Gesunden, weniger CD8-exprimierende T-Zellen in PD-II gegenüber PD-I und der Kontrolle, NK-Zellverminderung in PD-I verglichen mit den Gesunden, prozentual weniger B-Lymphozyten und anteilig mehr CD4-besetzte T-Zellen in PD-I und -II als in der gesunden Gruppe, erhöhter Anteil von Helferzellen an der T-Zelllinie in PD-II im Vergleich zu PD-I und Kontrolle, konsekutiv verminderter Anteil CD8-positiver T-Zellen am T-Lymphozytenpool in PD-II gegenüber der Kontrolle, verringerter NK-Zellanteil in PD-I gegenüber den Gesunden, CD4/CD8-Ratio-Erhöhung in PD-II und vermehrte HLA-DR-Expression auf den T-Zellen während PD-I im Vergleich zu PD-II und Kontrolle sowie höhere Anteile CD25-bestückter (IL-2, α -Kette) T-Zellen in PD-II verglichen mit PD-I und den Gesunden.

Die Gegenüberstellung der gefundenen Werte von PD-Patienten mit einer chronischen GN (n=9) und denen mit anderer Ursache der terminalen Niereninsuffizienz (n=23) erbrachte keine signifikanten Unterschiede, jedoch fiel bei Erstgenannten eine absolute Lymphozytopenie auf, welche in gleichem Maße B-, T- und NK-Zellen betraf.

Der lymphozytäre Phänotyp der PD-Patienten mit Diabetes mellitus (n=8) zeigte eine deutliche Übereinstimmung zum Zellmuster der Dialysepatienten ohne diese Stoffwechselerkrankung (n=24). Auch im Hinblick auf eine unterschiedliche Glukosekonzentration in der Dialyseflüssigkeit (Glukose \geq 1,8%: n=16; Glukose<1,8%: n=15) konnten keine absoluten bzw. relativen Veränderungen der interessierenden Subpopulationen aufgedeckt werden.

Die Lymphozytenverteilung von PD-Patienten mit anamnestischer Häufung chronisch-entzündlicher Erkrankungen vor Beginn der Dialysepflichtigkeit (n=17) ließ keine signifikanten Unterschiede im

Vergleich zu Patienten mit maximal einer solcher Erkrankung (n=15) erkennen. Ebenso erbrachte der Vergleich in bezug auf eine Allergiehäufung bei PD-Patienten (Allergiker: n=18; Nichtallergiker: n=14) keine Differenzen in der Verteilung der einzelnen Subpopulationen.

Sowohl die Frequenz von Bauchfellentzündungen (PD-Patienten mit Peritonitiden: n=16; ohne Peritonitiden: n=16) als auch die Häufigkeit von KAST-Infektionen (Probanden mit Katheterinfekten: n=12; ohne: n=20) resultierte nicht aus Veränderungen des lymphozytären Phänotyps. Es konnten in beiden Vergleichen keine signifikanten Unterschiede verzeichnet werden.

Die Gegenüberstellung der Meßwerte von 8 Patienten, jeweils im Zeitraum ihrer PD- bzw. ihrer späteren HD-Therapie bestimmt, offenbarte eine signifikante Lymphozytopenie zum Zeitpunkt der HD-Behandlung, resultierend aus signifikant verringerten absoluten B- und NK-Zellzahlen bei nichtsignifikant-veränderten Helfer- ($CD4^+$) und zytotoxischen ($CD8^+$) T-Lymphozyten.

Variablen, welche von uns als Ursache (Geschlecht, GN, Diabetes mellitus, Dialysatglukose, Allergieneigung) bzw. Folge (chronisch-entzündliche Erkrankungen) einer Immundefizienz angenommen wurden, korrelierten weder mit einer Häufung von Peritonitiden noch von KAST-Infektionen in signifikantem Ausmaß.

Die Untersuchungsergebnisse führen zu der Schlußfolgerung, daß immunologische Alterationen im peripheren Blut von PD-Patienten maßgeblich durch die Therapieform selbst verursacht werden. Deutlich gemacht werden konnte der Einfluß der PD-Dauer auf die Lymphozytenverteilung und den Aktivierungszustand lymphozytärer Zellen. Des weiteren ließ sich entsprechend unseren Ergebnissen eine hohe Dialysatglukosekonzentration als Immunmodulator ausschließen. Pathologische Zustände bzw. Erkrankungen, welche bei diesem Patientengut die Multimorbidität ausmachen, scheinen ebenso wenig Ursache des veränderten Lymphozytenmusters zu sein wie individuelle Faktoren (Alter und Geschlecht). Sowohl chronische Erkrankungen (speziell: chronische GN) als auch Diabetes mellitus und Atopie bedingen keine Änderungen im peripheren Immunphänotyp des PD-Patienten. Die Inzidenz von Peritonitiden bzw. KAST-Infektionen resultiert nicht aus im peripheren Blut nachweisbaren Lymphozytenalterationen zu Beginn der PD-Therapie. Die nachgewiesenen immunologischen Alterationen bei PD-Patienten korrelieren nicht mit der Häufigkeit dieser beiden Entzündungsereignisse. Die nachgewiesenen Veränderungen des Lymphozytenmusters bei Patienten während der PD und nachfolgender HD stützen die Vermutung der in der Therapiemethodik begründeten Lymphozytenveränderungen, da sich das Ausmaß der Urämie bei beiden Dialyseformen nicht wesentlich unterscheidet. Schlußfolgernd scheinen sowohl die Urämie als auch relevante Begleiterkrankungen bei PD-Patienten weniger relevant zu sein als mit der Dialyse verbundene Pathomechanismen.

11. Literaturverzeichnis

1. Aksu N, Keskinoglu A, Erdogan H, Yavascan O, Mir S, Kansoy S: Does immunologic status predict peritonitis in children treated with CAPD?. *Adv Perit Dial* 14 (1998) 243-246
2. al-Kassab AS, Raziuddin S: Immune activation and T-cell subset abnormalities in circulation of patients with recently diagnosed type I diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 81 (1990) 267-271
3. Atkins RC, Holdsworth SR, Fitzgerald MG, Hosking CS: The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. II. Peritoneal dialysis. *Clin Exp Immunol* 33 (1978) 102-106
4. Barclay AN, Birkeland ML, Brown MH, Beyers AD, Davis SJ, Somoza C, Williams AF: The leucocyte antigen. Factsbook. MRC Cellular Immunology Unit; Sir William Dunn School of Pathology; University of Oxford; Academic Press 1992
5. Barone R, Alvarez Quiroga M, Ferraro J, Locatelli A, De Benedetti L: Exit-site infection and peritonitis. In: Ota K, Maher J, Winchester J, Hirszel P (Hrsg): *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992, S. 413-417
6. Beaurain G, Naret C, Marcon L, Grateau G, Druke T, Urena P, Nelson DL, Bach JF, Chate-noud L: In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. *Kidney Int* 36 (1989) 636-644
7. Beshe RB: *Textbook of human Virology*. Littleton, MA PSG Publishing, 1984
8. Betjes MG, Tuk CW, Visser CE, Zemel D, Krediet RT, Arisz L, Beelen RH: Analysis of the peritoneal cellular immune system during CAPD shortly before a clinical peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 9 (1994) 684-692
9. Bourikas GK, Vargemezis V, Dalla V, Ritis K, Alexopoulos G, Pasadakis P, Thodis E, Kartali S: T-cell subpopulations in peritoneal fluid in CAPD-Patients. In: Ota K, Maher J, Winchester J, Hirszel P (Hrsg): *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992, S. 262-265

10. Brulez HF, Dekker HA, Oe PL, Verbeelen D, ter Wee PM, Verbrugh HA: Biocompatibility of a 1,1% amino acid-containing peritoneal dialysis fluid compared to a 2,27% glucose-based peritoneal dialysis fluid. *Nephron* 74 (1996) 26-32
11. Calame W, Hendrickx RJ, Namavar F, Oe LP, Beelen RH: Effect of glucose in dialysis fluid on antibacterial defence in the peritoneal cavity. *J Infect* 30 (1995) 227-233
12. Cameron JS: Host defences in continuous ambulatory peritoneal dialysis and the genesis of peritonitis. *Pediatr Nephrol* 9 (1995) 647-662
13. Cárcamo C, Fernández-Castro M, Selgas R, Jiménez C, Molina S, Vara F: long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis reduces the expression of CD11b, CD14, CD16 and CD64 on peritoneal Makrophages. *Perit Dial Int* 16 (1996) 582-589
14. Caruana RJ, Leffell MS, Lobel SA, Campbell HAT, Cheek PL: Chronic T-lymphocyte activation in chronic renal failure: a study of hemodialysis, CAPD and pre-dialysis patients. *Int J Artif Organs* 15 (1992) 93-98
15. Carvounis CP, Manis T, Coritsidis G, Dubinsky M, Serpente P: Total lymphocyte count: a promising prognostic index of mortality in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 20 (2000) 33-38
16. Chatenoud L, Dugas B, Beaurain G, Touam M, Drueke T, Vasquez A, Galanaud P, Bach JF, Delfraissy JF: Presence of preactivated T cells in hemodialyzed patients: their possible role in altered immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 (1986) 7457-7461
17. Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin*. 1. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1991
18. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 62 (1997) 79-82
19. Collart F, Tielemans C, Dratwa M, Schandene L, Wybran J, Dupont E: Haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and cellular immunity. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 20 (1983) 190-194
20. Dammin GJ, Couch NP, Murray JE: Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Ann NY Acad Sci* 64 (1956) 967-976

21. Delmonico FL, Cosimi AB, Jaffers GJ, Schooley RT, Rubin RH, Tolkoff-Rubin N, Fang LT, Russell PS: Immunological monitoring of diabetic and nondiabetic recipients of renal allografts. *J Surg Res* 35 (1983) 271-276
22. DePaoli P, Battistin S, Santini GF: Age-related changes in human lymphocyte subsets: prospective reduction of the CD4 CD45P (suppressor inducer) population. *Clin Immunol Immunopath* 48 (1988) 290-296
23. Descamps-Latscha B, Chatenoud L: T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 16 (1996) 183-191
24. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, de Groote D, Chauveau P, Verger C, Jungers P, Zingraff J: Soluble CD23 as an effector of immune dysregulation in chronic uremia and dialysis. *Kidney Int* 43 (1993) 878-884
25. Descamps-Latscha B: Infections and immunity in the dialysis patient. Clinical science symposium on long-term dialysis: Unsolved problems. Presiding: Henrich WL: 24th Ann Meet Am Soc Nephrol, Baltimore, Nov 17-20, 1991
26. Descamps-Latscha B: The immune system in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2 (1993) 883-891
27. Donze HH, Lue C, Julian B, Kutteh WH, Kantele A, Mestecky J: Human peritoneal B-1 cells and the influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on peritoneal and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) composition and immunoglobulin levels. *Int Urol Nephrol* 12 (1980) 375-384
28. Dorken B, Moller P, Pezzutto A, Schwartz-Albies R, Molderhauer G: B-cell antigens: CD19. In: Knapp W (ed): *Leucocyte Typing IV*. Oxford University Press, Oxford, 1986, S. 34-36
29. Fricke H, Hartmann J, Sitter T, Steldinger R, Rieber P, Schiffel H: Continuous ambulatory peritoneal dialysis impairs T-lymphocyte selection in the peritoneum. *Kidney Int* 49 (1996) 1386-1395
30. Gabius HJ, Gabius S: Wohin führt die naturwissenschaftliche Forschung über Misteltherapie? *Deutsches Ärzteblatt* 91 (1994) 2320-2328

31. Giacchino F, Alloatti S, Quarello F, Bosticardo GM, Giraudo G, Piccoli G: The immunological state in chronic renal insufficiency. *Int Artif Organs* 5 (1982) 237-242
32. Giacchino F, Pozzato M, Formica M, Quattrocchio G, Quarello F, Belardi P, Piccolo G: Lymphocyte subsets assayed by numerical tests in CAPD. *Int J Artif Int Organs* 7 (1984) 81-84
33. Giacchino F, Quarello F, Pellerey M, Piccoli G: Continuous ambulatory peritoneal dialysis improved immunodeficiency in uremic patients. *Nephron* 35 (1983) 209-210
34. Gruart P, Andreu L, Gil A: The influence of hygienic practices to the exit site/tunnel on peritoneal catheter infections. *EDNTA ERCA J* 25 (1999) 19-21
35. Gucek A, Stanisavljevic D, Benedik M, Premru V: How to record peritoneal catheter infections. *Adv Perit Dial* 14 (1998) 145-148
36. Haag-Weber M, Dumann H, Hörl WH: Effect of malnutrition and uremia on impaired cellular host defence. *Miner Electrolyte Metab* 18 (1992) 174-185
37. Hadam MR: Flow cytometry and surface-marker phenotyping using monoclonal antibodies: A combined approach to precisely define the state of the immune system. In: *New Aspects in Physiological Antitumor Substances*. Basel, Karger, 1987, S. 120-146
38. Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Deneys V, Lydyard P, De Bruyère M: Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 13 (1992) 215-218
39. Henrich WL: *Principles and practice of dialysis*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1994
40. Holdsworth SR, Fitzgerald MG, Hosking CS, Atkins RC: The effect of maintenance dialysis on lymphocyte function. I. haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 33 (1978) 95-101
41. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG: Th1 and Th2 helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 55 (1999) 1198-1216

42. Honda K, Nitta-K, Yumura W, Sanaka T, Nihei H: Analysis of the expression of cell surface antigens and intercellular adhesion molecules on lymphocytes in CAPD patients. *Nippon-Jinzo-Gakkai-Shi* 37 (1995) 134-139
43. Hotta O, Yusa N, Furuta T, Onodera S, Kitamura H, Taguma Y: Membranoproliferative glomerulonephritis in the aged and its possible causal relationship with CD8⁺CD57⁺ lymphocytes. *Clin Nephrol* 49 (1998) 138-144
44. Huang XR, Holdsworth SR, Tipping PG: Evidence for delayed-type hypersensitivity mechanisms in glomerular crescent formation. *Kidney Int* 46 (1994) 69-78
45. Huang XR, Tipping PG, Apostolopoulos J, Oettinger C, D'Souza M, Milton G, Holdsworth SR: Mechanisms of T cell-induced glomerular injury in anti-glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis in rats. *Clin Exp Immunol* 109 (1997) 134-142
46. Hubaib S, Tanimu D, Abu Romeh S, al Khairy K, Quadri K, al Ghamdi G, Iqbal A: Effect of intravenous alfalcidol on lymphocyte phenotyping in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 32 (1998) 1036-1040
47. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW: Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* 34 (1955) 327-382
48. Jackson RS, Mossis MA, Haynes BF, Eisenbarth GS: Increase in circulating Ia antigen bearing T cells in type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 306 (1982) 785-791
49. Jorres A, Gahl GM, Topley A, Ludat K, Muller C, Passlick-Deetjen J: In-vitro biocompatibility of alternative CAPD fluids; comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Transplant* 9 (1994) 785-790
50. Jorres A, Topley N, Gahl GM: Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids. *Int Artif Organs* 15 (1992) 79-83
51. Kalpaklioglu AF, Aydin G: Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk group? *Artif Organs* 23 (1999) 139-142
52. Kelly CJ: T cell function in chronic renal failure and dialysis. *Blood Purif* 12 (1994) 36-41

53. Khan IH, Catto GRD: Long-term complications of dialysis: Infection. *Kidney Int Suppl* 41 (1993) 143-148
54. Khanna R: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetic end-stage renal disease. In: Ota K, Maher J, Winchester J, Hirszel P (Hrsg): *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992, S. 607-613
55. Kitching AR, Tipping PG, Mutch DA, Huang XR, Holdsworth SR: Interleukin-4 deficiency enhances TH1 responses and crescentic glomerulonephritis in mice *Kidney Int* 53 (1998) 112-118
56. Kitching AR, Tipping PG, Timoshanko JR, Holdsworth SR: Endogenous interleukin-10 regulates Th1 responses that induce crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 57 (2000) 518-525
57. Köhler G: Herstellung und Diversifizierung von monoklonalen Antikörpern. *Angew Chem* 97 (1985) 829-836
58. Kumano K, Takagi H, Yokota S, Sakai T, Hojo M, Kasai N: Simultaneous removal and replacement of peritoneal catheter for resistant peritonitis in CAPD patients. In: Ota K, Maher J, Winchester J, Hirszel P (Hrsg): *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992, S. 385-388
59. Landmann A: Heimdialyse Ja – aber wie? *Dialyse aktuell* 1999, 50-51
60. Lewis SL, Bonner PN, Cooper CL, Holmes CJ: Prospective comparison of blood and peritoneal lymphocytes from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Clin Lab Immunol* 37 (1992) 3-19
61. Lewis SL, Kutvirt SG, Cooper CL, Bonner PN, Holmes CJ: Characteristics of peripheral and peritoneal lymphocytes from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int Suppl* 13 (1993) 273-277
62. Lewis SL, Young SA, Wood BJ, Lorgan KS, Erickson DG, Holmes CJ: Relationship between frequent episodes of Peritonitis and altered immune status. *Am J Kidney Dis* 22 (1993) 456-461

63. Lin CY, Huang TP: Serial cell-mediated immunological changes in terminal uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. *Am J Nephrol* 8 (1988) 355-362
64. Matsumoto Y: Abnormalities of cellular immunity in uremic patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 35 (1993) 733-742
65. Näther S, Kreutzfeld A, Deuber HJ, Osten B: Immunological alterations in nondiabetic and diabetic CAPD patients. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 26 (1997) 480-481
66. Nakahama H, Tanaka Y, Shirai D, Miyazaki M, Imai N, Yokokawa T, Okada M, Kubori S: Plasma Interleukin-6 Levels in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *Nephron* 61 (1992) 132-134
67. Palop L, Martinez JA: Cross-sectional assessment of nutritional and immune status in renal patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 66 (1997) 498s-503s
68. Palop L, Vega N, Rodriguez T, Fernandez A, Rodriguez JC, Plaza C, Hortal L, Perdomo M, Baamonde E, Perez P, Martinez JA: Nutritional status of CAPD patients at three years. *Perit Dial Int Suppl* 16 (1996) 195-203
69. Park MS: Factors increasing severity of peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 5 (1998) 185-193
70. Pizzul MG, Betterle C, De Campo C, Tonini G, Marinoni S, Pocecco M: Changes in the immunologic profile of newly-diagnosed diabetic patients during the first year of the disease. *Pediatr Med Chir* 10 (1988) 481-485
71. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann intern Med* 88 (1978) 449-456
72. Reinherz EL, O'Brien C, Rosenthal P, Schlossman SF: The cellular basis for viral-induced immunodeficiency: Analysis by monoclonal antibodies. *J Immunol* 125 (1980) 1269-1274
73. Rinaldo CR: Immune suppression by herpesviruses. *Ann Rev Med* 41 (1990) 331-338

74. Roitt IM, Brostoff J, Male DK: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1995
75. Rubin RH, Carney WP, Schooley RT, Colvin RB, Burton RC, Hoffmann RA, Hansen WP, Cosimi AB, Russell PS, Hirsch MS: The effect of infection on T lymphocyte subpopulations: A preliminary report. *Int J Immunopharmacol* 3 (1981) 307-312
76. Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 26. Aufl. Springer, New York, 1995
77. Schollmeyer P, Bozkurt F: The immune status of the uremic patient: hemodialysis vs CAPD. *Clin Nephrol Suppl* 30 (1988) 37-40
78. Schubert J, Lanier L, Schmidt R. Cluster report: CD56. In: Knapp W, Dorken P, Gilks W, et al. (ed): *Leucocyte Typing IV*. Oxford University Press, Oxford, 1989, S. 699-702
79. Shohat B, Boner G, Waller A, Rosenfeld JB: Cell-mediated immunity in uremic patients prior to and after 6 months' treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Isr Med Sci* 22 (1986) 551-555
80. Shu KH, Lu YS, Cheng CH, Lian JD: Soluble interleukin 2 receptor in dialyzed patients. *Artif Organs* 22 (1998) 142-144
81. Smiddy FG, Burwell RG, Parsons FM: Influence of uraemia on the survival of skin allografts. *Nature* 190 (1961) 732-741
82. Suki WN, Massry SG: Therapy of renal diseases and related disorders. 2. Aufl. Kluwer academic publishers, Norwell, 1991, S.757-758
83. Tamba K, Irabu N, Murakami N: Oral treatment of CAPD peritonitis with ciprofloxacin. In: Ota K, Maher J, Winchester J, Hirszel P (Hrsg): *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*. Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, Tokyo, 1992, S. 350-355
84. Tanabe R: Numerical and functional alterations in T and B lymphocyte subpopulations in CAPD patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 36 (1994) 1159-1168

85. Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft GmbH, Frankfurt/Main, 1998
86. Tipping PG, Huang XR, Qi M, Van GY, Tang WW: Crescentic glomerulonephritis in CD4- and CD8-deficient mice. Requirement for CD4 but not CD8 cells. *Am J Pathol* 152 (1998) 1541-1548
87. Tipping PG, Kitching AR, Cunningham MA, Holdworth SR: Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 8 (1999) 281-286
88. Valle MT, Degl'innocenti ML, Giordano P, Kunkl A, Costantini MT, Perfumo F, Manca F, Gusmano R: Analysis of cellular populations in peritoneal effluents of children in CAPD. *Clin Nephrol* 32 (1989) 235-238
89. Westermann J, Pabst R: Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system? *Immunol Today* 11 (1990) 406-410
90. Witte T, Schmidt E: Mechanismen der Entzündung. *Deutsches Ärzteblatt* 42 (1998) 2062-2063
91. Yang CL, Du XH, Wu H: Inhibitory effects of high molecular weight substances from CAPD dialysate on mouse bone marrow progenitor cells and lymphocyte transformation. *Chin Med J Engl* 107 (1994) 248-253
92. Zamauskaite A, Yaqoob MM, Madrigal JA, Cohen SB: The frequency of Th2 type cells increases with time on peritoneal dialysis in patients with diabetic nephropathy. *Eur Cytokine Netw* 10 (1999) 219-226
93. Zeltzer E, Bernheim J, Korzets-Z, Rathaus M, Mekori YA, Hershkoviz R: Diminished adhesion of CD4⁺ T-cells from dialysis patients to extracellular matrix and its components fibronectin and laminin. *Nephrol Dial Transplant* 12(1997) 2618-1622

12. Thesen

1. Trotz intensiver Bemühungen stellen die verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie (Peritoneal- und Hämodialyse) einen nur unzureichenden Funktionsersatz für die Niere dar.
2. Der Verlust der Nierenfunktion und die resultierende Dialysetherapie sind mit immunregulatorischen Veränderungen verbunden, über deren Ursache bisher nur wenig bekannt ist.
3. Die Multimorbidität des terminal niereninsuffizienten Patienten birgt multifaktorielle Einflüsse auf das Immungeschehen des betroffenen Organismus.
4. Untersuchungen des Immunphänotyps im peripheren Blut liefern wichtige Informationen über die Immunmodulation pathologischer Prozesse. Durch die Gewinnung dieser Zellen aus dem Blut ist sie eine praktikable Möglichkeit, Einflüsse auf das Abwehrsystem zu veranschaulichen.
5. Der lymphozytäre Phänotyp wird charakterisiert durch folgende Lymphozytensubpopulationen: B-Lymphozyten ($CD19^+$), T-Lymphozyten $CD3^+$, unter ihnen T-Helfer- ($CD3^+/CD4^+$) und zytotoxische T-Zellen ($CD3^+/CD8^+$) und NK-Zellen ($CD3^-CD16/56^+$).
6. Die T-Zellaktivierung kann unter anderem durch den Nachweis vermehrter CD25- und HLA-DR-Expression auf T-Lymphozyten nachgewiesen werden.
7. Es wurde von 32 PD-Patienten und 62 gesunden Probanden der lymphozytäre Phänotyp bestimmt und einander gegenübergestellt. Hierbei wurde eine signifikante Lymphozytopenie deutlich, resultierend aus signifikant verringerten B-Zellen, $CD8^+$ T-Zellen und NK-Zellen. Das relative Verteilungsmuster ergab signifikant niedrigere B-Zellanteile bei gleichzeitig erhöhtem T-Zellanteil (basierend auf einer relativen $CD4^+$ T-Zellerhöhung). Ebenso war die CD25- und HLA-DR-Expression auf T-Lymphozyten erhöht.
8. Das Lebensalter hat keinen Einfluß auf den lymphozytären Phänotyp von PD-Patienten (Altersgrenze: 45 Jahre). Hingegen kommt es bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Verringerung des B-Zellanteils am Lymphozytenpool mit zunehmendem Alter. Gleiches gilt für die HLA-DR-Expression auf T-Zellen.

9. Männliche PD-Patienten weisen gegenüber PD-Frauen eine signifikante Lymphozytopenie auf, die sich, wenn auch nicht signifikant, über alle Absolutzahlen der untersuchten Subpopulationen darstellt. Die Ursache dafür bleibt weiterhin unklar. Im Gegensatz dazu ist das Zellmuster von männlichen und weiblichen Gesunden nahezu deckungsgleich.
10. Mit der PD-Therapiedauer kommt es zur Verminderung der absoluten Zellzahl zytotoxischer T-Zellen. In der relativen Verteilung kommt es mit zunehmender PD-Dauer zu steigenden T-Helferzellanteilen. Zu Beginn der PD fand sich eine vermehrte Expression des MHC Klasse II-Proteins auf T-Zellen. Nach durchschnittlicher Therapiedauer von 4 Jahren zeigte sich ein erhöhter Anteil CD25-präsentierender T-Lymphozyten und eine erhöhte CD4/CD8-Ratio.
11. Die immunologische Aktivität einer chronischen Glomerulonephritis hat keine systemischen Auswirkungen auf das periphere Lymphozytenmuster. Entsprechend ist ein Einfluß dieser Erkrankung im Sinne einer Immundefizienz auf den betroffenen Organismus nicht zu erwarten.
12. Trotz anerkannter Potenz des Diabetes mellitus zur Immunmodulation, vor allem im Sinne einer beeinträchtigten zellvermittelten Immunität, ist kein signifikanter Unterschied zwischen dem Immunphänotyp von Diabetikern und Nichtdiabetikern in der PD-Gruppe nachweisbar. Jedoch scheint der juvenile Diabetes gegenüber dem Altersdiabetes eine ausgeprägtere Immunmodulation im Sinne einer vermehrten T-Helferzellaktivität zu bewirken.
13. Der Aufbau eines osmotischen Gradienten mit Hilfe individueller Dialysatglukosekonzentrationen steht im Verdacht immundepressiver Potenz. Systemische Auswirkungen auf den Immunphänotyp abhängig vom Glukoseanteil bestehen jedoch in unserer PD-Gruppe nicht.
14. Eine beeinträchtigte Immunabwehr prädisponiert zu einer höheren Inzidenz chronisch-entzündlicher Erkrankungen, die wiederum immundepressive Wirkung aufweisen können. Die Häufung solcher Erkrankungen vor Beginn der Dialysepflichtigkeit bei einem Teil der PD-Patienten korreliert jedoch nicht mit Änderungen im Immunphänotyp.
15. Eine Vielzahl von Individual- und Umweltfaktoren einschließlich der Atopie prädisponieren zu einer immunologischen Sensibilisierung. In der Genese der IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion kommt neben B-Zellen und Mastzellen den T-Helferzellen eine entscheidende Rolle zu. Doch zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Allergiehäufigkeit und Immunalteration in gefährdeten Personengruppen wie PD-Patienten.

16. KAST-Infektionen und Peritonitiden sind ständige Begleiter der PD-Therapie. Zwar kann ein Teil der KAST-Infekte für die Genese von Bauchfellentzündungen verantwortlich gemacht werden, jedoch treten in einem beträchtlichen Teil der Fälle beide Ereignisse zeitlich und vermutlich auch kausal getrennt voneinander auf.
17. Neben unseren Erfahrungen zeigten auch andere klinische Studien, daß nur ein Teil von PD-Patienten häufiger Peritonitiden entwickelt. Doch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Immunphänotyp zwischen PD-Patienten mit und ohne Peritonitis-Episoden, so daß eine zugrundeliegende Immundefizienz als Prädisposition für Infektionen mit mikrobiellen Erregern nicht wahrscheinlich ist.
18. Die ständige Präsenz potentieller Infektionserreger im Gebiet des Katheteraustrittes verlangt ein suffizientes Abwehrsystem. Trotz inhomogener Häufung von KAST-Infekten in unserer PD-Gruppe ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Immunalterationen und erhöhter Inzidenz für dieses Ereignis nachweisen.
19. Ist eine Infekthäufung bei Immunsuppression nicht von der Hand zu weisen, scheint jedoch die Ätiologie von Peritonitis und KAST-Infektion noch auf anderen Faktoren zu beruhen.
20. Peritoneal- und Hämodialyse basieren auf unterschiedlichen Prinzipien und bedingen dadurch jeweils charakteristische Einflüsse auf die Homöostase des behandelten Organismus. Am Beispiel von 8 Patienten, die während ihrer Dialysepflichtigkeit sowohl mit PD als auch mit HD therapiert wurden, zeigte sich eine signifikante Lymphozytopenie basierend auf der Verminderung der absoluten B- und NK-Zellzahl gegenüber dem Lymphozytenmuster während der PD.
21. Im Gegensatz zur PD spielt die Bioinkompatibilität von Dialysemembranen bei der HD eine entscheidende Rolle. Unklar ist, ob die Lymphozytopenie von HD-Patienten durch eine Zellsuppression oder verstärkte –adhäsion an Dialysemembranen bedingt ist.
22. Individuelle Faktoren wie Geschlecht und Atopie sowie pathologische Einflußvariablen wie chronische Entzündungen, chronische Glomerulonephritis, Diabetes mellitus und Dialysatglukosekonzentration zeigen weder eine Potenz zur systemischen Immunmodulation, noch korrelieren sie mit Peritonitis- noch mit KAST-Infektinzidenz.
23. Letztlich kann die allseits postulierte Urämie nicht als die alleinige Ursache für immunologische Alterationen des niereninsuffizienten Patienten verantwortlich gemacht werden.

Tabellarischer Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Thomas Mendel
Geburtsdatum: 03. Dezember 1974
Geburtsort: Halle (Saale)

Bildungsweg:

1981 – 1989 Besuch der Polytechnischen Oberschule (POS) 16 „Ernst Thälmann“, Erfurt
1989 Besuch der Polytechnischen Oberschule (POS) 1 „Friedrich Engels“, Wittstock
1989 – 1993 Besuch des Gymnasiums Wittstock
1993 Erhalt der Hochschulreife

Wehrdienst:

1993 – 1994 Ableistung der 12-monatigen Wehrdienstzeit in Rendsburg

Studium:

1994 – 2001 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Wissenschaftlicher Werdegang:

1997 Übertragung des Promotionsthemas: „Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen bei Peritonealdialyse-Patienten“

1999 Erarbeitung eines Posters zum 17. jährlichen Treffen der „International Society of Blood Purification“ in Prag (Abstract: Mendel TH, Näther S, Fiedler R, Deuber HJ, Riemann D, Langner J, Osten B: Alterations in blood lymphocyte pattern after switch from peritoneal dialysis (PD) to hemodialysis (HD), Blood Purification 17 (1999) 226)

Erarbeitung eines Posters zum 32. jährlichen Treffen der „American Society of Nephrology“ in Miami Beach/Florida (Abstract: Mendel TH, Näther S, Fiedler R, Deuber HJ, Riemann D, Langner J, Osten B: Lymphocyte Subpopulations in Patients on Peritoneal Dialysis – Impact of underlying Renal Disease, Journal of the American Society of Nephrology (1999) 264A-265A)

Eidesstattliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, daß ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine andere Arbeit zu einem anderen Thema an einer Medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Halle (Saale), 07.05.2002

Publikationen:

Mendel TH, Näther S, Fiedler R, Deuber HJ, Riemann D, Langner J, Osten B: Lymphocyte Subpopulations in Patients on Peritoneal Dialysis – Impact of underlying Renal Disease, Journal of the American Society of Nephrology (1999) 264A-265A

Mendel TH, Näther S, Fiedler R, Deuber HJ, Riemann D, Langner J, Osten B: Alterations in Blood Lymphocyte Pattern after Switch from Peritoneal Dialysis (PD) to Hemodialysis (HD), Blood Purification 17 (1999) 226

Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bedanken bei

Herrn Prof. Dr. med. B. Osten, Direktor der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die freundliche Überlassung des Themas,

Herrn PD Dr. med. H.-J. Deuber, ehemals Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation und seine ständige Bereitschaft und sofortige Präsenz bei Problemen bzw. Fragestellungen,

Frau Dr. med. S. Näther, ehemals Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Einführung in die Problematik der Immundefizienz bei Peritonealdialysepatienten,

Frau Dr. med. D. Riemann, Institut für Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Bereitstellung der Daten der in die Arbeit eingegangenen Referenzgruppe,

Herrn Prof. Dr. med. J. Langner, Institut für Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Prof. Dr. med. Müller, ehemaliger Leiter des Institutes für Klinische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Frau Heike Steinbeck für die kritische Korrekturlesung der Arbeit,

Frau Jung, Institut für Immunologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die praktische Einführung in die Methodik der Durchflußzytometrie und Doppelmarkerimmunfluoreszenz,

Des weiteren möchte ich meinem Vater, Dr. rer. nat. J. Mendel, und meiner Freundin Cl. Schäfer für ihre stetige Motivation und konstruktive Kritik danken.