

Bei der Mehrzahl der terminal niereninsuffizienten Patienten liegt eine dauerhafte Aktivierung inflammatorischer Mechanismen vor. Allein die Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) reicht hier aus, um eine chronische Inflammation zu erkennen. Wenngleich die CRP-Werte über die Zeit fluktuieren, liegen sie doch bei einem großen Teil der Patienten dauerhaft im pathologischen Bereich. Neben diesem alltagsgebräuchlichen Marker sind bei Dialysepatienten sehr viele Inflammationsmarker mit mehr oder weniger guter Aussagekraft untersucht worden. Die umfangreiche Literatur ist sich in der Einschätzung weitgehend einig, dass die fortgeschrittene Niereninsuffizienz zur chronischen Inflammation prädisponiert. Dass dies kein unbedeutender Nebenfund ist, ergibt sich aus zahlreichen, klinisch relevanten Konsequenzen, die eng mit der Inflammation assoziiert sind und die Morbidität und Mortalität des Nierenkranken erheblich beeinflussen.

## Inflammationsmarker im Plasma

Das CRP gilt als Marker für Infektionen, vor allem bakterieller Natur. Als Bestandteil des unspezifischen Abwehrsystems wird die hepatische Synthese von CRP heraufreguliert, wenn ein exogener Inflammationsstimulus vorliegt. Hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft für Infektionen geben die meisten Labors einen Normwert für CRP von 5 mg/l (0,5 mg/dl) an. Lange galten Werte unterhalb dieser Normgrenze als klinisch unbedeutend, bis man darauf aufmerksam wurde, dass auch unterhalb dieser Grenze eine prognostische Aussagekraft besteht, diese sich jedoch nicht auf Infektionen, sondern auf kardiovaskuläre Erkrankungen bezieht (s. u.). Der Gesunde weist selten CRP-Werte im Plasma über 5 mg/l auf. Überschreitungen dieser Grenze sind somit sehr sensitiv für Infektionen. Zahlreiche chronisch-inflammatorische Erkrankungen, z. B. aus dem rheumatischen Formenkreis, sind jedoch mit längerfristig hohen CRP-Werten vergesellschaftet. Bei Nierenkranken sind überhöhte CRP-Werte ausgesprochen häufig, auch

ohne dass sich eine Infektion diagnostizieren lässt. Bei einer Querschnittserhebung an 490 Dialysepatienten fanden wir in 63 % der Fälle CRP-Werte über 5 mg/dl (Abb. 1). Die Angaben in der Literatur hierzu variieren etwas, je nach Patientenkollektiv, Alter und Comorbidität, doch finden die meisten Autoren ebenfalls in mehr als der Hälfte der Patienten derartig erhöhte Werte [3]. Natürlich liegen nicht bei all diesen Patienten ständig Infektionen vor. Nur bei sehr stark überhöhten Werten lassen sich oftmals dann doch Infektionen diagnostizieren. Es wurde daher vorgeschlagen, im Wertebereich von 5 bis etwa 50 mg/l von Inflammation, darüber von wahrscheinlicher Infektion zu sprechen.

Das CRP gehört inzwischen zu den in vielen Zentren regelmäßig bestimmten Routineparametern. Der Nachweis und die Quantifizierung sind einfach und sicher. Damit begründet sich wahrscheinlich, warum über diesen Faktor besonders viel publiziert wurde [31]. Andere Inflammationsmarker sind bei Nierenkranken im Plasma jedoch ebenfalls erhöht, so z. B. das Zytokin Interleukin(IL)-6. Dieses Protein spiegelt den Aktivierungszustand des Immunsystems direkter – ohne den Zwischenschritt der hepatischen Synthese eines Mediators – wider, denn die Substanz wird durch Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten selbst gebildet. IL-6 ist einer der wichtigsten Induktoren der CRP-Synthese durch die Leber. Es ist eingebunden in das Netzwerk aus pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, die bei jeder In-

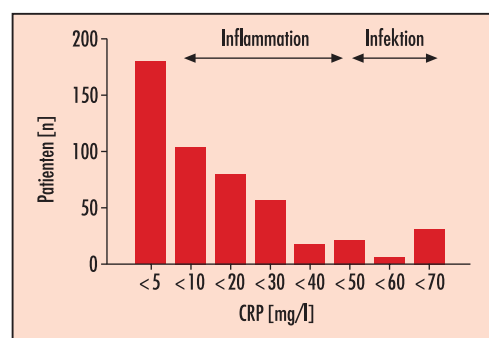


Abb. 1: CRP-Werte von 490 chronischen Hämodialysepatienten bei einer Routinemessung am Monatsanfang. Klinisch bestand bei diesen Patienten kein Verdacht auf eine Infektionskomplikation.

flammationsreaktion koordiniert ausgeschüttet werden. Da Plasmazytokine mit der ELISA-Technik ebenfalls relativ einfach und kostengünstig zu messen sind, wurden zahlreiche weitere dieser Mediatoren im Plasma von Nierenkranken untersucht. Die Ergebnisse sind insgesamt uneinheitlich, die Mehrzahl der Publikationen beschreibt erhöhte Konzentrationen von IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  oder TGF- $\beta$ , doch finden sich auch einige Arbeiten, die das Gegenteil demonstrieren [30]. Dies weist auf eine wesentliche Schwäche der Bestimmung von Plasmazytokinen zur Beschreibung inflammatorischer Veränderungen hin. Diese sind nämlich nicht nur von der Synthese und Freisetzung, sondern auch von der Elimination sowie der Zytokin-Eiweißbindung abhängig. Zur Elimination tragen aber die Nierenfunktion und z. T. auch das Nierenersatzverfahren erheblich bei, und die Eiweißbindung hängt von Einflussgrößen wie dem Plasmaalbumin und möglicherweise der Azidose ab.

Es gibt erhebliche Zweifel, ob die Messung der Plasmazytokine überhaupt eine relevante Aussage über die biologischen Wirkungen der Inflammation erlaubt. Wahrscheinlich ist weniger die Konzentration eines Zytokins im Plasma als dessen lokale biologische Aktivität am Ort einer Immunreaktion bedeutsam. Hierüber können wir mit den üblichen Meßmethoden (ELISA) jedoch keine Aussage treffen. Vieles spricht zudem dafür, dass die im Plasma nachgewiesenen Inflammationsmediatoren eher die Rückstände einer lokal im Organismus abgelaufenen Entzündungsreaktion darstellen als deren effektive Bestandteile.

Weder Plasmazytokine noch CRP-Werte stellen eine konstante Größe dar. Sie variieren von Tag zu Tag unter äußeren Einflüssen. Für das CRP wurde dieser Effekt verschiedentlich systematisch untersucht [19]. Bei der Diskussion der prognostischen Wertigkeit dieses Faktors ist die hohe intraindividuelle Variation zu berücksichtigen.

## **Inflammation beim Dialysepatienten – ein zelluläres Phänomen**

Alle diese Überlegungen führten zu einer mehr zellorientierten Sicht der chronischen Inflammation des Dialysepatienten. Die Me-

thodik der intrazellulären Zytokinfärbung und durchflußzytometrischen Messung der Inflammation auf Einzelzellniveau erlaubte die Erweiterung und Präzisierung der Diagnostik. Hierzu werden die zu untersuchenden Zellen aus dem Blut mit einem Hemmstoff der Zytokinsekretion behandelt, der dazu führt, dass über einen definierten Zeitraum produzierte Zytokine im Zytoplasma dieser Zellen angereichert werden. Nach chemischer Fixierung und Permeabilisierung der Zellwand können sie mit monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Im Durchflußzytometer wird dann jeder gemessenen Zielzelle die exakte Menge des von ihr produzierten Zytokins zugeordnet. Zusätzliche Anfärbung von Oberflächenmarkern der Zellen erlaubt eine Differenzierung einzelner Zelltypen (Monozyten, Lymphozyten). Somit ist man nicht mehr auf eine Beurteilung der globalen Systeminflammation angewiesen, sondern kommt den lokalen Wirkungen wesentlich näher.

Diese Technik erbrachte den zunächst überraschenden Nachweis, dass beim Gesunden die relevanten proinflammatorischen Zytokine wie IL-6 nur von etwa 20 % der zirkulierenden Monozyten produziert werden. Die verbleibenden 80 % morphologisch gleichartiger Zellen sind hierzu z. B. durch Endotoxin nicht stimulierbar. Anders ist die Situation beim Dialysepatienten. Hier sind 50–60 % der zirkulierenden Monozyten auch Zytokinproduzenten. Die durchschnittliche Menge des von jeder einzelnen Zelle produzierten Zytokins unterscheidet sich hingegen zwischen Dialysepatienten und Gesunden nicht [14].

Inzwischen hat man gelernt, die Monozyten aufgrund von Oberflächenmarkern in Subgruppen einzuteilen, und so besonders inflammationsfördernde Zellgruppen zu identifizieren. Bei Niereninsuffizienz findet sich eine erhebliche Expansion dieser durch die Oberflächenmarker CD14 und CD16 definierten Zellsorte [27]. Sie stellen vermutlich weit ausdifferenzierte Monozyten dar. Inflammation bei chronischer Niereninsuffizienz beruht somit zumindest zu einem erheblichen Teil auf einer Verschiebung der relativen Anteile unterschiedlicher zirkulierender Zellpopulationen. Ursache für eine solche Verschiebung von Zellpopulationen kann ein Einfluss von Urämie und Dialyse auf die Apoptose, also den programmierten Zelltod sein, der in diesem Zusammenhang

eine wichtige Rolle spielt [24]. Der zelluläre Ansatz führt über die Messung der zirkulierenden Proteine hinaus, da die Zellen unmittelbar sowohl in die Immunfunktion eingreifen als auch eine pathogenetische Rolle in der Atherosklerose spielen.

## **Inflammationskontrolle: die Bedeutung von Interleukin-10**

Inflammation ist eine scharfe Waffe des Organismus zur Abwehr von Pathogenen. Aufgrund der hohen Potenz zur begleitenden Zerstörung von körpereigenen Strukturen muss der Inflamationsprozeß sehr eng reguliert werden. Der Körper verwendet hierzu unter anderem ein antiinflammatorisches Zytokin, das Interleukin-10. Es wird von den gleichen Zelltypen und unter den gleichen Bedingungen produziert wie die proinflammatorischen Faktoren. Lediglich die Sekretionskinetik ist unterschiedlich: IL-10 wird deutlich später nach dem initialen Reiz freigesetzt. So wird sichergestellt, dass eine beherrschte Invasion von Pathogenen nicht zu einer dauerhaften Entzündung führt. Die limitierende Wirkung von IL-10 erstreckt sich auf das ganze breite Spektrum proinflammatorischer Faktoren, die durch Monozyten oder Lymphozyten sezerniert werden [7]. IL-10 nimmt somit eine herausragende Stellung in der Regulation der Inflammation ein, die hingegen in ihrem Effektorschenkel von einer hohen Redundanz geprägt ist (Abb. 2).

Interleukin-10 entfaltet seine Wirksamkeit auch beim erhöhten Inflamationsniveau des Dialysepatienten. Zur Gegenregulation der inflammationsfördernden Effekte von Urämie oder Hämodialyse sind jedoch höhere IL-10-Konzentrationen erforderlich, als sie

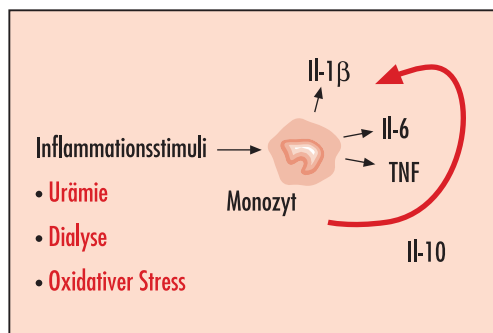


Abbildung 2: Interleukin 10 wird durch die gleichen Stimuli induziert wie proinflammatorische Zytokine. Der Mediator reguliert eine Inflamationsreaktion und schaltet sie nach erfolgreicher Immunabwehr durch Hemmung der inflammationsfördernden Proteine wieder ab.

beim Gesunden normalerweise erreicht werden. Eine Kompensation der systemischen Entzündungsreaktion des Dialysepatienten erfordert auf das 2–3fache gesteigerte IL-10 Mengen [13]. Eine solche Steigerung des antiinflammatorischen Zytokins gelingt nur einem Teil der Patienten. Typischerweise beobachtet man eine solche Kompensation mit hohen IL-10 Spiegeln und relativ normalen CRP-Werten bei etwa 1/3 der Dialysepatienten. Indem man in vitro die Wirkung des IL-10 durch spezifische Antikörper blockiert, läßt sich nachweisen, dass diese Patienten ohne den IL-10 Effekt das gleiche, sehr hohe Inflamationsniveau der übrigen Dialysepatienten erreichen würden. Es liegt nahe, aufgrund dieser Beobachtung eine genetische Prädisposition für die erfolgreiche Begrenzung der Entzündungsreaktion zu vermuten.

Die individuelle Kapazität zur Sekretion von IL-10 hat tatsächlich einen genetischen Hintergrund. Man kennt im Promotor des IL-10 Gens Polymorphismen, die mit quantitativen Unterschieden in der IL-10 Produktion assoziiert sind. Diese aus Punktmutationen entstandenen Basenpolymorphismen kommen in der europäischen Bevölkerung sehr häufig vor. Ein Basenaustausch an Position –1082 vor dem Beginn der Protein-codierenden Sequenz hat den deutlichsten Einfluss auf die Zytokinproduktion, Personen mit dem homozygoten Genotyp –1082G/G produzieren 30 % mehr IL-10 auf einen definierten Stimulus als solche mit dem Genotyp –1082A/A. Etwa 20 % der Allgemeinbevölkerung weist diesen »high-producer«-Genotyp auf [32].

Dieser IL-10 Promotorpolymorphismus spielt bei Dialysepatienten eine wichtige Rolle. Auch im Umfeld der chronischen Immunstimulation durch Urämie und Dialyse produzieren Patienten mit dem Genotyp –1082G/G deutlich mehr IL-10 als diejenigen mit »low-producer«-Genotyp [15]. Wir fanden den IL-10 »high-producer«-Genotyp bei 22 % unserer Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die Prävalenz unterschied sich also nicht von der Allgemeinbevölkerung. Patienten mit dem »high-producer«-Genotyp erreichten eine wesentlich bessere Kontrolle der chronischen Inflammation, was sich auch in eine niedrigere Inzidenz der typischen, inflammationsassoziierten Komplikationen (Immundefizienz, kardiovaskuläre Morbidität) übersetzt.

Derartige genetische Prädispositionen sind auch für andere Zytokine beschrieben. So findet sich im Gen für IL-6 ein funktionell relevanter Polymorphismus. Nahezu alle Gene weisen solche polymorphen Sequenzen auf, und es ist zu vermuten, dass viele davon auch eine funktionelle Relevanz haben, die wir noch nicht kennen. Somit bleibt die Betrachtung eines einzelnen Zytokinpolymorphismus eine bruchstückhafte Information. Je mehr dieser genetischen Veränderungen jedoch analysiert werden, desto größer müssen die Patientengruppen sein, um biologisch relevante Aussagen zu belegen.

## **Ursachen der chronischen Inflammation**

Zur chronischen Inflammation trägt einerseits der Verlust der Nierenfunktion, andererseits auch das Nierenersatzverfahren bei. Physiologischerweise werden zahlreiche immunaktive Proteine glomerulär filtriert und tubulär metabolisiert. Im Urin treten sie normalerweise nicht in Erscheinung, dennoch ist die Niere ein wesentlicher Abbauort für Zytokine u. a. Mediatoren [20]. Mit Verschlechterung der exkretorischen Nierenfunktion geht auch die Ausscheidungsfunktion für diese Stoffe zurück. Sowohl pro- als auch antiinflammatorische Mediatoren reichern sich daher im Plasma an. Das Verhältnis der stimulierenden und hemmenden Substanzen zueinander bestimmt das Inflammationsniveau ebenso wie das Vorhandensein von Bindungspartnern (z. B. Albumin) für die immunaktiven Proteine. Hinzu kommt die klassischerweise als Urämie bezeichnete Retention verschiedener Toxine mit Einfluss auf das Immunsystem. Die Problematik der urämischen Retention ist außerordentlich komplex, und es ist nicht möglich, im Einzelfall die Auswirkungen auf das Immunsystem vorherzusagen. Sicher ist jedoch, dass bereits die Urämie selbst, auch bei Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, zu einer chronischen Inflammation prädisponieren kann. So finden sich erhöhte CRP-Werte bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz (Abb. 3).

Die zuvor diskutierten Überlegungen zur pathophysiologischen Relevanz der erhöhten Plasmakonzentrationen löslicher Inflammationsmarker sind natürlich auch in Hinblick auf die Inflammationsursachen bedeutsam. Wir wissen heute, dass die Niereninsuffizienz

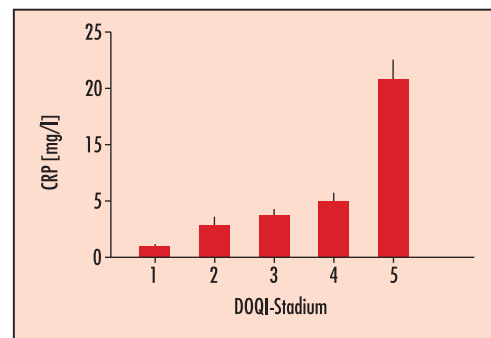


Abb. 3: Mittlere CRP-Werte bei Routinemessungen in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Messung keine Hinweise auf eine Infektionskomplikation auf.

enz durch das Vorhandensein eines hohen Anteils zirkulierender Zellen charakterisiert ist, die entweder durch äußere Einflüsse oder durch ihren Differenzierungsstatus zu einer überhöhten Entzündungsreaktion prädisponiert sind. Es wäre vorstellbar, dass die Retention der löslichen Marker neben der klassischen urämischen Intoxikation hierzu einen relevanten Beitrag leistet.

Bei dialysepflichtigen Patienten kommen zusätzliche Einflüsse des Nierenersatzverfahrens hinzu. So ist der regelmäßige und intensive Kontakt zwischen Blut und Fremdoberflächen der Schlauchsysteme und der Dialysemembranen unvermeidlich. Die in diesem Zusammenhang wichtigste inflammationsauslösende Reaktion des Körpers ist die Komplementaktivierung. Sie spielt insbesondere bei Zellulose-basierten Membranen eine große Rolle, ist aber auch bei modernen synthetischen Membranen auf niedrigerem Niveau noch nachweisbar [11]. Hinzu kommt eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung sowie der Thrombozyten. Zumindest von letzteren ist bekannt, dass sie wiederum mit den Monozyten interagieren und diese aktivieren können [9]. Gerinnung und Thrombozyten werden beim Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen oder der Luft, z. B. in Tropfkammern sowie auch durch auf das Blut einwirkende Scherkräfte aktiviert. Unabhängig vom Komplement können Monozyten an den Fremdoberflächen direkt aktiviert werden. Fortschritte der Dialysetechnik haben die einzelnen Aspekte der Inflammationsaktivierung inzwischen vermindert, insbesondere die Entwicklung biokompatiblerer Dialysemembranen hat hier zu einer Verbesserung geführt. Dennoch ist auch heute eine Monozytenaktivierung während einer Dialysezession regelmäßig nachweisbar.

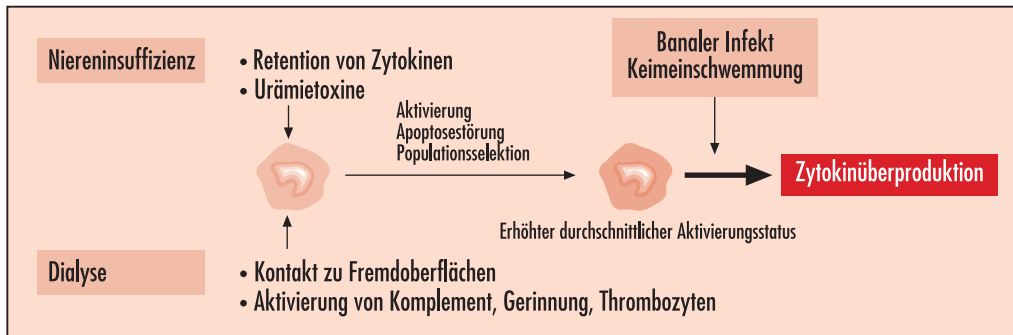


Abb. 4: Niereninsuffizienz allein führt bereits zu einer Umstimmung des Immunsystems und Begünstigung von Inflammation. Zahlreiche Einflussfaktoren kommen durch die Nierenersatztherapie hinzu. Der erhöhte Aktivierungsstatus zirkulierender Zellen (z. B. Monozyten) führt dann dazu, dass banale Auslöser zu einer massiven Überproduktion von entzündungsfördernden Mediatoren führen.

Ein weiterer relevanter Faktor für die Auslösung einer chronischen Inflammation ist die potenzielle Einschwemmung von Zytokinaktivierenden Substanzen aus der Dialyseflüssigkeit über die Dialysemembran. Bei kontaminiertem Dialysat oder kontaminierten Schlauchsystemen der Dialysemaschine können LPS, Endotoxinfragmente oder bakterielle DNA [25] ins Blut übertreten. Die zunehmende Verwendung von ultrareiner Dialyseflüssigkeit wirkt hier entgegen.

In der Zusammenschau der vielen Faktoren scheint eine grundlegende Umstimmung des Immunsystems durch Niereninsuffizienz und Dialyse zur Inflammation zu prädestinieren und die systemisch-entzündliche Antwort auf einen banalen Reiz zu überhöhen (Abb. 4).

## Klinische Folgen einer dauerhaften Inflammationsaktivierung

### Immunfunktion

Dass sich eine dauerhafte Aktivierung inflammatorischer Mechanismen ungünstig auf die Prognose des Patienten auswirkt, erscheint plausibel. In verschiedenen Facetten lässt sich dies auch eindeutig nachweisen. Chronische Überaktivierung der Produktion von Zytokinen wie IL-6 reduziert die Aktivierung von antigenspezifischen lymphozytären Immunantworten. So besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ansprechen von Dialysepatienten auf die Hepatitis-B-Impfung und dem Gleichgewicht zwischen proinflammatorischem IL-6 und antiinflammatorischem IL-10 [14]. Die ausgeprägte Aktivierung von Monozyten

und Makrophagen, die in der Produktion dieser Zytokine erkennbar wird, korreliert mit einer Störung der physiologischen Funktion dieser Zellen, der Antigenpräsentation und Steuerung der lymphozytären Abwehr. Vorstellbar ist, dass es zu einer Art von Erschöpfung dieses Zelltyps kommt, was letztlich die Abwehrfunktion ungünstig beeinflusst. Auch könnte die Subpopulationsverschiebung eine Rolle spielen, in dem beim Dialysepatienten quantitativ andere Monozyten vorliegen, die funktionell weniger kompetent sind.

Die inflammatorische Überproduktion betrifft neben den bisher genannten Zytokinen zahlreiche weitere Signalstoffe des Immunsystems. Einige hiervon greifen direkt in die lymphozytäre Funktion ein. Ein Beispiel hierfür ist das IL-12, welches parallel zu IL-6 vermehrt produziert wird. IL-12 ist ein direkter Regulator der Differenzierung von T-Helfer-Lymphozyten. Unter dem Einfluss hoher IL-12 Konzentrationen differenzieren die Lymphozyten eher in sog. TH1-Zellen, deren Aufgabe die zelluläre Effektorfunktion ist. Die Entstehung von TH2-Zellen, wichtig für humorale Immunantworten (d. h. auch serologische Impfantworten), wird hingegen unterdrückt [26]. Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es typischerweise neben einer globalen Verminderung von lymphozytären Antworten auch zu einer solchen Verschiebung des Differenzierungsgleichgewichts in Richtung einer TH1-Antwort. Dies ist klinisch insofern bedeutsam, als humorale Antworten besonders stark eingeschränkt sind. Ein gutes Beispiel hierfür ist die eingeschränkte Impfantwort gegen Hepatitis B oder Influenza, die beide auf einer solchen verminderten Antikörperbildung beruhen. Klinisches Zeichen dieses Defekts ist auch der atypische und anikteri-

sche Verlauf der Hepatitis-B-Infektion, der dazu führt, dass Dialysepatienten ohne wesentliche Lebererkrankung positiv für das HbsAg testen und infektiös sind. Durch verbesserte allgemeine Infektionsschutzmaßnahmen ist die virale Hepatitis in Dialysezentren zur Rarität geworden. Doch auch andere Infektionen werden durch die Störung der spezifischen Immunantwort begünstigt und tragen zu Morbidität und Mortalität bei.

Eine unabhängige Bestätigung erfuhr die Hypothese vom Zusammenhang zwischen chronischer Entzündungsreaktion und Immundefekt durch genetische Studien. Der bereits erwähnte Polymorphismus des IL-10 Gens ist bei Dialysepatienten mit der Impfantwort gegen Hepatitis B assoziiert. Die Rate an Nonrespondern auf einen Standardimpfzyklus ist bei Patienten signifikant höher, die aufgrund des IL-10 Genotyps nicht zu einer effektiven Limitierung der Entzündungsreaktion in der Lage sind [15].

### **Kardiovaskuläre Komplikationen**

Atherosklerotische Gefäßwandveränderungen werden nicht nur beim Nierenkranken, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung zunehmend als inflammatorisches Krankheitsbild wahrgenommen. Die ursprüngliche Beobachtung, dass erhöhte CRP-Werte mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, stammt aus der Physicians Health Study von 1997 [22]. Der Pathologe Ross wies dann auf die große Bedeutung inflammatorischer und immunkompetenter Zellen im atherosklerotischen Plaque hin [23]. Hiermit wurde ein wesentlicher Schritt zu einem neuen Verständnis der Atherosklerose getan, welches bis dahin ausschließlich von den Risikofaktoren geprägt war, die die Framinghamstudie in den 50er Jahren identifiziert hatte: Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotin, etc. Heute gilt die chronische systemische Inflammation als etabliertester unter den neuen, über die Framinghamstudie hinausgehenden kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Messung des CRP wird zur Risikostratifizierung heute breit empfohlen – und dies nicht nur bei Nierenkranken. Weitere Argumente für eine pathogenetische Bedeutung der Inflammation für die Atherosklerose ergeben sich aus einer stark erhöhten kardiovaskulären Komplikationsrate bei ganz unterschiedlichen chronisch entzündlichen Krankheiten (zum Beispiel Lupus ery-

thematoses [1] oder rheumatoide Arthritis [8]).

Das Inflammationsniveau des chronisch Niereninsuffizienten liegt weit oberhalb dessen, was in der Allgemeinbevölkerung bereits als prädiktiv für Atherosklerose gilt. Es liegt sogar gegenüber anderen entzündlichen Krankheiten deutlich höher. So überrascht es nicht, dass auch zwischen dem – im Schnitt 10-fach überhöhten – CRP-Wert des Dialysepatienten und der Herz-Kreislauf-Mortalität ein sehr enger Zusammenhang besteht [33]. Zahlreiche Studien haben inzwischen den Zusammenhang zwischen chronischer systemischer Inflammation und kardiovaskulären Sekundärerkrankungen beim Dialysepatienten bestätigt. So konnte nicht nur für das CRP, sondern auch für Zytokine wie das IL-6 eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Sterblichkeit nachgewiesen werden [4]. Die Marker korrelieren auch mit den sonographisch sichtbaren Parametern der Atherosklerose. So besteht eine Beziehung zwischen CRP und dem Vorhandensein atheromatöser Plaques in der A. carotis [21] oder dem Serum-IL-6 und der Intima-Media-Dicke (IMT) in der A. carotis [18]. Die Dynamik dieses Prozesses wird aus einer Arbeit deutlich, die eine raschere Progression der Carotis-IMT bei Hämodialysepatienten mit dem höchsten Serum-IL6 nachweisen konnte [29].

Die formale Pathogenese des Zusammenhangs zwischen Atherosklerose und Inflammation kann zwar noch nicht als geklärt gelten, eine bedeutende Rolle der Monozyten und Makrophagen ist aber sehr wahrscheinlich. Die Atherosklerose beginnt früh im Leben, auch beim Gesunden können zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr bereits Fettstreifen in der Gefäßwand nachgewiesen werden. Die Fettstreifen bestehen aus glatten Muskelzellen und Extrazellulärmatrix, an die sich Lipide anlagern. Bereits frühzeitig sind Makrophagen und Lymphozyten in der Gefäßwand nachweisbar. Zur Ausbildung eines Plaques kommt es durch fortgesetzte Einwanderung von glatten Muskelzellen und Makrophagen, es bildet sich eine fibröse Kappe zum Blutstrom. Durch Apoptose der Zellen im Zentrum der Läsion entsteht ein lipidreicher Kern. Durch Wachstum der Läsion in das Gefäßlumen hinein kommt es zur langsamen Kompression, zunächst geht die Blutflussreserve bei Belastung verloren. Die instabile Form der Atherosklerose entsteht

durch eine Ruptur der fibrösen Kappe zum Blutstrom. Die rupturbedingte Freilegung des Plaqueinhalts gegenüber dem Blut induziert eine Thrombozytenaktivierung, eine Thrombusbildung und im Extremfall einen akuten Gefäßverschluss.

Heute werden Veränderungen im Lipidmetabolismus, die endotheliale Dysfunktion sowie inflammatorische Veränderungen als gleichwertige Auslösefaktoren in der Pathogenese der Atherosklerose betrachtet, die lokale Anwesenheit von Makrophagen und ihr Aktivierungszustand erscheint besonders wichtig [16]. Diese Zellen können durch Sekretion von Zytokinen und Chemokinen zur weiteren Einwanderung immunaktiver Zellen in die Läsion und somit zu deren Wachstum führen. Ihre proteolytischen Enzyme können die fibröse Kappe des Plaques auflösen und so zum Übergang von der stabilen in die instabile Läsion beitragen [6].

Entsprechend seiner Bedeutung für die Ausprägung der systemischen Inflammation kommt dem IL-10 Genotyp auch eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Entwicklung kardiovaskulärer Veränderungen zu [12]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Dialysepatienten mit dem »low-producer«-Genotyp für IL-10 lag um 25 Prozentpunkte höher (Ereignisrate über 2 Jahre in der »high-producer«-Gruppe 16 %, in der »low-producer«-Gruppe 41 %). Interleukin-10 gehört zwar nicht direkt zu den Risikofaktoren oder -indikatoren der Atherosklerose beim Dialysepatienten, gilt jedoch als protektiver Faktor, der sowohl Inflammation als auch Gefäßveränderungen entgegen wirkt.

## Renale Anämie

Die renale Anämie ist eine der kostenträchtigsten Komplikationen des chronischen Nierenversagens. Es ist sehr gut dokumentiert, dass eine Entzündungsreaktion die Blutbildung hemmt. Auch die Inflammationsreaktion des Nierenkranken hemmt die Erythropoese und trägt auf diese Weise zur renalen Anämie bei. In mehreren Studien konnte eine inverse Beziehung zwischen dem CRP oder Zytokinen und der Ausprägung der Anämie demonstriert werden [10, 17]. Da die renale Anämie in der Regel therapeutisch beeinflusst wird, kann der Hämoglobinwert nicht als Maß dienen. Man orientiert sich daher in der Regel am Erythropoetinbedarf. Es gibt eine statistisch sig-

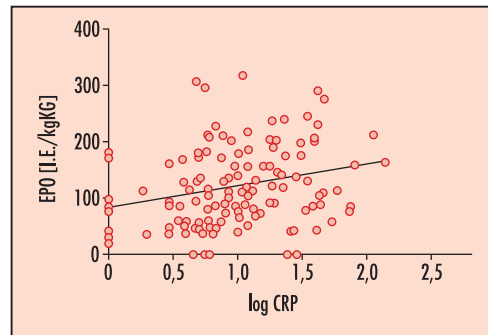


Abb. 5: Beziehung zwischen dem EPO-Bedarf chronischer Hämodialysepatienten und dem CRP [eigene Daten].

nifikante Relation zwischen CRP und Bedarf an erythropoesestimulierenden Faktoren (ESF), doch dieser Zusammenhang ist nicht sehr eng (Abb. 5). Dies weist entweder darauf hin, dass Inflammation unter den Einflussfaktoren des ESF-Bedarfs nur eine untergeordnete Rolle spielt oder dass CRP hierfür nicht das geeignete Maß ist.

Sicher ist Entzündung einer der Faktoren, die eine ESF-Resistenz mitbedingen. Benötigt ein Patient längerfristig sehr hohe ESF-Dosen, so gehört die Evaluation der Inflammation zu den Standardmaßnahmen, die zur Verbesserung zu ergreifen sind. Es ist auch belegt, dass die Verminderung der Inflammation durch geeignete therapeutische Maßnahmen (s. u., hier: Verwendung ultrareiner Dialyseflüssigkeit) zu einer Verminderung des ESF-Bedarfs führt [28].

## Therapeutische Ansätze

Obwohl die Inflammation des chronisch Nierenkranken sowie ihre deletären Folgen seit Jahren bekannt sind, ist die therapeutische Intervention unverändert schwierig. Medikamentöse antiinflammatorische oder immunsuppressive Ansätze haben sich insgesamt nicht bewährt und wurden verlassen. Wahrscheinlich wird sich keine einzelne Intervention herauskristallisieren, die bei allen Patienten mit Entzündungsproblematik hilfreich ist. Eher scheint ein polypragmatischer Ansatz indiziert, der systematisch versucht, Auslöser einer Inflammation zu minimieren. Ansätze hierzu finden sich beim Patienten selbst sowie beim Dialyseverfahren. Tabelle 1 listet Vorschläge auf, welche Maßnahmen inflammationssenkend wirksam sein können. Das Konzept stellt den einzelnen Patienten in den Mittelpunkt, bei dem individuell nach spezifischen Faktoren gesucht werden soll.

**Tabelle 1: Intervenierbare Inflammationsursachen und potentielle Gegenmaßnahmen**

Potentieller Auslöser	Mögliche Intervention
• Unerkannte Infektionen	Infektionsherde suchen (Hautulzera, Zahnherde, Sinusitis etc.)
• (Noch) aktive Vaskulitis	Evtl. Immunsuppression
• Unerkanntes Malignom	Malignom suchen
• Nicht funkt. Transplantat	Transplantatnephrektomie
• Katheter (oder Prothese) als Dialysezugang	Cimino-Fistel anlegen, Peritonealdialyse
• Schlechter Zahnstatus	Zahnsanierung
• Verunreinigungen der Dialyseflüssigkeit	Ultrareine Dialyseflüssigkeit
• Unzureichende Dialyseintensität	Optimierte Dialysezeit
• Fehlende Biokompatibilität der Membran	Synthetische Dialysmembranen

Heute steht die Biokompatibilität der Dialysmembran nicht mehr sehr im Vordergrund der Bemühungen zur Limitation der Inflammation, da die meisten Membranen inzwischen nur noch eine mäßige Aktivierung induzieren. Werden jedoch Zellulosebasierte Membranen bei einem Patienten mit hohen Inflammationswerten eingesetzt, so bietet sich ein Wechsel auf synthetische Dialysatoren an. Auch der Wechsel von Standard- auf ultrareine Dialyseflüssigkeit kann im Einzelfall hilfreich sein [28], bei unzureichender Dialysequalität kann die Verlängerung der Dialysezeit oder die Anwendung der Hämodiafiltration erwogen werden. Häufig werden jedoch die patientenbezogenen Faktoren von größerer Bedeutung sein. Immer wieder läßt sich bei einzelnen Patienten trotz aller Bemühungen kein Auslöser der Inflammation finden. Hier ist auch an okkulte Infektionen der Dialysefistel oder ein eventuell noch vorhandenes Transplantat zu denken. Bei diesen Einzelfällen kann mitunter ein Behandlungsversuch mit Breitspektrum-Antibiotika ohne eine eindeutige Diagnose gerechtfertigt sein. Medikamentöse antiinflammatorische Maßnahmen wie orales Vitamin E [2] oder Theophyllin [5] konnten in kleineren Untersuchungen zwar Inflammationsparameter senken, haben sich jedoch nicht breit durchgesetzt und werden nicht zur allgemeinen Anwendung empfohlen.

## Zusammenfassung

Bei chronisch Nierenkranken findet sich sehr häufig eine Überhöhung von CRP oder proinflammatorischen Zytokinen im Plasma als Ausdruck einer dauerhaften systemischen Inflammation. Biologische Relevanz gewinnen diese Befunde durch den engen epidemiologischen Zusammenhang mit der Hauptmorbiditätsursache des Nierenkranken: den kardiovaskulären Komplikationen. Dennoch sind wahrscheinlich weniger die einfach messbaren Plasmamarker für die Komplikationen verantwortlich, als vielmehr eine zugrundeliegende Umstimmung und Populationsselektion der immunkompetenten Zellen. Diese wirkt sich zusätzlich auch auf die Immunabwehr des Nierenkranken aus und erzeugt damit eine hohe Infektionsanfälligkeit. Ursache für diese Veränderung ist nicht nur die Dialyse mit ihrem Kontakt zwischen Blut und Fremdkörperoberflächen, sondern auch und vor allem die chronische Nierenkrankheit selbst, bei der die wichtige physiologische Clearancefunktion der Nieren für zahlreiche immunaktive Proteine verloren geht. Die chronische Inflammation, die auch eine genetische Komponente aufweist und daher Patienten in unterschiedlichem Maße betrifft, ist auch heute noch schwierig zu therapieren. Fortschritte der Dialysetechnik haben zu Verbesserungen geführt, doch hilft oftmals nur, beim Einzelnen nach okkulten Entzündungsquellen zu suchen, die auf der Basis des umgestimmten Immunsystems eine heftige Inflammation unterhalten.

## Literatur

1. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, Linton MF, Raggi P, Stein CM: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407–2415.
2. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213–1218.
3. Boenisch O, Ehmke KD, Heddergott A, Naoum C, Frei U, Schindler R: C-reactive-protein and cytokine plasma levels in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002;15:547–551.
4. Bologna RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107–114.
5. Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC: Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-re-

- sistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1877–1882.
6. Deguchi JO, Aikawa M, Tung CH, Aikawa E, Kim DE, Ntziachristos V, Weissleder R, Libby P: Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo. *Circulation* 2006;114:55–62.
  7. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A: IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815–3822.
  8. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR: Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198–200.
  9. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ: Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Organs* 1999;23:29–36.
  10. Giocoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreno V, Caramelo C: Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1337–1343.
  11. Girndt M, Heisel O, Köhler H: Influence of dialysis with polyamide versus hemophane hemodialysis on monokines and complement activation during a four month long term study. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:676–682.
  12. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, Köhler H: Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002;62:949–955.
  13. Girndt M, Köhler H, Schiedhelm Weick E, Schlaak JF, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B: Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995;47:559–565.
  14. Girndt M, Sester U, Kaul H, Köhler H: Production of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single cell level. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1689–1696.
  15. Girndt M, Sester U, Sester M, Deman E, Ulrich C, Kaul H, Köhler H: The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:2385–2391.
  16. Gottsäter A, Forsblad J, Matsch T, Persson K, Ljungcrantz I, Ohlsson K, Lindgarde F: Interleukin-1 receptor antagonist is detectable in human carotid artery plaques and is related to triglyceride levels and Chlamydia pneumoniae IgA antibodies. *J Intern Med* 2002;251:61–68.
  17. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:63–72.
  18. Kato A, Odamaki M, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A: Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1143–1152.
  19. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales LM, Levin NW: The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 2000;58:346–352.
  20. Kudo S, Mizuno K, Hirai Y, Shimizu T: Clearance and tissue distribution of recombinant human interleukin 1 beta in rats. *Cancer Research* 1990;50:5751–5755.
  21. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1113–1119.
  22. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979.
  23. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
  24. Sardenberg C, Suassuna P, Andreoli MC, Watanabe R, Dalboni MA, Manfredi SR, dos Santos OP, Kallas EG, Draibe SA, Cendoroglo M: Effects of uraemia and dialysis modality on polymorphonuclear cell apoptosis and function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:160–165.
  25. Schindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Gohl H, Frei U: Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3207–3214.
  26. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M: T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1217–1223.
  27. Sester U, Sester M, Heine G, Kaul H, Girndt M, Köhler H: Strong depletion of CD14(+)CD16(+) monocytes during haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1402–1408.
  28. Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207–1211.
  29. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 2002;39:274–282.
  30. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoito-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M: IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216–1233.
  31. Stenvinkel P, Lindholm B: C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? *Blood Purif* 2005;23:72–78.
  32. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV: An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogen* 1997;24:1–8.
  33. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648–658.

## Verfasser

PD Dr. med. Matthias Girndt  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Innere Medizin IV  
66421 Homburg/Saar  
E-mail: matthias.girndt@uks.eu