

Betreuer: Herr Professor Dr. med. Martin Tepel

Charité Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik Nephrologie
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Odense University Hospital, Department of Nephrology, and University of
Southern Denmark, Institute of Molecular Medicine, Cardiovascular and
Renal Research
Winslowparken 21.3
DK – 5000 Odense C
Denmark

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Allgemeines zur chronischen Niereninsuffizienz	4
1.2 Leichtketten	10
1.3 Leichtketten bei terminaler Niereninsuffizienz	11
1.4 Fragestellung	13
2. Methoden	14
2.1 Probandenauswahl und klinische Charakteristika	14
2.2 Messung der freien Immunglobulin-Leichtketten im Serum	18
2.3 Applanationstonometrie	19
2.4 Statistik	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Allgemeine Ergebnisse	23
3.2 Abhängigkeit des Überlebens von der Leichtkettenkonzentration	24
3.3 Abhängigkeit des Überlebens vom Blutdruck	29
3.4 Abhängigkeit des Überlebens von der Arterial Stiffness	32
3.5 Parameter-Vergleich zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > und < als der Median	34
4. Diskussion	46
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	55
Danksagung	61
Lebenslauf	62
Publikationen	63
Erklärung an Eides Statt	64

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Acetylcystein
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
C1	Compliance der großen Gefäße
C2	Compliance der kleinen Gefäße
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis, kontinuierliche ambulante PD
CRP	c-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
FLC	free light chains (im Serum frei zirkulierende Leichtketten)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HTN	Hypertonie
KHK	koronare Herzkrankheit
L	Inductance, Trägheit des Blutes
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
PMMA	Polymethylmethacrylat, Kunststoff, umgangssprachlich Plexiglas
PMNL	Polymorphnukleäre Leukozyten, Zellen der unspezifischen Immunantwort
S1	arterielle Steifigkeit der großen Gefäße
S2	arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße
SV	Schlagvolumen
SVR	systemic vascular resistance; totaler peripherer Widerstand

1. Einleitung

1.1 *Allgemeines zur chronischen Niereninsuffizienz*

Die chronische Niereninsuffizienz ist Folge irreversibler Schädigungen der glomerulären, tubulären und endokrinen Einheiten beider Nieren. Die Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz in Westeuropa liegt zur Zeit bei 10 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr (Herold, 2009).

Häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz ist die diabetische Nephropathie gefolgt von primären und sekundären Glomerulonephritiden, chronisch tubulo-interstitiellen Erkrankungen, vaskulären Nephropathien und polyzystischen Nierenerkrankungen. Die chronische Niereninsuffizienz ist nach der National Kidney Foundation (NKF) in 0-5 Stadien eingeteilt. Im Stadium 0 liegt mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von > 90 ml/min ein erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz vor. Therapeutisch sollten die Retentionsparameter regelmäßig kontrolliert werden und eine Prophylaxe der Niereninsuffizienz erfolgen. Das Stadium 1 zeichnet sich durch eine Nierenschädigung bei noch normaler Nierenfunktion aus. Die GFR ist dieselbe wie im Stadium 0. Begleiterkrankungen sollten therapiert und die Progression der Erkrankung sowie das kardiovaskuläre Risiko verringert werden. Eine milde Niereninsuffizienz mit einer GFR von 60-89 ml/min liegt im Stadium 2 vor. Diagnostik und Therapie entsprechen dem Stadium 1. Im Stadium 3 besteht eine mittelschwere Niereninsuffizienz mit einer GFR von 30-59 ml/min. Zusätzlich sollten in diesem Stadium die bereits vorhandenen Komplikationen der Niereninsuffizienz therapiert werden. Das Stadium 4 ist definiert als schwere Niereninsuffizienz. Die GFR beträgt 15-29 ml/min. In diesem Stadium sollten die Patienten auf eine Nierenersatztherapie vorbereitet werden. Das letzte und fünfte Stadium besteht aus einem Nierenversagen mit einer GFR < 15 ml/min. Die Behandlung erfolgt mit einer Nierenersatztherapie.

Folgeerkrankungen beziehungsweise Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz sind die Abnahme und das Versagen der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktionen, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt sowie toxische Organschäden durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen. Bei einem Ausfall von mehr als 60% des funktionstüchtigen Nierengewebes kommt es zu einem

Anstieg der Retentionswerte. Die Niere ist nicht mehr in der Lage körpereigene und körperfremde Substanzen ausreichend aus dem Plasma zu eliminieren. Zudem nimmt die Konzentrationsfähigkeit der Nieren ab und es kommt in der Folge zur osmotischen Diurese (Herold, 2009).

Einzigste Therapie neben einer Organspende ist die Nierenersatzbehandlung. Ziele dieser Behandlung sind die Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen, die Korrektur von Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt und somit eine Vermeidung von Komplikationen einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei der Nierenersatzbehandlung werden unterschiedliche Verfahren angewandt, zu diesen zählen die extrakorporale Hämodialyse (HD), die Peritonealdialyse (PD), die Hämofiltration und die Hämodiafiltration. Bei der HD, die mit 85% am häufigsten angewandt wird, diffundieren die harnpflichtigen Stoffe über eine semipermeable Membran entlang eines Konzentrationsgefälles aus dem Blut in eine isotonische und isoionische Dialysatflüssigkeit. Über die sogenannte Ultrafiltration kann dem Körper Wasser entzogen werden. Diese entsteht, sobald zusätzlich ein osmotisches oder physikalisches Druckgefälle zwischen Blut und Dialysat besteht. Die chronisch-intermittierende HD sollte dreimal wöchentlich in Dialysezentren oder zu Hause (Heimdialyse) erfolgen. Je nach Körpergröße und Restnierenfunktion dauert sie 4-8 Stunden. Um einen leicht zugänglichen und wiederholbar zu punktierenden Gefäßzugang zu haben, erhalten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und HD eine arteriovenöse Fistel (z.B. Cimino-Shunt zwischen Arteria radialis und Vena cephalica). Bei der PD dient das Peritoneum als semipermeable Membran (Austauschfläche ca. 1 m²). Das Dialysat wird über einen Tenckhoff-Katheter in die Bauchhöhle instilliert. Die Spüllösung ist eine dem Elektrolytgehalt angepasste kaliumfreie Glukoselösung, die jedoch über Jahre das Peritoneum in seiner Ultrafiltrationseigenschaft schädigt. Mittlerweile können auch Lösungen ohne Glukose eingesetzt werden. Der Anteil der Patienten, die mit einer PD behandelt werden, liegt in Deutschland unter 5%. In den ersten 2-3 Behandlungsjahren ist die Mortalität bei Patienten mit PD geringer als bei Patienten mit HD. Auf lange Sicht steigt jedoch die Mortalität bei PD-Patienten im Vergleich zum HD-Verfahren, sodass das Konzept der „integrated care“ (PD-Beginn und später Wechsel auf HD) immer mehr an Gewicht gewinnt. Vorteile eines frühen Beginns mit PD sind der bessere Erhalt der

Nierenrestfunktion, die Schonung der Armgefäße für eine spätere Shuntanlage und die fehlende kardiale Belastung durch den Shunt. Es gibt zwei Formen der PD. Bei der nicht maschinell unterstützten PD (CAPD, kontinuierlich ambulante PD) erfolgt 4-5 mal pro Tag ein manueller Beutelwechsel mit jeweils 2-2,5 Litern Dialysat. Die kontinuierliche maschinell unterstützte PD (CCPD) wird meist als nächtlich intermittierende PD (NIPD) durchgeführt. Dabei werden pro Nacht ca. 12-15 Liter Dialysat umgesetzt. Bei der Hämofiltration werden die Filtrationsvorgänge im Glomerulus nachgeahmt. Dabei wird Blut aus einer Vene über eine Membran geleitet, die Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 35.000 Dalton durchlässt. Dem Blut wird unter Ausnutzung eines Druckgradienten eine dem Primärharn ähnliche Flüssigkeit abgepresst. Das so entstandene Hämofiltrat kann zur Zeit noch nicht weiter aufbereitet werden und wird durch eine isotonische Flüssigkeit ersetzt. Schließlich wird es zusammen mit dem Blut dem Patienten wieder zugeführt. Die Hämofiltration ist der Hämodialyse gleichwertig. Es werden ca. 14-18 Liter dreimal pro Woche ausgetauscht. Die Hämodiafiltration verbindet die Vorteile beider Verfahren: der Hämodialyse (gute Elimination niedermolekularer Stoffe) und der Hämofiltration (gute Elimination mittelmolekularer Stoffe). Es sollten drei Behandlungen pro Woche mit 3,5 bis 5 Stunden Dauer durchgeführt werden. Langzeitergebnisse zeigen eine geringere Mortalität bei Hämodiafiltration als bei HD (Herold, 2009).

Im Jahr 2006 war die Gesamtzahl der Patienten, die mit Dialyseverfahren versorgt wurden 66.508, das sind 808 Patienten auf eine Million Einwohner und 39 Patienten pro Million Einwohner mehr als im Vorjahr (Anstieg der Dialysepatienten von 4,9%). Darunter wurden 63.307 Patienten mit den Verfahren der Hämodialyse (HD, Hämodiafiltration und Hämofiltration) behandelt und 3.201 Patienten erhielten die Peritonealdialyse. Unter den einzelnen Verfahren dominiert die HD mit 87,5%, gefolgt von der Hämodiafiltration mit 7,3%, der PD mit 4,8% und der Hämofiltration mit 0,4%. 17.548 Patienten wurden im Jahr 2006 erstmalig einer chronischen Nierenersatztherapie unterzogen (213 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner). 11.608 Dialysepatienten verstarben. Insgesamt gab es 2006 1.220 Dialysezentren mit 23.475 Dialyseplätzen. Die Erkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten waren mit 24% der Diabetes mellitus Typ II, mit 4% der Diabetes mellitus Typ I, mit 19% eine Glomerulonephritis, mit 17% eine vaskuläre Nephropathie, in 12% der Fälle eine

interstitielle Nephritis, in 7% Zystennieren, in 3% Systemerkrankungen, in 1% der Fälle war die Ursache hereditären/kongenitalen Ursprungs und in 14% war die Ursache unbekannt oder es führten verschiedene Erkrankungen zur Niereninsuffizienz. Haupttodesursachen im Jahr 2006 bei Dialysepatienten waren kardiale oder vaskuläre Erkrankungen mit 39,7% beziehungsweise 11,8%, aber auch Infektionen (17,8%) und Malignome (10,3%) waren häufig. In 3,1% der Fälle galt der Dialyseabbruch als Todesursache, in 7,8% führten verschiedene Erkrankungen zum Tod und bei 9,5% der Verstorbenen konnte keine Todesursache ermittelt werden. Die Daten basieren auf dem Jahresbericht der QuaSi-Niere gGmbH von 2006 (Frei U, 2006).

Das Sterberisiko bei Dialysepatienten liegt 10- bis 20-fach über dem der Normalbevölkerung (Foley RN et al., 1998). Dabei sind die kardiovaskulären Erkrankungen Hauptursache für Mortalität und Morbidität. Etwa 40% der Hospitalisierungen und etwa 50% der Todesfälle bei terminal niereninsuffizienten Patienten gehen auf das Konto kardiovaskulärer Erkrankungen. Grund dafür sind vor allem die durch die Niereninsuffizienz beschleunigte Entstehung von Arteriosklerose und Atherosklerose und die zunehmende Anzahl älterer, diabetischer und hypertensiver Patienten im Dialyseprogramm. Zusätzlich zu den normalen kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Alter, Hypertonus, Diabetes, Dyslipidämie, etc.) kommen bei den Dialysepatienten noch Urämie-spezifische Risikofaktoren wie Überwässerung mit daraus folgendem Hypertonus, gestörter Calcium-Phosphat-Haushalt (sekundärer Hyperparathyreoidismus), die Akkumulation von spezifischen urämischen Toxinen (allen voran glycation end-products, asymmetrische Dimethyl-Arginine, Homocystein) und chronische inflammatorische Prozesse hinzu. Diese Risikofaktoren begünstigen die Entstehung von myokardialer Hypertrophie und Ischämie, die zu Herzdilatation und Pumpstörungen führen können. Die Risikofaktoren Alter, Diabetes mellitus und Rauchen scheinen dabei für Dialysepatienten noch nachteiliger in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse zu sein als für die Normalbevölkerung (Goldsmith D et al., 2002, Kasiske BL et al., 2000). Ein 25-44 Jahre alter Dialysepatient hat somit ein ähnliches kardiovaskuläres Risikoprofil wie ein 75 Jähriger ohne Nierenerkrankung. Laut Goldsmith haben 20-30 Jährige Dialysepatienten die gleiche kardiovaskuläre Mortalität wie 70-80 Jährige ohne Diabetes mellitus und ohne Urämie (Goldsmith D et al., 2002). Das United States Renal Data System prognostiziert sogar eine ähnliche

Mortalität zwischen älteren Dialysepatienten und Patienten, die von einer malignen Erkrankung betroffen sind (Locatelli F et al., 2000, 2003 und 2005, US Renal Data System 2002).

Vor Beginn der Nierenersatztherapie zeigen viele Patienten schon eine Einschränkung des kardiovaskulären Systems, sodass kardiovaskuläre Risikofaktoren sehr früh eine schädigende Wirkung bei Progression der Niereninsuffizienz bewirken. Außerdem weisen Patienten, die das Stadium 5 der Niereninsuffizienz ohne vorherige kardiovaskuläre Erkrankungen erreichen, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für de novo Erkrankungen des kardiovaskulären Systems auf. Zusammenfassend lässt sich anhand des kardiovaskulären Risikoprofils chronisch niereninsuffizienter Patienten und daran, dass kardiovaskuläre Erkrankungen sehr früh bei eben diesen Patienten auftreten, erklären, dass die Prävention und die frühe Behandlung der Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen, um spätere irreversible kardiale Folgeerkrankungen zu minimieren (Locatelli F et al., 2002 und 2003).

Die kardiovaskulären Folgeerkrankungen lassen sich mit einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit erklären. Die arteriellen Gefäße bei niereninsuffizienten Patienten sind dilatiert, verlängert und gewunden und haben eine normale oder verstärkte Wanddicke. Strukturelle Veränderungen sind Proliferation der Intima, Veränderungen der Media (elastische Degeneration, Kalzifikation) und der Adventitia (Fibrose). Alle diese Veränderungen führen schließlich zu versteiften Gefäßen, hauptsächlich in der Aorta und ihren Abzweigungen (Goldsmith D et al., 2002, London GM et al., 1996 und 2000). Konsequenzen der Gefäßsteifigkeit sind die erhöhten systolischen und erniedrigten diastolischen Blutdrücke, aus denen eine vermehrte linksventrikuläre Nachlast und eine veränderte Koronarperfusion resultieren. Aus diesen Veränderungen ergeben sich eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Zunahme der Koronarischämie und eine Verschlechterung der Eigenschaften der Arterienwände. Erhöhter systolischer Blutdruck, erniedrigter diastolischer Blutdruck und linksventrikuläre Hypertrophie wurden als unabhängige Faktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei chronisch niereninsuffizienten Patienten Stadium 5 identifiziert (Blacher J, Asmar R et al., 1999, Nichols WW et al., 1998, Silberberg JS et al., 1989, Parfrey PS et al., 1996, Iseki K et al., 1997).

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Messung des Blutdrucks als alleiniger Parameter für ein kardiovaskuläres Risikoprofil jedoch nicht ausreicht, da je nach Studiendauer und je nachdem wie der Blutdruck des Patienten vor Dialysebeginn eingestellt war, unterschiedliche Ergebnisse entstanden. So konnte in Studien mit kurzer Beobachtungszeit ein niedriger Blutdruck vor Dialysebeginn als Hinweis für erhöhte Mortalität angenommen werden, bei Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen hatten Patienten mit normalem Blutdruck ein besseres Überleben, als Patienten mit erhöhtem Blutdruck (Locatelli F et al., 2004, Duranti E et al., 1996, Port FK et al., 1999, Charra B et al., 1992, Mazzuchi N et al., 2000).

Als weitere prognostische und unabhängige Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität neben der Blutdruckmessung bei Hämedialysepatienten eignen sich die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex. Beide Parameter werden mittels der Applanationstonometrie gemessen und erfassen die arterielle Gefäßsteifigkeit. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Atherosklerose sind ein verbreitetes Krankheitsbild unter Dialysepatienten, wobei die Atherosklerose sich durch eine Verdickung der Intima-Media-Schichten auszeichnet und die Gefäßsteifigkeit durch eine verminderte Dehnbarkeit und Compliance der großen arteriellen Gefäße charakterisiert ist (Locatelli F et al., 2004, Blacher J, Guerin AP, et al., 1999). Der Verlust der Elastizität und die Veränderungen der Intima-Media-Schichten führen zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit und einer früheren Umkehr der an Gefäßaufzweigungen reflektierten Pulswelle (Aoun S et al., 2001, London GM et al., 1990, 1992 und 1996, Mourad JJ et al., 1997). Hieraus ergibt sich ein Anstieg des Augmentationsindex, der definiert ist als die prozentuale Differenz zwischen zweitem und erstem systolischem Gipfel auf der Blutdruckkurve. Es resultiert ein erhöhter Blutdruck mit zunehmender linksventrikulärer Nachlast und somit eine veränderte Perfusion der Koronararterien (Aoun S et al., 2001, Nichols WW et al., 1998, Blacher J et al., 1999, O'Rourke MF et al., 1996). Aoun et al. konnte zeigen, dass ein Abfall der GFR assoziiert ist mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit und der Aortensklerose unabhängig vom Ausmaß der Niereninsuffizienz. Diese funktionellen Störungen der Gefäßelastizität beruhen vermutlich auf metabolischen Veränderungen bei urämischen Patienten (Aoun et al., 2001). Covic wies in einer Studie nach, dass bei Patienten, die mit CAPD behandelt werden, die Gefäßsteifigkeit noch ausgeprägter ist als bei HD-Patienten trotz

insgesamt kürzerer Dauer der Nierenersatztherapie. Die Gefäße bei HD-Patienten waren gegenüber Patienten mit reiner essentieller Hypertonie wiederum steifer im Gegensatz zu nierentransplantierten Patienten, deren Gefäßelastizität nahezu gleich war mit der von reinen Hypertoniepatienten (Blacher et al., 1999, Covic et al., 2004).

1.2 Leichtketten

Leichtketten (Molekulargewicht 22.000 d) sind von Plasmazellen produzierte Polypeptide. Zwei Leichtketten verbunden mit zwei schweren Ketten bilden ein Immunoglobulin. Diese zirkulieren entweder frei im Blut oder befinden sich an der Oberfläche von B-Lymphozyten als Membranrezeptoren für Antigene. Leichtketten bestehen aus 211 bis 221 Aminosäuren, die eine variable (aminoternale) und eine invariable, konstante (carboxyterminale) Region aufweisen. Somit kann der Mensch schätzungsweise bis zu 10^{11} unterschiedliche Antikörper produzieren (Malvinder SP, 2008, Löffler et al., 2003). Plasmazellen produzieren normalerweise einen leichten Überschuss an Leichtketten, die dann über die Nieren entweder ausgeschieden oder verstoffwechselt werden. Leichtketten werden in die zwei Klassen Kappa und Lambda eingeteilt, die wiederum aus mindestens 10 Subtypen (4 Kappa und 6 Lambda) bestehen. Ein Immunoglobulin besitzt immer nur eine Klasse von Leichtketten, aber nie Kappa und Lambda zusammen. Leichtketten vom Kappa-Typ kommen gewöhnlich als Monomere vor (22.000 d) und sind somit klein genug, um vom Glomerulus gefiltert zu werden. Sie können aber auch als Dimere vorkommen. Lambda-Leichtketten liegen hauptsächlich als Dimere vor (44.000 d) und werden dadurch weniger im Glomerulus gefiltert und erscheinen seltener im Urin. Wenn die Leichtketten als Tetramere (88.000 d) vorkommen, können sie nicht gefiltert werden und es entsteht eine Leichtketten-Proteinämie ohne Leichtketten-Proteinurie (Malvinder SP, 2008). Die Halbwertszeit der Leichtketten im Blut beträgt etwa zwei bis vier Stunden, die von kompletten Immunoglobulinen ein bis zwei Tage. Insgesamt können von gesunden Nieren etwa 10-30g an freien Leichtketten (FLC) täglich metabolisiert werden, wobei die normale Leichtketten-Produktion der Plasmazellen nur 0,5 –1g pro Tag beträgt (Cohen G et al., 2009, Solling K, 1981, Dispenzieri A et al., 2008).

Die gefilterten Leichtketten werden in den Zellen des proximalen Tubulus über den Megalin/Cubilin-Rezeptor rückresorbiert und werden mittels lysosomaler Enzyme

abgebaut. Dieser Mechanismus ist sehr effektiv, sodass nur wenige Leichtketten bei Gesunden im Urin nachweisbar sind. Die Konzentration von Leichtketten im Urin ist somit nur erhöht, sobald die Leichtketten-Produktion stark ansteigt oder die Funktion der Zellen des proximalen Tubulus eingeschränkt ist. Dies ist der Fall bei folgenden Erkrankungen: asymptomatische Leichtketten-Proteinurie, Fanconi-Syndrom (proximal tubular dysfunction), chronischer und akuter Niereninsuffizienz, noduläre Glomerulosklerose, Glomerulonephritis, Cast-Nephropathie oder bei Amyloidose. Dabei korreliert die Schwere der Niereninsuffizienz mit dem Ausmaß der Leichtketten-Ausscheidung (Cohen G et al., 2009, Maack T et al., 1979, Christensen EI et al., 2001, Hutchison CA et al., 2008, Malvinder SP, 2008).

1.3 Leichtketten bei terminaler Niereninsuffizienz

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen erhöhte Konzentrationen von Leichtketten auf (Cohen G et al., 2002). Die Kapazität des Megalin/Cubilin-Rezeptors und somit die Metabolisierung der Leichtketten ist limitiert. Bei vermehrtem Ausfall der Nephrone bei zunehmender Niereninsuffizienz kommt es schließlich zur Akkumulation der Leichtketten im Serum. Damit erklärt sich die schrittweise Erhöhung der Leichtketten-Konzentration mit jedem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Zudem ist die Ausscheidung von FLC abhängig vom Ausmaß der Albuminurie, von tubulären Schäden und der Affinität des Rezeptors für das jeweilige FLC. Es zeigt sich außerdem, dass Kappa- und Lambda-Konzentrationen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten positiv mit den Konzentrationen von Serum-Kreatinin und Cystatin C korrelieren und eine negative Korrelation mit der GFR aufweisen (Hutchison CA et al., 2008, Klassen RB et al., 2005, Batuman V et al. 1998).

Bei Hämodialyse-Patienten ist die Konzentration der Kappa-Leichtketten im Serum verdoppelt im Vergleich zu gesunden Kontrollen, die Lambda-Konzentration ist sogar verdreifacht. Das spiegelt sich auch in der verminderten Kappa/Lambda-Ratio bei HD-Patienten wider (Cohen G et al., 2002). Die stärkere Konzentrationszunahme der Lambda-Leichtketten hängt auch damit zusammen, dass Kappa-Leichtketten von den Nieren leichter ausgeschieden werden, da sie im Gegensatz zu den Lambda-Leichtketten meist nur als Monomere vorkommen und somit eine geringere

Molekülmasse aufweisen. Dies wird deutlich, wenn man die Kappa/Lambda-Ratio bei Gesunden im Serum mit der im Urin vergleicht. Im Serum ist sie 1:2, im Urin 3:1, daraus folgt eine vermehrte Ausscheidung der Kappa-Leichtketten über die Nieren (Abe M et al., 1998).

Unter den unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz weisen Patienten mit diabetischer Nephropathie die höchsten Leichtketten-Konzentrationen auf. Begründet wird dies durch die verstärkte chronische Inflammation bei Diabetes-Patienten, da die Inflammation an sich mit einer Zunahme an Leichtketten vergesellschaftet ist (Hutchison CA et al., 2008, Streja D et al., 2003, Festa A et al., 2000).

Die erhöhte Konzentration beider Leichtketten-Typen kann durch die HD oder Hämodiafiltration nicht gemindert werden. Nur bei Patienten, die mit dem Kunststoff Polymethylmethacrylat (PMMA) dialysiert werden, kann eine signifikante Reduktion der Serumkonzentration erreicht werden. Ebenso kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Leichtketten im Serum, wenn die Konzentration vor HD bzw. Hämodiafiltration besonders hoch war. Die Dauer der Dialyse und das Alter des Patienten haben keinen Einfluss auf die Leichtketten-Konzentration (Cohen G et al., 2002).

Solling wies eine bis zu fünf Mal so hohe Konzentration von FLC im Serum bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion als bei Gesunden nach (Solling K et al., 1981). Und Wakasugi beobachtete einen signifikanten Anstieg der FLC im Serum chronisch niereninsuffizienter Patienten noch nach Beginn einer Hämodialyse-Therapie und zeigt damit, dass die HD per se eine Erhöhung der FLC mit noch unbekanntem Mechanismus bewirkt (Wakasugi K et al., 1991, Cohen G et al., 2002).

1.4 Fragestellung

Die Konzentration an Leichtketten im Serum zeigt eine positive Korrelation zum Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz (Cohen et al., 2002, Malvinder SP, 2008, Hutchison et al., 2008). Unter der Annahme, dass die Leichtketten Kappa und Lambda auch einen Prognosefaktor zum Überleben bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit Hämodialysepflicht darstellen, wurden 160 Hämodialyse-Patienten mittels Messung der Serumleichtketten diesbezüglich untersucht und prospektive Nachuntersuchungen zum Überleben der Patienten erhoben.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Mortalität und Morbidität bei Dialysepatienten (Locatelli et al., 2000 und 2005). Eine weitere Frage war somit, ob auch die Gefäßelastizität sowie der systolische und diastolische Blutdruck einen Einfluss auf das Überleben der oben genannten Probanden haben. Mittels Applanationstonometrie wurden über die Pulswellenform die Gefäßelastizität und die systolischen und diastolischen Blutdrücke der Probanden ermittelt und das Outcome in Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt.

2. Methoden

2.1 *Probandenauswahl und klinische Charakteristika*

Aus der Klinik für Nephrologie des Campus Benjamin Franklin der Charité nahmen insgesamt 160 Probanden mit diagnostizierter chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 und Hämodialysepflicht an der prospektiven Studie teil. Alle Teilnehmer stimmten den Studienbedingungen zu. Die Studie wurde von der Ethikkommission überprüft und genehmigt. Unter den 160 Teilnehmern waren 112 Männer und 48 Frauen, das mittlere Alter betrug $65 \pm 1,2$ Jahre. Alle Patienten befanden sich in ambulanter Behandlung und waren nicht akut erkrankt. Alle Probanden wurden regelmäßig drei Mal pro Woche 4-5 Stunden lang dialysiert. Dabei wurden biokompatible Membranen verwandt, wobei der Dialysator jeweils nur einmal benutzt wurde. Der Dialysevorgang entsprach einem Standardverfahren mit auf Bikarbonat-basierendem Dialysat und unter kontrollierter Ultrafiltrationsrate. Der Blutfluss betrug 250-300ml/min und die Flussrate des Dialysats war 500ml/min.

Bei den Probanden wurden Laborparameter abgenommen, eine Messung der Gefäßelastizität durchgeführt, Nebendiagnosen sowie Medikamenteneinnahme dokumentiert. Die Befragung erfolgte durch geschultes Personal und über standardisierte Fragebögen. Die Blutdruckmessung wurde vor Dialyse nach 10 minütiger Liegephase mit einem Sphygmomanometer durchgeführt. Die Korotkoff-Geräusche I und V wurden als systolischer und diastolischer Blutdruckwert festgelegt. Der Pulsdruck wurde aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet. Vor Dialysebeginn wurden Blutproben abgenommen. Die Harnstoffclearance Kt/V wurde mit folgender Formel berechnet:

$$Kt/V = -\ln(R - 0,03) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W,$$

wobei R=postdialytischer/prädialytischer Harnstoff, UF=entferntes Ultrafiltratvolumen (Liter) und W=postdialytisches Körpergewicht (kg) ist.

Bei 140 der 160 Probanden (88%) war ein arterieller Hypertonus diagnostiziert. Insgesamt konnten bei 144 der 160 Probanden kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, darunter 72 Fälle mit koronarer Herzkrankheit (KHK) (45%), 35 Fälle mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (22%) und 27 Fälle mit zerebrovaskulären Ereignissen (Insult) (17%).

Die klinischen Charakteristika, Nebendiagnosen und Laborparameter der Probanden sind in **Tabelle 1 und 2** zusammengefasst.

Tabelle 1. Klinische Charakteristika und Nebendiagnosen der Probanden. Kontinuierliche Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm SEM.

Charakteristika und Nebendiagnosen	Probanden (n=160)
Alter (Jahre)	65 \pm 1
Mann/Frau (Anzahl)	112/48
Körpergröße (cm)	170 \pm 1
Körpergewicht (kg)	69,8 \pm 1,2
Körperoberfläche (m ²)	1,8 \pm 0,0
Body-Maß-Index (kg/m ²)	24,1 \pm 0,3
Systolischer Blutdruck (mmHg)	131 \pm 2
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	69 \pm 1
Herzfrequenz (/min)	77 \pm 1
Pulsdruck (mmHg)	63 \pm 1
Arterielle Hypertonie (Anzahl)	140 (88%)
Raucher (Anzahl)	39 (24%)
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (Anzahl)	38 (24%)
Koronare Herzkrankheit (Anzahl)	72 (45%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Anzahl)	35 (22%)
Insult (Anzahl)	27 (17%)
Tumor (Anzahl)	41 (26%)

Die arterielle Hypertonie ist laut WHO definiert als Ruheblutdruckwerte über 140 mmHg systolisch und über 90 mmHg diastolisch bei mindestens drei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, sobald die Nüchtern-Plasma-Glucose im venösen Blut über 126 mg/dl lag.

Eine koronare Herzkrankheit (KHK) lag vor bei einer Koronarintervention oder Bypass-Operation am Herzen in der Anamnese oder bei abgelaufenem Infarkt.

Die Dialysepatienten erhielten die Diagnose periphere arterielle Verschlusskrankheit, sofern in der Vorgeschichte Interventionen der arteriellen Beinarterien oder gar Amputationen vorgenommen wurden.

Ein Insult ist definiert als ein cerebrales, ischämisches Ereignis in Folge einer Blutung oder eines Gefäßverschlusses.

Unter Tumoren wurden alle vergangenen oder bestehenden malignen Veränderungen zusammengefasst.

Tabelle 2. Laborparameter der Probanden als Mittelwert \pm SEM.

Laborparameter	Ermittelte Werte
AST (U/l)	27 \pm 2
ALAT (U/l)	26 \pm 2
Gamma GT (U/l)	133 \pm 23
Alkalische Phosphatase (U/l)	150 \pm 29
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,58 \pm 0,03
Glucose (mg/dl)	121,1 \pm 4,3
Cholesterin (mg/dl)	162,2 \pm 3,8
HDL-Cholesterin (mg/dl)	43,3 \pm 1,2
LDL-Cholesterin (mg/dl)	97,9 \pm 3,0
Triglyceride (mg/dl)	182,5 \pm 8,5
C-reaktives Protein (mg/dl)	4,7 \pm 0,4
Albumin (g/dl)	3,3 \pm 0,1
Parathormon (ng/l)	168 \pm 20
Homocystein (μ mol/l)	21,3 \pm 1,0
Lipoprotein A (mg/l)	296 \pm 30
Fibrinogen (g/dl)	5,3 \pm 0,2
Ferritin (μ g/l)	819 \pm 74
Transferrin (mg/dl)	152 \pm 4
Eisen (μ mol/l)	11,2 \pm 0,6
Folsäure (μ g/l)	10,61 \pm 3,27
Vitamin B12 (pmol/l)	559 \pm 64
HbA1c	5,9 \pm 0,1

Zudem wurden bei den Probanden die unterschiedlichen Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz differenziert. Bei 64 von den insgesamt 160 Probanden (40%) war die arterielle Hypertonie Ursache der Niereninsuffizienz. Der Diabetes mellitus war in 18% der Fälle ursächlich für die Niereninsuffizienz, gefolgt von der Glomerulonephritis (11%) und den zystischen Nierenerkrankungen (3%). Bei 46 Probanden (29%) konnten andere bzw. keine Ursachen sicher eruiert werden. Die Ursachen sind in **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tabelle 3. Anzahl der Probanden bei unterschiedlichen Ursachen der Niereninsuffizienz.

Ursache	Probandenanzahl (n=160)
Arterielle Hypertonie	64 (40%)
Diabetes mellitus	29 (18%)
Glomerulonephritis	17 (11%)
Zystische Nierenerkrankungen	4 (3%)
Andere/unbekannte Ursachen	46 (29%)

Die mittlere Dauer der Hämodialysebehandlung bei Einschluss in die Studie betrug 22,7 ± 2,7 Monate.

Die Probanden wurden ebenso bezüglich ihrer regelmäßigen Medikamenteneinnahme befragt, wobei Erythropoietin, Beta-Blocker, Eisenpräparate und Diuretika den größten Anteil ausmachten. Die Medikamente zeigt die **Tabelle 4**.

Tabelle 4. Darstellung der einzelnen Medikamente gegenüber der Anzahl der Probanden, die die jeweiligen Medikamente einnehmen.

Medikamente	Probandenanzahl (=160)
Vitaminpräparate	59 (37%)
Phosphatbinder	73 (46%)
Acetylcystein	20 (13%)
Erythropoietin	95 (59%)
Eisen-Präparate	93 (58%)
ACE-Hemmer	47 (29%)

Beta-Blocker	83 (52%)
Nitrat	18 (11%)
CSE-Hemmer (Statine)	38 (24%)
ASS/Clopidogrel/etc.	42 (26%)
Diuretika	81 (51%)
Immunsuppressiva	32 (20%)
Andere	117

2.2 Messung der freien Immunoglobulin-Leichtketten im Serum

Die Serumkonzentrationen der Leichtketten Kappa und Lambda wurden mittels Nephelometrie nach den Angaben des Herstellers Freelite TM gemessen. Dies ist ein von der International Myeloma Working Group anerkanntes Messverfahren zur quantitativen Bestimmung der FLC (Dispenzieri A et al., 2008). Dem Immunoassay liegen polyklonale Schafsantikörper zugrunde, die spezifisch für FLC sind und mit reinen Kappa- und Lambda-Molekülen immunisiert wurden. Die Antikörper sind mit Latexpartikeln konjugiert. Somit können quantitativ gezielt nur Kappa- beziehungsweise Lambda-Leichtketten nachgewiesen werden. Dabei werden intakte, komplette Immunglobuline (Leichtketten gekoppelt an schweren Ketten) ausgespart, weil die polyklonalen Schafsantikörper nur mit Epitopen reagieren, die bei FLC frei liegen und bei kompletten Immunglobuline versteckt sind (s. **Abbildung 1**) (Bradwell AR et al., 2001, Dispenzieri A et al., 2008). Dieses Immunoassay zeigt eine höhere Sensitivität gegenüber anderen Untersuchungsmethoden wie die Immunofixation und erlaubt auch aufgrund seiner Spezifität die quantitative Messung und Kontrolle von monoklonalen Leichtketten im Serum. Die Sensitivität des Assays beträgt weniger als 1 mg/l (Katzmann JA et al., 2002).

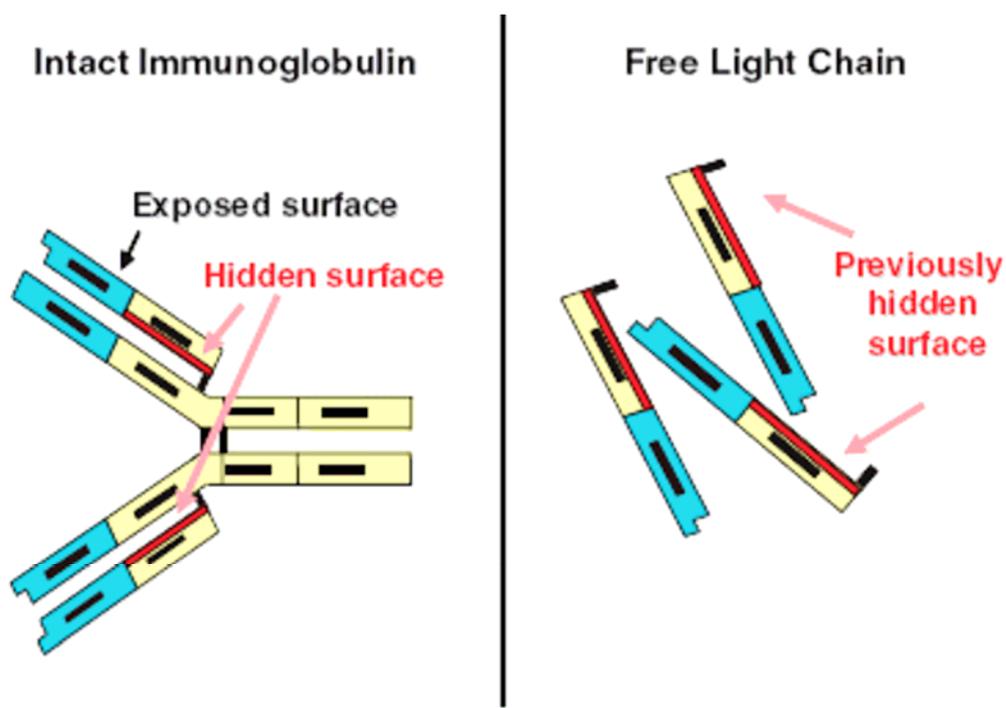


Abbildung 1. Messung der FLC. (a) Beim kompletten, intaktem Immunglobulin liegen die Epitope (Angriffspunkte für Antikörper) versteckt („Hidden surface“). (b) Beim FLC liegen die Epitope frei und können von den Antikörpern besetzt werden. (Dispenzieri A et al., 2008)

Die Kappa- und Lambda-Serumkonzentrationen werden in dieser Arbeit in mg/l angegeben. Nach einer venösen Blutentnahme bei den Probanden erfolgte die Messung mittels Nephelometrie.

2.3 Applanationstonometrie

Die Messung der Gefäßcompliance wurde mittels HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) durchgeführt (s. **Abbildung 2**).

Die Applanationstonometrie ist eine Methode, bei der man noninvasiv die Pulswellenform und somit die Gefäßcompliance von Arterien ermitteln kann. Die Pulswellenform ist das Resultat der eigentlichen Pulswelle und der reflektierten Pulswellen. Reflektierte Wellen entstehen an Gefäßaufzweigungen oder an Stellen, an denen sich die Gefäßeigenschaften verändern (Querschnitt, Wanddicke, Elastizität), wie es bei Arteriosklerose der Fall ist. Die Technik stammt aus der Augenheilkunde, in der

der Augeninnendruck von Patienten mittels Aufsetzen eines Tonometers auf den Augapfel gemessen wird (Hayward CS et al., 2002, Rietzschel ER et al., 2001, Nichols WW et al., 1998, MacKay RS et al., 1962).

Das Gerät besteht aus einem Sensor, der mittels einer Halterung auf der Arteria radialis befestigt wird. Der Sensor wird über der maximalen arteriellen Pulsation aufgesetzt und zwar mit mäßigem Druck, sodass die Arterienwand nicht komprimiert wird. Somit lässt sich die Pulswelle der Arteria radialis messen. Der Sensor enthält ein piezoelektrisches Element, das das Pulswellensignal noch verstärkt. Am kontralateralen Arm wird eine Blutdruckmanschette platziert, die oszillometrisch den Blutdruck des Probanden misst. Ein Software-Algorithmus ermittelt daraus den systolischen, mittleren und diastolischen Druck sowie die Herzfrequenz. Der Pulsdruck wird errechnet aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck in mmHg. Die Pulswelle wird über eine vorangegangene oszillometrische Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks kalibriert und über 30 Sekunden lang aufgezeichnet. Anhand der Pulswellenform können Aussagen über den totalen peripheren Widerstand (SVR), die Compliance der großen (C1) und der kleinen Gefäße (C2) und über die Trägheit des Blutes (Inductance L) gemacht werden. SVR, C1, C2 und L sind Durchschnittswerte der 30 sekündigen Aufzeichnung. Die arterielle Steifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) ist definiert als der reziproke der Wert der Compliance der großen (C1) und der kleinen Gefäße (C2).

Der SVR wird berechnet als mittlerer arterieller Druck (MAP) geteilt durch das Schlagvolumen (SV).

$$\text{SVR (dyne} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}) = \text{MAP/CO}$$

Der MAP wird hergeleitet über die Analyse der Wellenform (nach Kalibrierung mit dem oszillometrisch gemessenen Blutdruck), wobei von den Flächen unter jedem Pulsschlag das Integral gebildet wird und später der Durchschnittswert aller Pulsschläge ermittelt wird.

Das SV wird berechnet mittels eines Algorithmus, der Alter (in Jahren), Herzfrequenz (HR, Schläge pro Minute), Körperoberfläche (KÖF in m²) und Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) beinhaltet.

$$\text{SV(ml)} = -6.6 + 0,25 \times (\text{CET} - 35) - 0.62 \times (\text{HR}) + 40.4 \times (\text{KÖF}) - 0.51 \times (\text{Alter})$$

Die Körperoberfläche berechnet sich aus der folgenden Formel:

$$\text{KÖF (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}.$$

Die Gefäßelastizitätsindices C1, C2 und L werden durch den diastolischen Abfall des Blutdrucks und somit über die Pulswellenform bestimmt. Sie werden errechnet durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses (Hayward CS et al., 2002, Rietzschel ER et al., 2001, Cohn JN et al., 1995, McVeigh GE et al., 1999, Hypertension Diagnostics Inc, 1999).



Abbildung 2. HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000). Abgebildet ist das Messgerät und der am Handgelenk angebrachte Sensor. Die Blutdruckmanschette, die auch zum Gerät gehört, ist nicht abgebildet (Hypertension Diagnostics Inc, 1999).

2.4 Statistik

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte durch das Programm GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, Calif., USA). Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert \pm SEM angegeben. Die Daten von Kappa und Lambda, der systolischen und diastolischen Blutdrücke und der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen und kleinen Gefäße (S1 und S2) sind als Medianwerte und des Interquartilenabstand angegeben. Als Outcome galt die „all-cause-mortality“ (Tod durch jedmögliche Ursache). Die „all-cause-mortality“ wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Für die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurde die Kohorte jeweils in 2 Gruppen eingeteilt je nach ihren Kappa- und Lambda-Serumkonzentrationen. Eine Gruppe beinhaltete die Probanden mit Kappa-Serumkonzentrationen größer als der Medianwert der Kappa-Leichtketten-Serumkonzentration, die andere Gruppe enthielt die Probanden mit Kappa-Serumkonzentrationen unterhalb des Medians. Genauso hat man mit den Lambda-Serumkonzentrationen, der Summe Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen, den systolischen und diastolischen Blutdrücken und den Gefäßelastizitätsindices S1 und S2 verfahren. Diese Gruppen hat man auf Unterschiede im Outcome untersucht. Die Überlebenskurven der FLC, des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Gefäßsteifigkeiten S1 und S2 wurden mittels Mantel-Cox-Test verglichen. Signifikante Unterschiede bestanden ab einem p-Wert von $< 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Bei den Probanden wurde der klinische Verlauf in einer Nachbeobachtungsperiode von $23,2 \pm 1,7$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) Monaten ermittelt. Es wurden folgende Daten erhoben: letzte gesicherte Lebendinformation, vermeintliches Todesdatum und jeweilige Todesursache sowie das Datum einer eventuellen Nierentransplantation. Bei den Todesursachen wurde differenziert zwischen einer vaskulären oder infektiösen Ursache, einer Tumorerkrankung und anderen, Unfällen beziehungsweise unbekanntem Ursachen. Von den ursprünglich 160 Probanden waren mittlerweile 87 verstorben und 9 Probanden erhielten eine Nierentransplantation.

Das mittlere Überleben liegt bei $13,3 \pm 1,5$ Monate.

Die mittlere Dauer seit der Probandenuntersuchung bis zum Datum der letzten Lebendinformation beträgt bei den Überlebenden $34,9 \pm 2,7$ Monate.

Bei 52% der verstorbenen Probanden war eine vaskuläre Ursache für den Tod verantwortlich. Somit machen die vaskulären Todesursachen den größten Anteil aus. Danach folgen die infektiösen Ursachen mit 35%, Tumore als Ursache mit 10% und zuletzt die unbekanntem Ursachen bzw. Unfälle mit nur 3%.

Tabelle 5 fasst die Todesursachen zur Anzahl der verstorbenen Probanden zusammen.

Tabelle 5. Todesursachen der verstorbenen Probanden.

Todesursache	Anzahl der verstorbenen Probanden (n=87) (%)
Vaskulär	45 (52)
Infektiös	30 (35)
Tumor	9 (10)
Unbekannt, sonstiges, Unfall	3 (3)

3.2 **Abhängigkeit des Überlebens von der Leichtkettenkonzentration**

Es wurden 160 Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz im Stadium 5 und in HD-Behandlung in einer prospektiven Kohortenstudie auf ihre Serumkonzentrationen von Kappa- und Lambda-FLC untersucht. Die Probanden (112 Männer, 48 Frauen, medianes Alter 67 Jahre, Interquartilenabstand 55,8-76 Jahre) wurden ab einer Dialysedauer von mindestens einem Monat in die Studie aufgenommen. Die mediane Hämodialysedauer bei Einschluss in die Studie betrug 7 Monate (Interquartilenabstand 1-38 Monate).

Die mediane Serumkonzentration von freien Kappa-Leichtketten war 106,8 mg/l (Interquartilenabstand 65,3-179,4 mg/l) und die von Lambda-Leichtketten 70,8 mg/dl (Interquartilenabstand 42,5-138,1 mg/l). Die mediane Serumkonzentration von Kappa plus Lambda-FLC betrug 207,8 mg/l (Interquartilenabstand 115,5-315,6 mg/l). Die quantitative Messung der Leichtketten Kappa und Lambda mittels Nephelometrie ist in **Tabelle 6** als Mittelwerte \pm SEM und Mediane in mg/l dargestellt.

Tabelle 6. Mittelwerte \pm SEM und Mediane mit Interquartilenabständen der Leichtketten Kappa und Lambda im Serum.

Leichtketten	Werte
Kappa (Mittelwert \pm SEM in mg/l)	170,5 \pm 28,3
Lambda (Mittelwert \pm SEM in mg/l)	109,4 \pm 10,5
Kappa (Median in mg/l)	106,8 (65,3- 179,4)
Lambda (Median in mg/l)	70,8 (42,5- 138,1)
Kappa+Lambda (Median in mg/l)	207,8 (115,5- 315,6)

Nun wurde die Frage untersucht, ob Serumkonzentrationen der Kappa- und Lambda-FLC eine Vorhersagekraft haben, und somit Marker wären, für Mortalität bei HD-Patienten. Während der Studie starben 87 der 160 Patienten (54%). Neun Patienten (6%) erhielten eine Nierentransplantation und wurden somit am Tag der Transplantation zensiert.

Probanden mit einer Summe der Serumkonzentrationen Kappa+Lambda > Median hatten einen signifikant größeren Überlebensvorteil als Probanden mit einer Gesamtsumme der Leichtketten, die unter dem Median von 207,8 mg/l lag. Das heißt, verstorbene HD-Patienten hatten signifikant niedrigere Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen als die Überlebenden ($p=0,015$). Daraus folgt, dass höhere Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen einen Überlebensvorteil für HD-Patienten darstellen, da sich das Outcome „all-cause-mortality“ verbessert.

Abbildung 3 zeigt das prozentuale Überleben der Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 mit HD-Behandlung abhängig von ihren Serumkonzentrationen der freien Kappa+Lambda-Leichtketten. Das Überleben der Patienten mit Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen über dem Medianwert war signifikant länger verglichen mit Probanden, deren Serumkonzentrationen unter dem Medianwert lagen. Das mediane Überleben der Gruppe der Patienten mit Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen oberhalb des Medians von 207,8 mg/l betrug 43 Monate, das der Patienten mit Konzentrationen unterhalb von 207,8 mg/l nur 27 Monate.

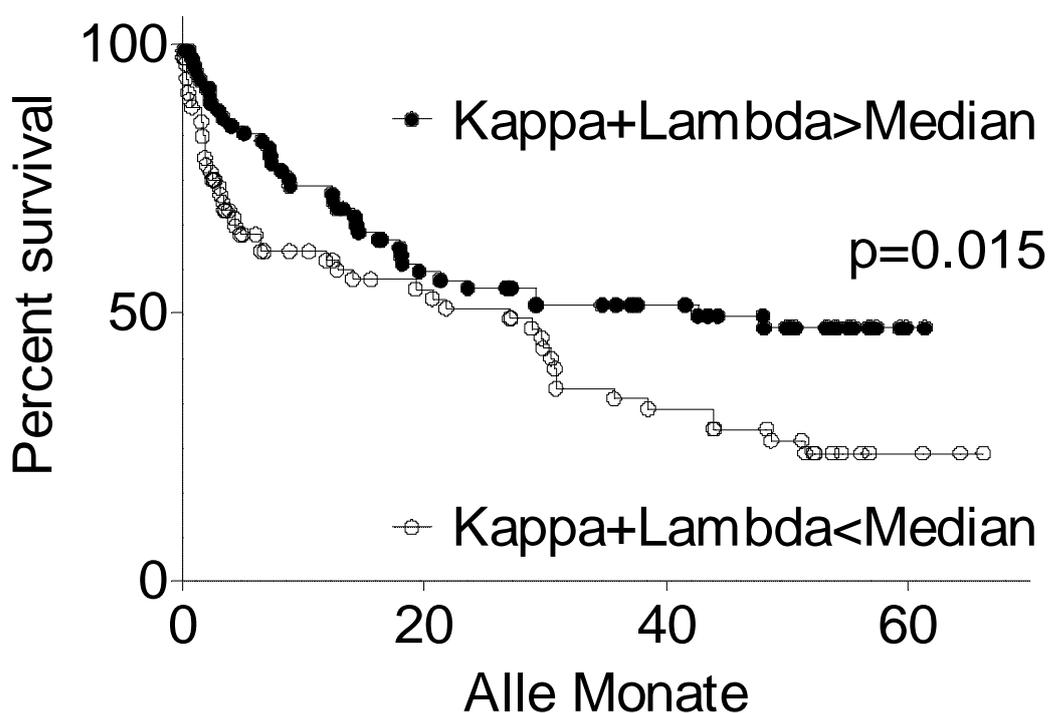


Abbildung 3. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für „all-cause-mortality“ bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung. Prozentuales Überleben der Probanden bezüglich der Summe ihrer Serumkonzentrationen der freien Leichtketten Kappa und Lambda größer bzw. kleiner als der Median. Patienten mit Serumkonzentrationen kleiner als der Median hatten ein geringeres Überleben als Patienten mit Serumkonzentrationen oberhalb des Medians (Median=207,8 mg/l, $p=0,015$).

Erhöhte Kappa- oder Lambda-Konzentrationen hatten einen grenzwertig signifikanten Effekt auf das Überleben von Hämodialyse-Patienten.

Probanden mit Kappa-Konzentrationen, die größer waren als der Median, zeigten zwar einen geringen Überlebensvorteil, als Probanden mit kleineren Kappa-Konzentrationen (< Median), aber das Ergebnis war nicht ganz signifikant ($p=0,0658$, Interquartilenabstand 65,3-179,4 mg/l) (siehe **Abbildung 4**).

Dasselbe Ergebnis zeigte sich auch bei den Lambda-Konzentrationen. Die Probanden mit Lambda-Konzentrationen oberhalb des Medians von 70,8 mg/l hatten ebenfalls einen erhöhten Überlebensvorteil jedoch knapp ohne Signifikanz ($p=0,0540$,

Interquartilenabstand 42,5-138,2 mg/l) (siehe **Abbildung 5**). Das heißt, die alleinige Kappa- oder Lambda-Serumkonzentration der Probanden zeigte nur grenzwertig signifikante Überlebensvorteile für die Patienten und kann somit nicht als Vorhersageparameter oder Marker für die Mortalität gelten.

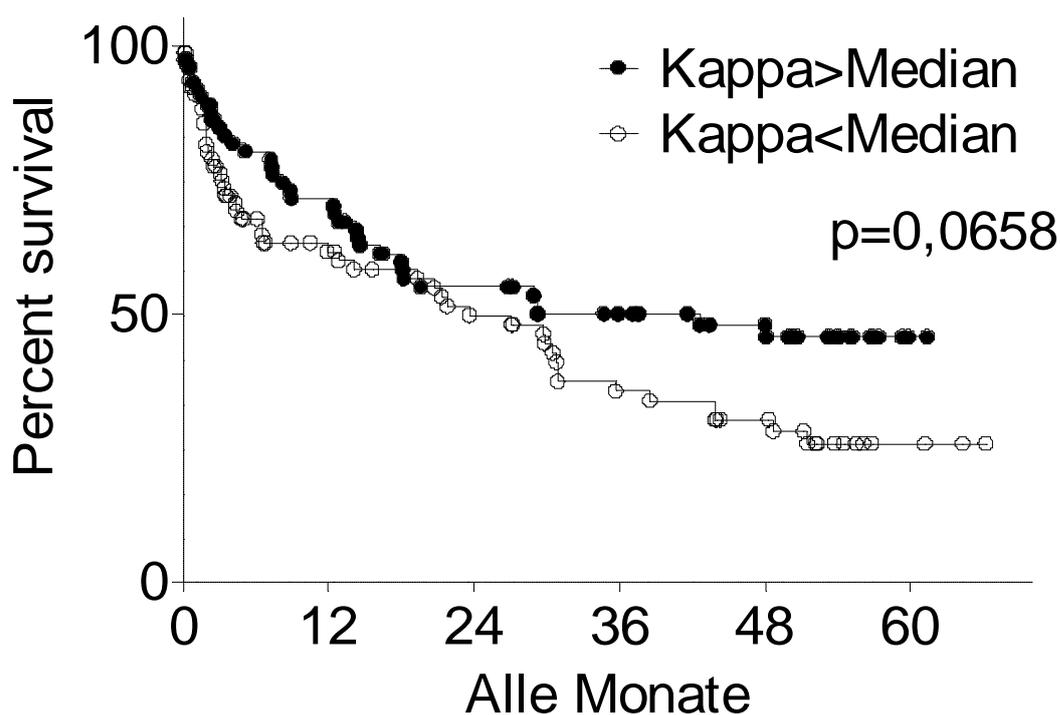


Abbildung 4. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für „all-cause-mortality“ bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung. Prozentuales Überleben der Probanden mit Serumkonzentrationen Kappa > Median und Kappa < Median über alle Monate. Es zeigte sich nur ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Median=106,8 mg/l, p=0,0658).

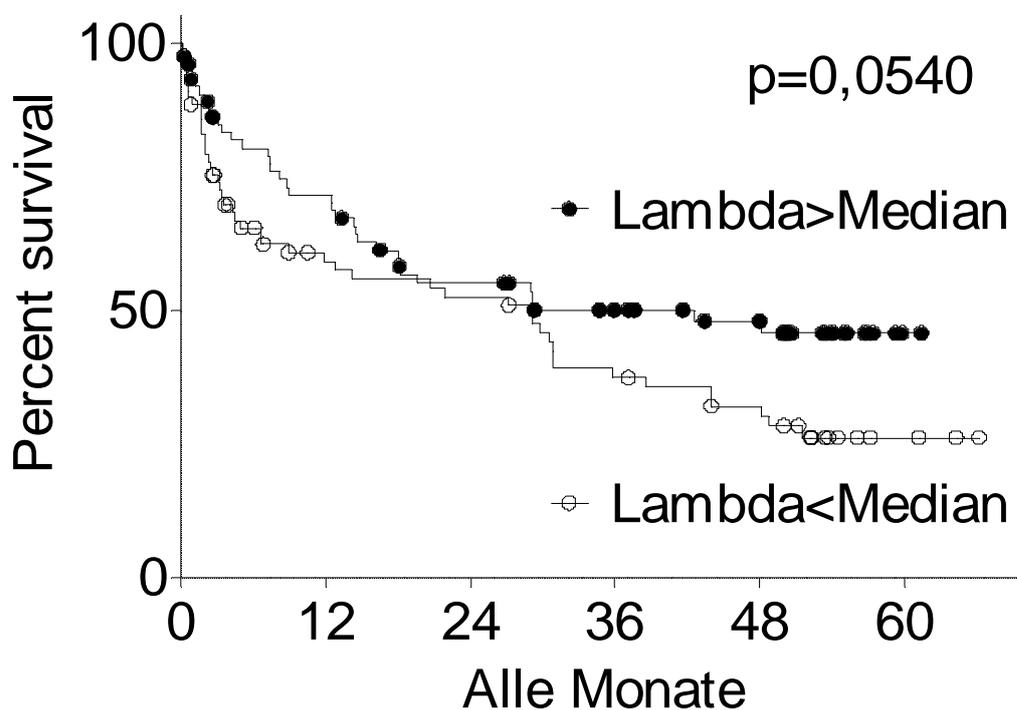
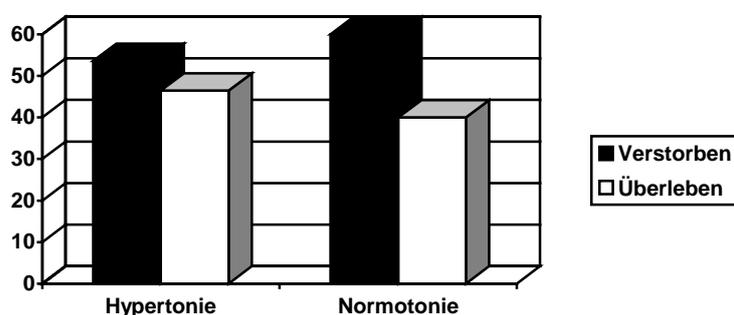


Abbildung 5. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für „all-cause-mortality“ bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung. Prozentuales Überleben der Probanden mit Serumkonzentrationen Lambda>Median und Lambda<Median über alle Monate. Es zeigte sich ein fast signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Median=70,8 mg/l, $p=0,0540$).

3.3 Abhängigkeit des Überlebens vom Blutdruck

Unter unseren 160 Probanden (112 Männer, 48 Frauen, medianes Alter 67 Jahre, Interquartilenabstand 56-76 Jahren) mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung befanden sich 140 mit diagnostizierter arterieller Hypertonie (87,5%). Von diesen 140 Probanden verstarben 75 (53,57%). Im Gegensatz dazu verstarben 12 von 20 Probanden ohne arterieller Hypertonie (60%) (siehe **Abbildung 5**).

Abbildung 5. Prozentualer Vergleich zwischen Hypertonikern und Normotonikern zu den Ereignissen ‚Überleben‘ und ‚Verstorben‘.



Die Blutdruckmessung wurde vor Dialyse nach 10 minütiger Liegephase mit einem Sphygmomanometer durchgeführt.

Der mediane systolische Blutdruck der Probanden lag bei 130 mmHg, der Medianwert des diastolischen Blutdrucks betrug 69 mmHg (Interquartilenabstand systolisch 113-150 mmHg, Interquartilenabstand diastolisch 57-80 mmHg).

Es wurde die Frage untersucht, ob die Höhe des systolischen und des diastolischen Blutdrucks der 160 Probanden mit Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung einen Einfluss auf das Überleben und somit auf das Outcome „all-cause-mortality“ der Patienten hat.

Probanden mit einem systolischen Blutdruck, der über dem Median von 130 mmHg lag, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil im Gegensatz zu Probanden mit einem systolischen Blutdruck < Median (Median= 130 mmHg, $p=0,0001$). Betrachtet man nur den diastolischen Blutdruck der Probanden, so zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und somit ein Überlebensvorteil für Probanden mit einem diastolischen Blutdruck > Median (Median = 69 mmHg,

$p < 0,0001$). Insgesamt kann man daraus schließen, dass Probanden mit höherem Blutdruck, systolisch oder diastolisch, einen Überlebensvorteil haben gegenüber Probanden mit niedrigem Blutdruck.

Das prozentuale Überleben der Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung gemäß des systolischen und des diastolischen Blutdrucks ist mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven in **Abbildung 6** dargestellt. Das Überleben der Probanden mit systolischem Blutdruck oberhalb des Medians von 130 mmHg war signifikant länger als das der Probanden mit systolischen Blutdruckwerten unterhalb des Medians. Ebenso verhielt es sich mit den diastolischen Blutdrücken. Probanden mit diastolischen Werten unterhalb des Medians starben früher.

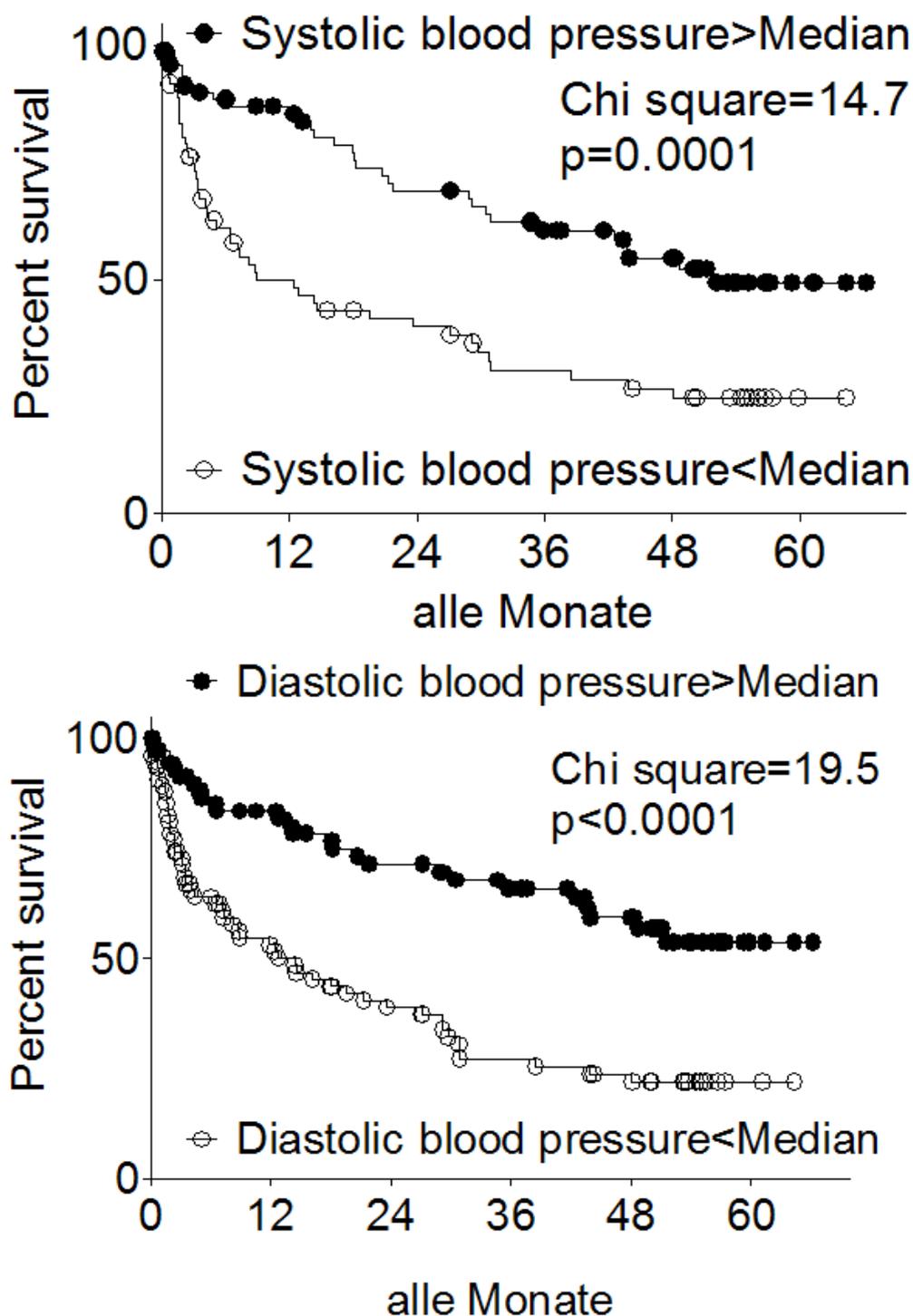


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für „all-cause-mortality“ bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung. Prozentuales Überleben der Probanden mit systolischem Blutdruck größer und kleiner als der Median sowie Darstellung des prozentualen Überlebens der Probanden mit diastolischem Blutdruck

größer bzw. kleiner als der Median. Patienten mit systolischen oder diastolischen Blutdrücken oberhalb des Medians hatten einen signifikanten Überlebensvorteil (Median systolischer Blutdruck= 130 mmHg, Median diastolischer Blutdruck= 69 mmHg, p systolisch=0,0001, p diastolisch <0,0001).

3.4 Abhängigkeit des Überlebens von der Arterial Stiffness

Die arterielle Steifigkeit, auch Arterial Stiffness genannt, wurde bei 141 Probanden (98 Männer, 45 Frauen) von unseren 160 Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 und Hämodialyse gemessen. S1 ist die Steifigkeit der großen und S2 die der kleinen arteriellen Gefäße. Die Messung erfolgte noninvasiv mittels Applanationstonometrie an der Arteria radialis. Über die Pulswellenform konnte die Gefäßcompliance der großen (C1) und der kleinen Gefäße (C2) ermittelt werden. Die Werte für die Gefäßsteifigkeit erhielt man nun indirekt über die Gefäßcompliance, da die arterielle Steifigkeit den reziproken Wert der Gefäßcompliance darstellt. C1 und C2 sind damit reziprok zu S1 und S2. Der Medianwert von S1 betrug 1,1 mmHg/ml (Interquartilenabstand 0,8-1,4 mmHg/ml). Der Medianwert von S2 war 26 mmHg/ml (Interquartilenabstand 17,5-37 mmHg). Man sortierte die Probanden in zwei Gruppen und stellte ihr Überleben prozentual in Kaplan-Meier-Überlebenskurven dar. Als Outcome galt wieder die „all-cause-mortality“. In einer Gruppe waren die Probanden mit S1-Werten größer als der Median von 1,1 mmHg/ml, in der anderen Gruppe war der S1-Wert kleiner als der Median. Genauso verfuhr man mit den S2-Werten. Es zeigten sich weder beim S1- noch beim S2-Wert signifikante Unterschiede zum Überleben zwischen den beiden Gruppen. Ein geringer Überlebensvorteil, aber ohne Signifikanz, zeigte sich bei Patienten, die weniger versteifte Gefäße hatten, ergo kleinere S1- und S2-Werte aufwiesen (S1 p=0,4189; S2 p=0,2749).

Abbildung 7 zeigt das prozentuale Überleben der 141 Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5 und unter Hämodialysebehandlung in Bezug zu ihrer Gefäßsteifigkeit der großen (S1) und der kleinen Gefäße (S2) in Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Weder bei S1 noch bei S2 konnten signifikante Überlebensvorteile für eine der beiden Gruppen (steifere und weniger steife Gefäße) nachgewiesen

werden. Es zeigt sich nur ein minimaler Überlebensvorteil ohne Signifikanz bei Probanden mit weniger versteiften Gefäßen, ergo mit weniger Arteriosklerose.

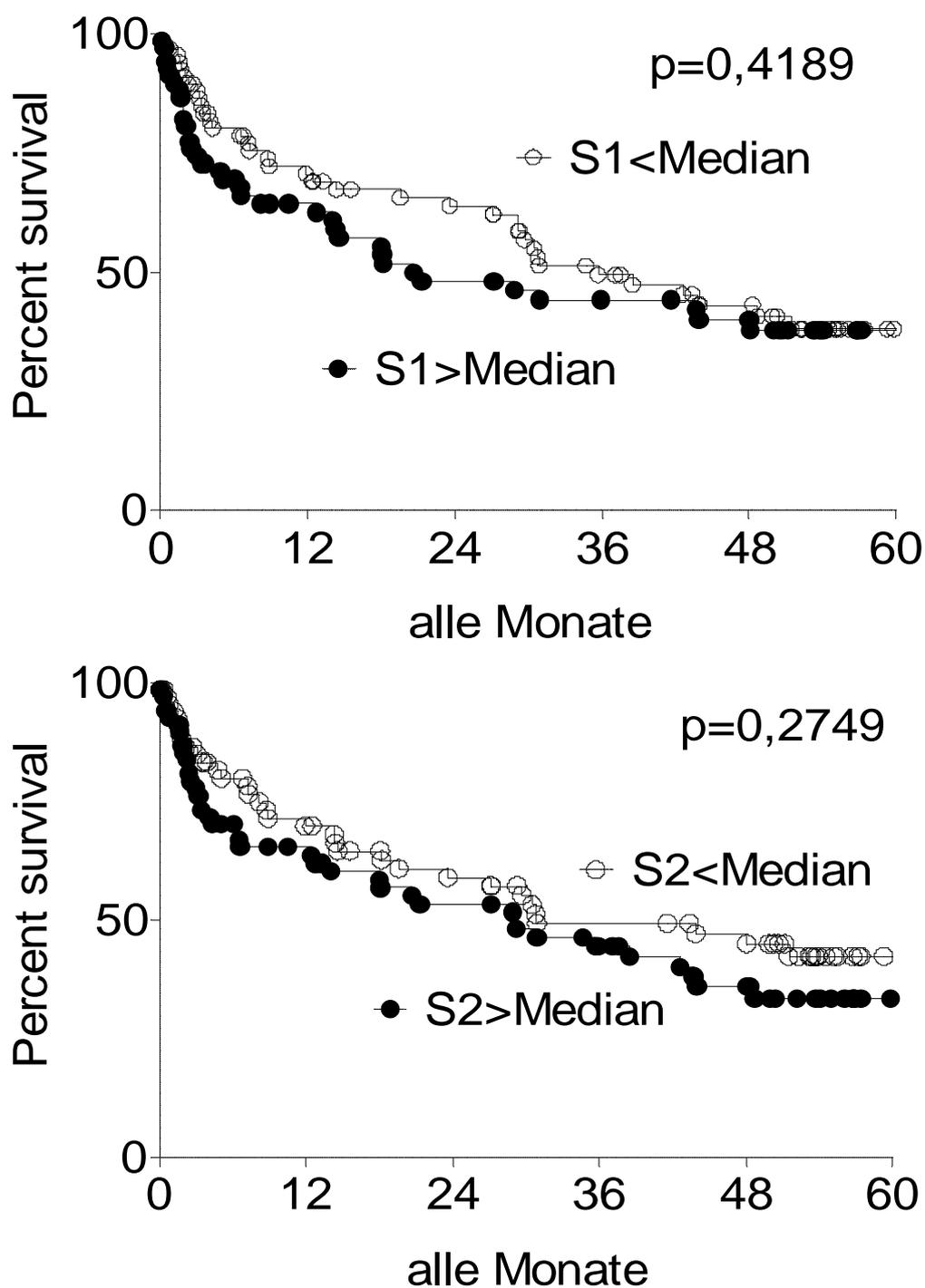


Abbildung 7. Kaplan-Meier-Überlebenskurve für „all-cause-mortality“ bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung. Prozentuales Überleben

der Probanden mit S1 Werten und S2-Werten größer und kleiner als der Median (Median S1=1,1 mmHg/ml, Interquartilenabstand 0,8-1,4 mmHg/ml, Median S2=26 mmHg/ml, Interquartilenabstand 17,5-37 mmHg). Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil weder für kleine noch für große S1- oder S2-Werte (S1 $p=0,4189$, S2 $p=0,2749$).

3.5 Parameter-Vergleich zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > und < als der Median

Mittels Fisher's exact Test wurde überprüft, ob in der Verteilung von einzelnen Parametern in den beiden Gruppen Kappa+Lambda < Median und Kappa+Lambda > Median ein Unterschied besteht.

Unter unseren 160 Probanden (112 Männern und 48 Frauen, medianes Alter 67 Jahre, Interquartilenabstand 56-76 Jahren) mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 in HD-Behandlung wurde nach Unterschieden in den Kategorien Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Tumor, Insult, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Einnahme von Beta-Blockern, Statinen, Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) und Acetylcystein (ACC) gesucht.

Wie die **Abbildungen 8-19** zeigen, weisen die beiden Probandengruppen in den oben genannten Kategorien keine signifikanten Unterschiede auf. Dass heißt, die beiden Gruppen und somit das Outcome „all-cause-mortality“ werden nicht überlagert von Gruppenunterschieden. Weiße Balken stellen die Probanden dar, die mit ihren Kappa+Lambda-Werten unter dem Median liegen, die schwarzen Balken zeigen die Probanden mit Kappa+Lambda-Werten über dem Median (Median Kappa+Lambda=207,8 mg/l, Interquartilenabstand 115,5-315,6 mg/l).

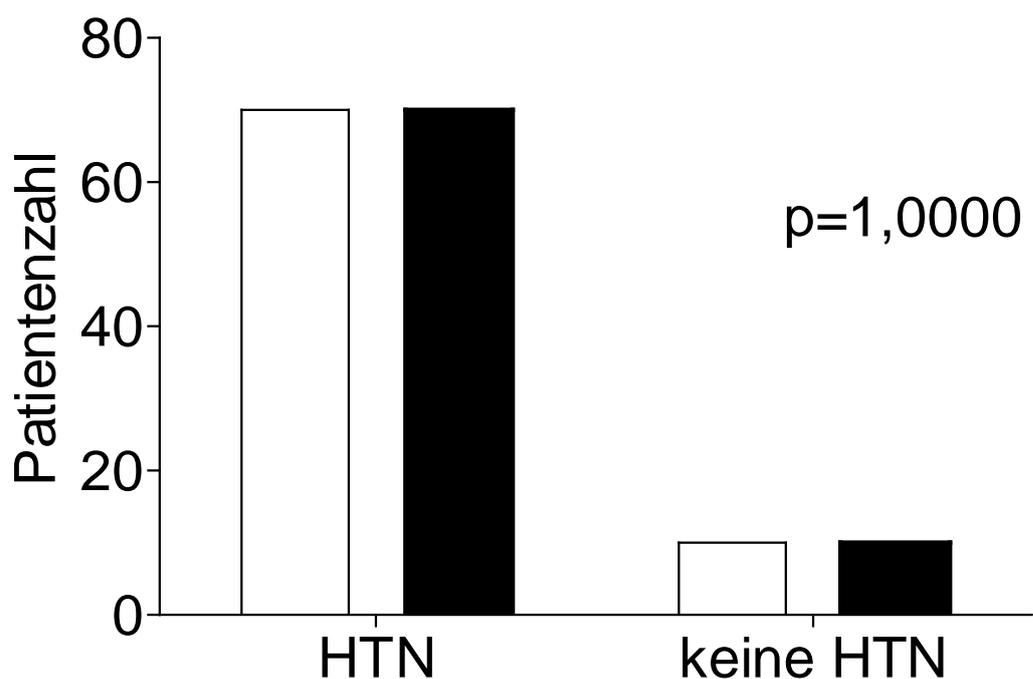


Abbildung 8. Ermittlung der Verteilung von Hypertonie (HTN) und keine HTN in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=1,0000$).

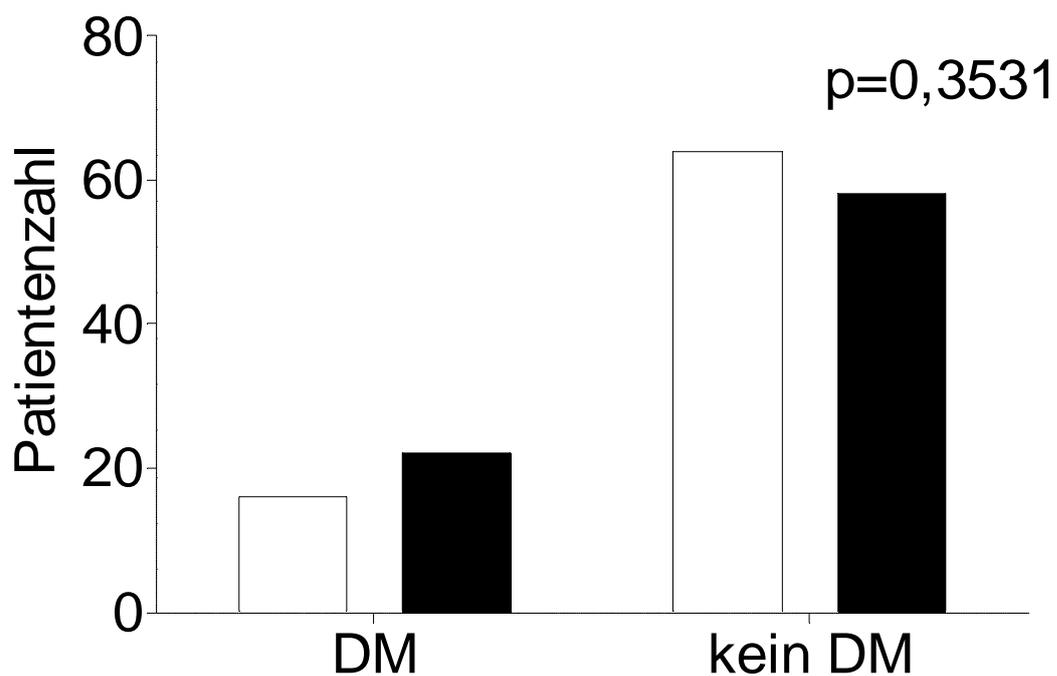


Abbildung 9. Ermittlung der Verteilung von Diabetes mellitus (DM) und kein DM in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,3531$).

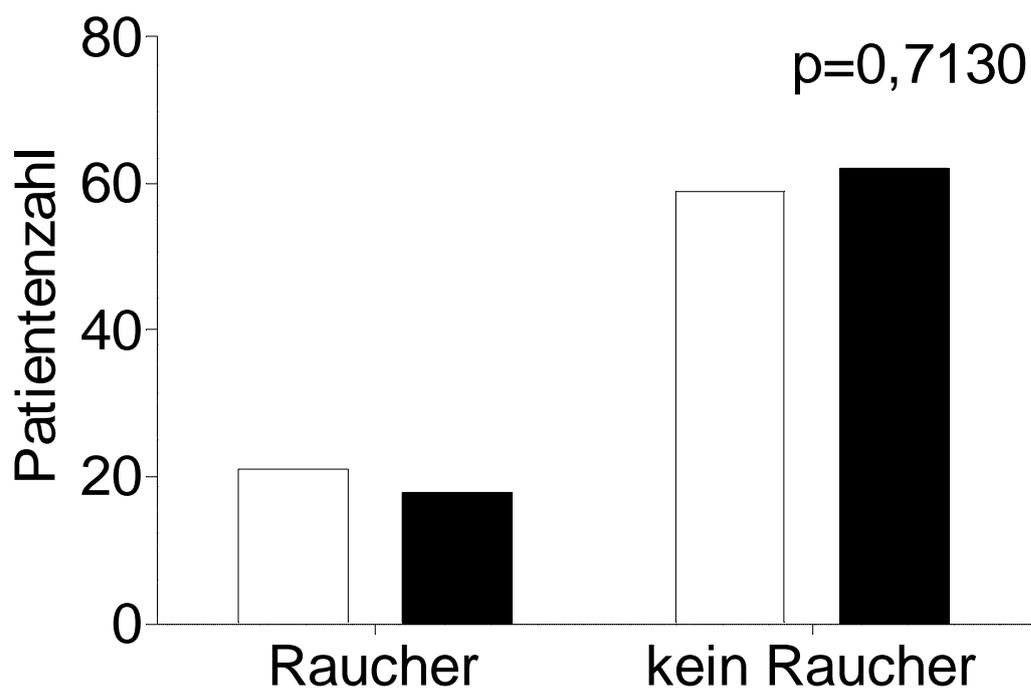


Abbildung 10. Ermittlung der Verteilung von Rauchern und keine Raucher in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,7130$).

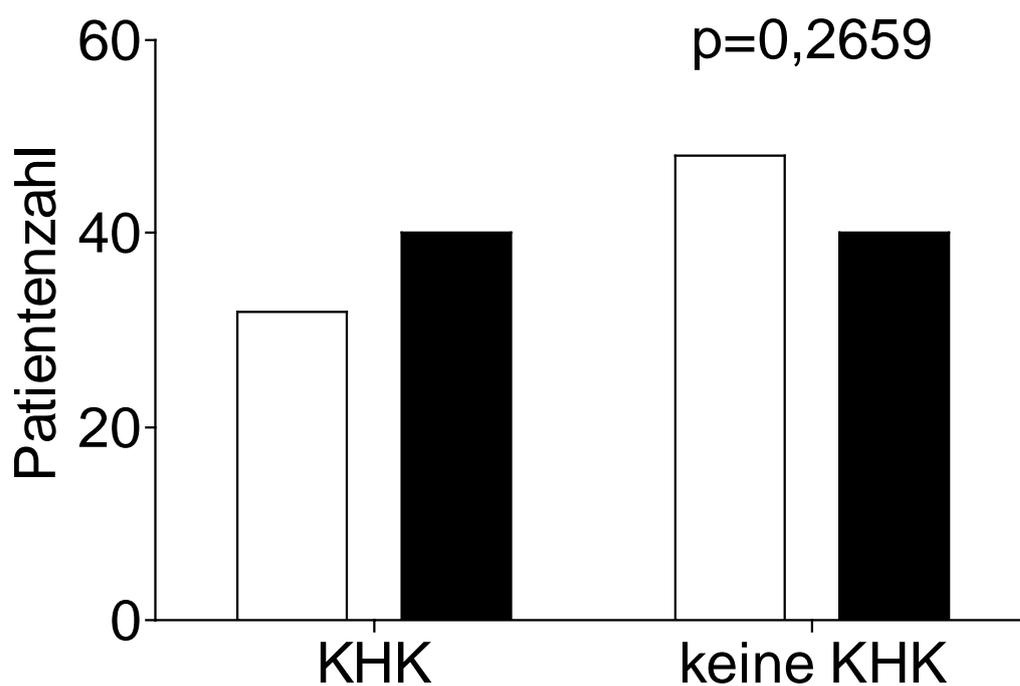


Abbildung 12. Ermittlung der Verteilung von koronarer Herzkrankheit (KHK) und keine KHK in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,2659$).

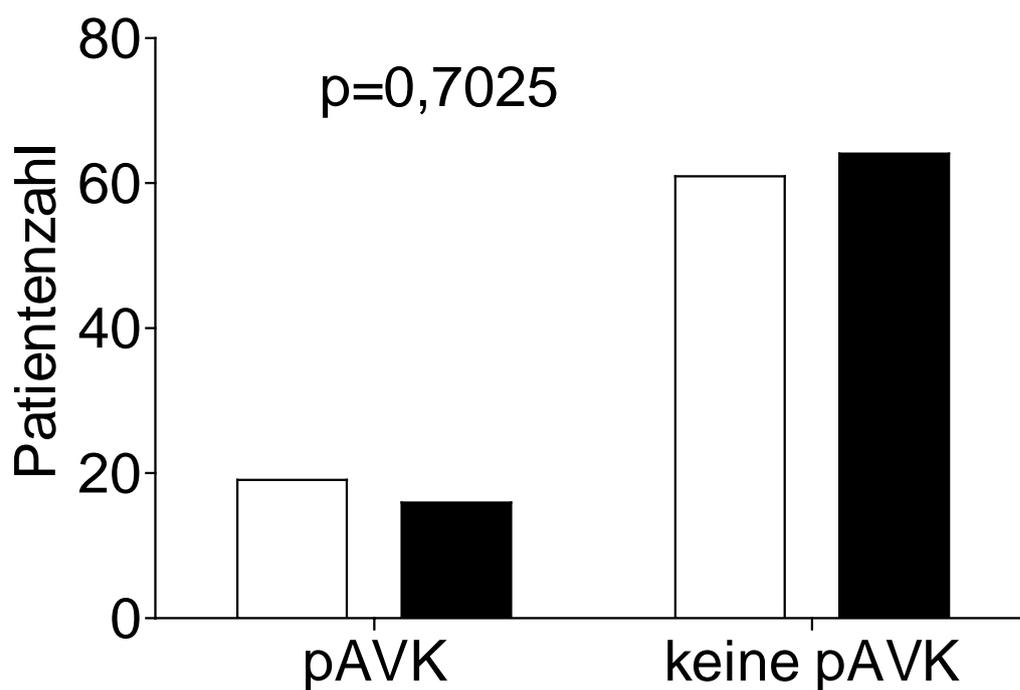


Abbildung 13. Ermittlung der Verteilung von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und keine pAVK in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,7025$).

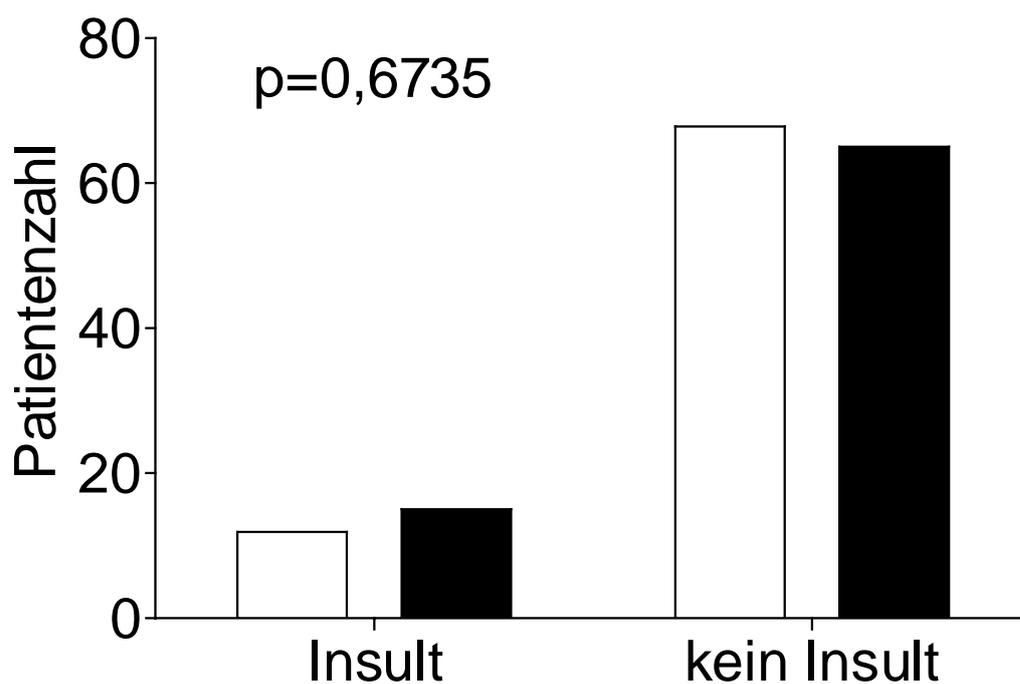


Abbildung 14. Ermittlung der Verteilung von Insult und kein Insult in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,6735$).

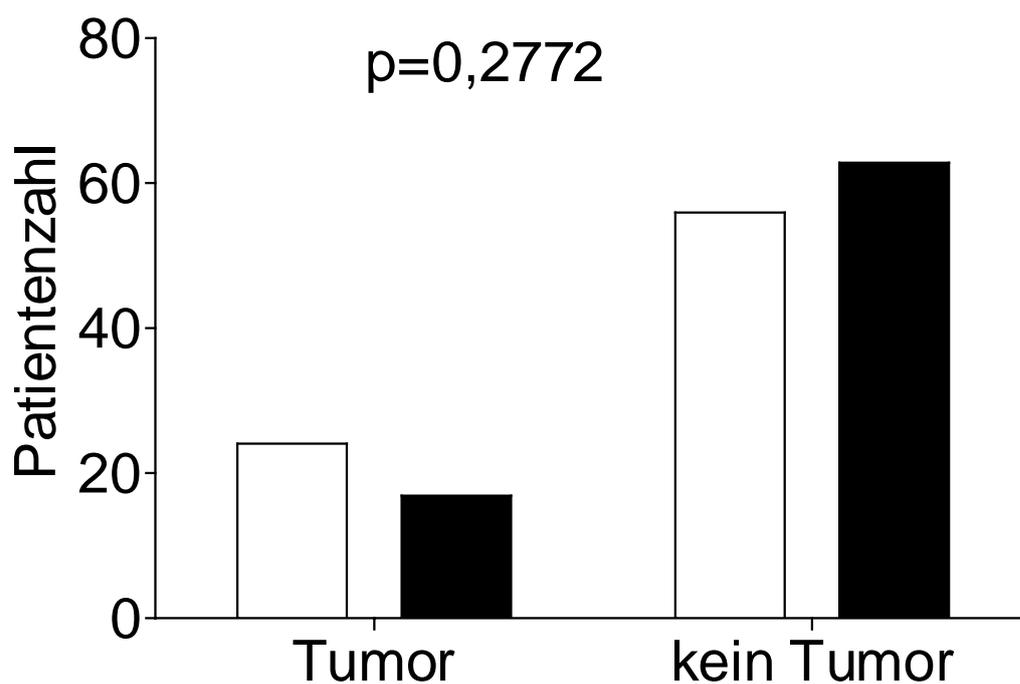


Abbildung 15. Ermittlung der Verteilung von Tumor und kein Tumor in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,2772$).

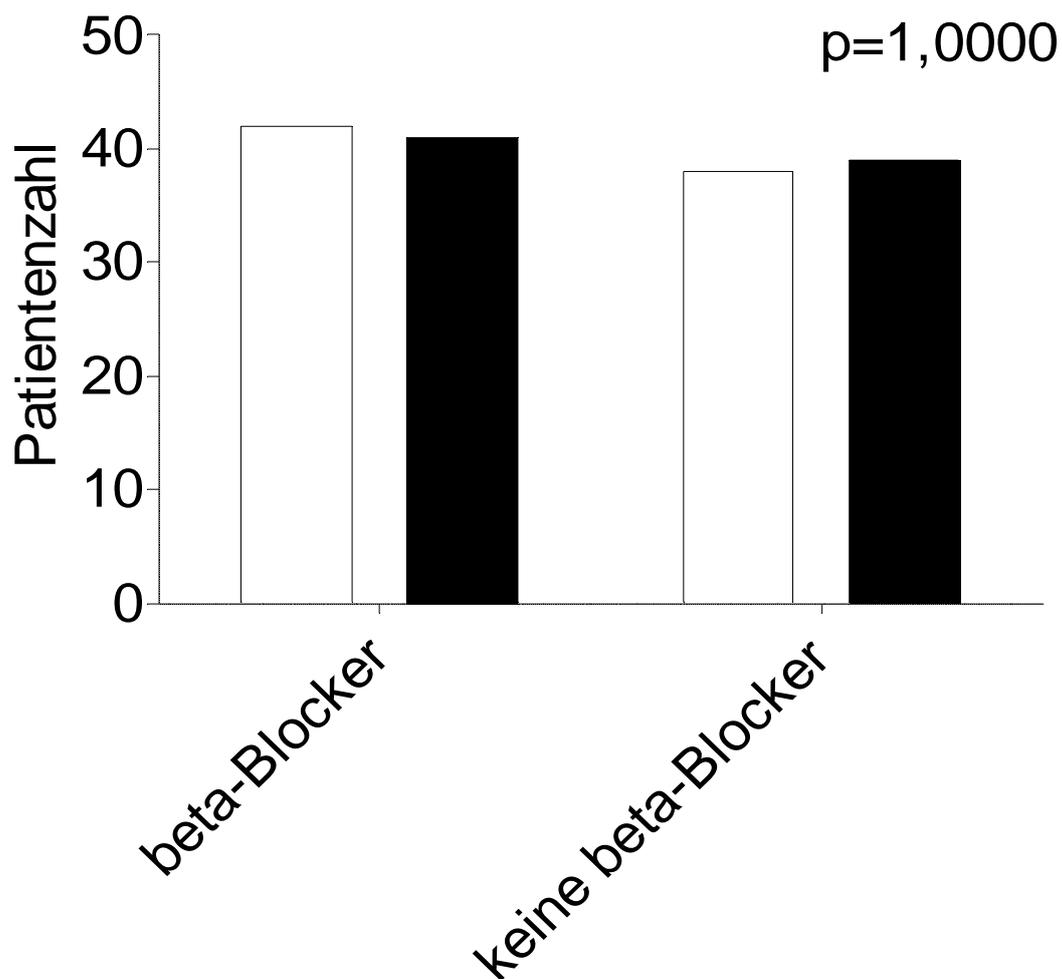


Abbildung 16. Ermittlung der Verteilung von Beta-Blockern und keine Beta-Blocker in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=1,0000$).

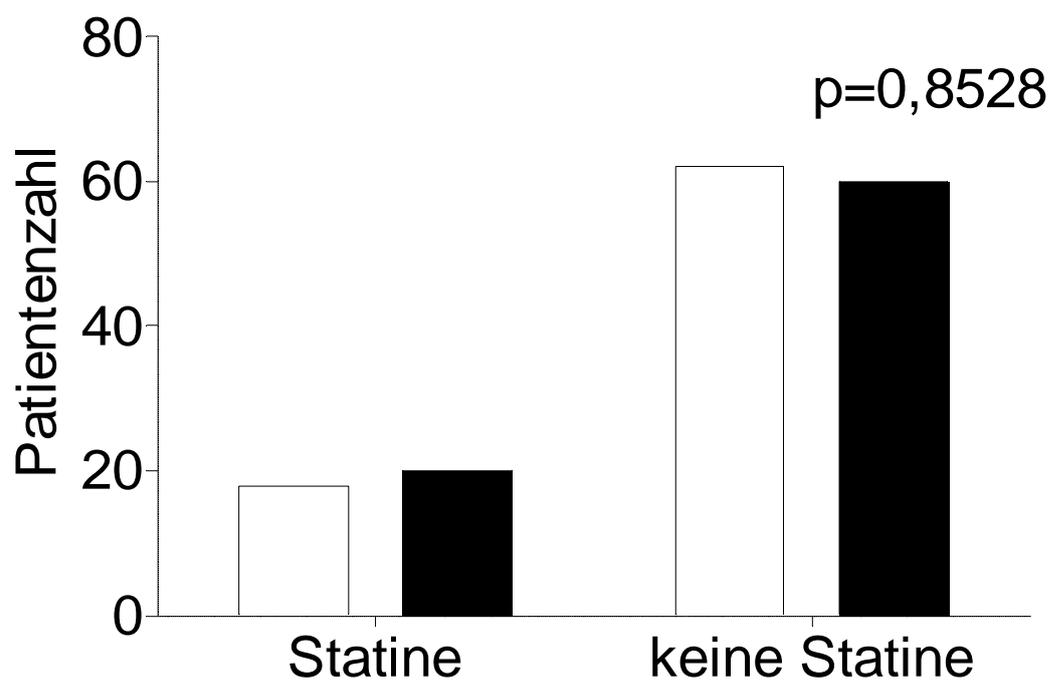


Abbildung 17. Ermittlung der Verteilung von Statinen und keine Statine in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,8528$).

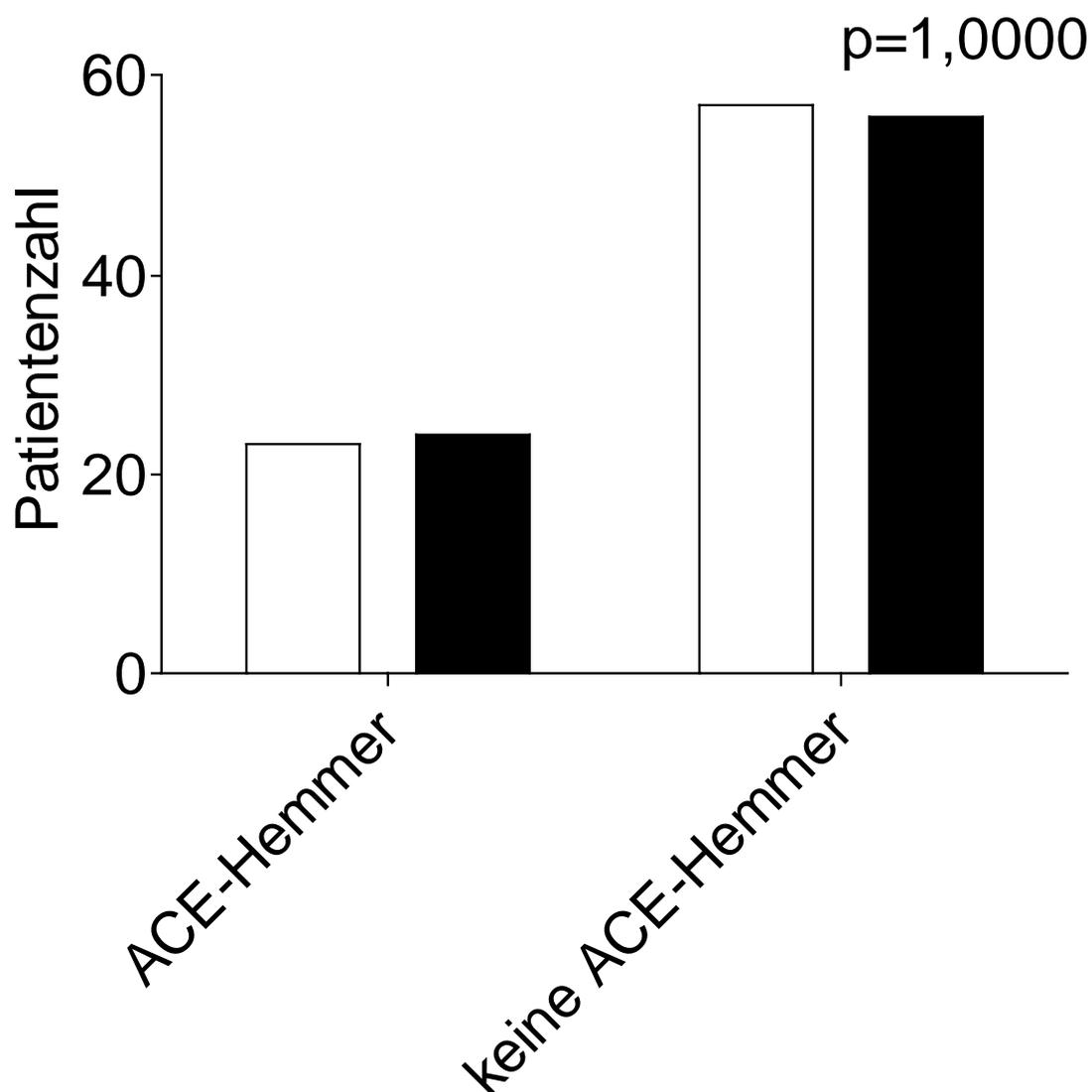


Abbildung 18. Ermittlung der Verteilung von ACE-Hemmern und keine ACE-Hemmer in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=1,0000$).

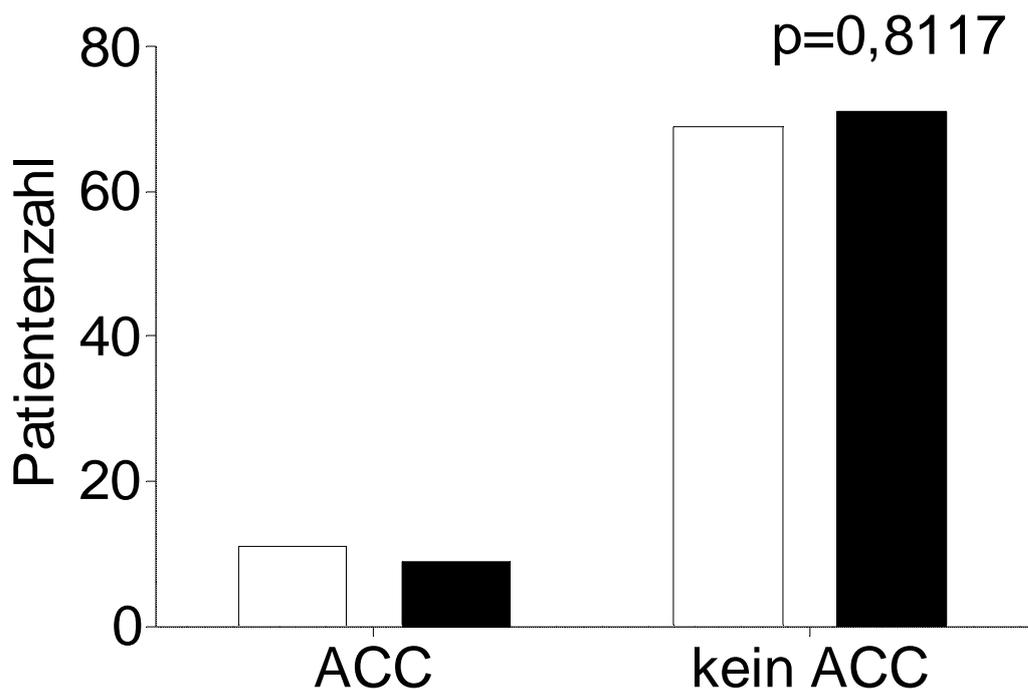


Abbildung 19. Ermittlung der Verteilung von Acetylcystein (ACC) und kein ACC in den Gruppen Serum-Konzentration von Kappa plus Lambda Leichtketten oberhalb oder unterhalb des Medians. Die Verteilung wurde mit Fisher's exact test geprüft. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda > oder < Median ($p=0,8117$).

4. Diskussion

Die Serumkonzentrationen von Kappa+Lambda-Leichtketten sind ein Prädiktor für das Überleben von Hämodialyse-Patienten. Ein verlängertes Überleben und somit ein verbessertes Outcome für „all-cause-mortality“ wurde für HD-Patienten mit höheren Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen nachgewiesen.

Durch die Untersuchung auf eine unterschiedliche Parameter-Verteilung zwischen den beiden Gruppen Kappa+Lambda $>$ und $<$ Median sollten Überlagerungen in beiden Gruppen ausgeschlossen werden.

In dieser prospektiven Kohortenstudie mit 160 Patienten sollte erforscht werden, ob die Serumkonzentrationen der freien Immunglobulin-Leichtketten Kappa und Lambda eine Vorhersagekraft für Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5 unter Hämodialyse-Therapie haben. Die hauptsächlichen Todesursachen der 87 verstorbenen Probanden waren kardiovaskulärer ($n=45$) oder infektiöser ($n=30$) Art. Das sind auch die beiden Haupttodesursachen des Jahresberichtes der QuaSi-Niere gGmbH von 2006 (Frei U, 2006).

Es ist die erste Studie, die eine Abhängigkeit zwischen FLC und Mortalität bei Hämodialyse-Patienten belegt. Bei Hämodialyse-Patienten mit niedrigeren Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen konnte eine signifikant erhöhte Mortalität nachgewiesen werden.

Niedrige FLC-Konzentrationen im Serum könnten für eine Knochenmarksschädigung nach langjähriger Urämie stehen. Zudem soll ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, wie er bei chronisch niereninsuffizienten Patienten auftritt, die B-Zell-Proliferation inhibieren. Hieraus würde eine niedrigere Leichtketten- sowie Immunglobulin-Produktion resultieren, die zu vermehrter Urämietoxizität und verminderter Immunantwort führt (Alexiewicz JM et al., 1990). Anhand der Serumkonzentration der FLC könnte somit das Ausmaß einer Urämie bestimmt werden und als ein Marker für Mortalität verwendet werden. Niedrige Konzentrationen an FLC stünden somit für vermehrte Urämie und Mortalität.

Redegeld et al. fand in seiner Studie an Mäusen heraus, dass FLC Mastzellen aktivieren (Redegeld FA et al., 2002). In einer weiteren Arbeit konnte die protektive Rolle der Mastzellen als frühe Immunantwort im Zustand einer Sepsis beobachtet werden (Echtenacher B et al., 1996). Erhöhte Kappa- und Lambda-Serumkonzentrationen könnten somit durch vermehrte Mastzellaktivität die Heilung bakterieller Infektionen verstärken und beschleunigen sowie die Mortalität von HD-Patienten senken.

Die beiden Gruppen Kappa+Lambda > und < Median von 207,8 mg/l zeigten keine signifikanten Unterschiede im Parameter-Vergleich in den Kategorien Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Tumor, Insult, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACC-, ACE-Hemmer-, Beta-Blocker- und Statin-Einnahme. Somit sind beide Gruppen Kappa+Lambda > und < als der Median nicht von Überlagerungen betroffen.

Das Immunoassay, das FLC im Serum von Patienten nachweisen kann, wurde Anfang des 2. Jahrtausends entwickelt. Dieses Assay ist sehr spezifisch, da die verwendeten Antikörper nur an Epitope binden, die bei FLC frei liegen. Sobald die Leichtketten sich zu kompletten Immunglobulinen verbinden, liegen die Epitope versteckt und die Antikörper des Assays können nicht andocken. Das verwandte Immunoassay ist bei der Detektion und Quantifizierung der FLC dabei noch sensitiver als andere Verfahren wie die Immunofixation und kann somit zur Kontrolle von FLC herangezogen werden (Katzmann JA et al., 2002). Die höheren Kappa-Konzentrationen (Median 106,8 mg/l) gegenüber Lambda-Konzentrationen (Median 70,8 mg/l) erklären sich dadurch, dass es etwa doppelt so viele Kappa-produzierende als Lambda-produzierende Lymphozyten gibt (Bradwell AR et al., 2001, Dispenzieri A et al., 2008).

Hutchison et al. beurteilte zum ersten Mal die Rolle der FLC bei niereninsuffizienten Patienten. In seinen Untersuchungen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum und den Nierenfunktionsparametern Serumkreatinin sowie Cystatin C. Außerdem wies er eine negative Korrelation zwischen den Kappa- und Lambda-Leichtketten und der mittels Cockcroft-Gault-Formel geschätzten GFR nach. Weiterhin war in Hutchisons Untersuchungen eine schrittweise

Zunahme der medianen Serumkonzentrationen der FLC mit jedem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz zu verzeichnen. Hämodialyse-Patienten hatten dabei noch signifikant höhere FLC-Konzentrationen als Prädialyse-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5. Das bedeutet, dass die heutigen Dialyseverfahren die FLC nicht adäquat aus dem Serum entfernen können (Hutchison CA et al., 2007 und 2008). Hämodialyse-Patienten mit Diabetes mellitus haben zudem noch höhere FLC-Serumkonzentrationen als andere Hämodialyse-Patienten. Die Ursache dafür liegt vermutlich an der chronischen Inflammation, die bei Diabetes-Patienten beschrieben ist, denn chronische Inflammation an sich ist assoziiert mit erhöhten polyklonalen FLC (Hutchison CA et al., 2008, Van der Heijden M et al., 2006, Solling K, Solling J et al., 1981, Streja D et al., 2003, Festa A et al., 2000).

Laut Cohen können FLC als Urämietoxin angesehen werden. FLC im Serum haben einen Einfluss auf polymorphnukleäre Leukozyten (PMNL) und somit auf die Immunantwort von Hämodialyse-Patienten. PMNL spielen eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Immunabwehr und zeigen eine verminderte Funktion bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. In seiner Studie konnte Cohen nachweisen, dass erhöhte Konzentrationen an freien Immunglobulin-Leichtketten einige Funktionen der PMNL vermindern können. Zum einen wird die Aufnahme von 2-Desoxy-D-Glucose in die Zellen vermindert und somit die Aktivität der PMNL herabgesetzt und zum anderen wird die Chemotaxis negativ beeinflusst. Weiterhin wird die Apoptose der PMNL durch höhere FLC-Konzentrationen verhindert, die für die Beendigung von Entzündungen eine entscheidende Rolle spielt. Diese Mechanismen könnten eine Erklärung für prolongierte Inflammation und verminderte Immunabwehr bei Hämodialyse-Patienten sein. Somit könnten die FLC zumindest zum Teil für die erhöhte Infektanfälligkeit und damit auch die vermehrte Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten verantwortlich sein (Cohen G et al., 1995, 2002, 2003 und 2009). In unserer Studie zeigten jedoch die Patienten mit geringeren FLC-Serumkonzentrationen eine erhöhte Mortalität. In diesem Fall widersprechen unsere Ergebnisse denen von Cohens.

Zusammenfassend kann man laut den Ergebnissen unserer Studie über die FLC-Serumkonzentrationen Kappa und Lambda Vorhersagen über die „all-cause-mortality“

bei Hämodialyse-Patienten treffen. Niedrige Kappa+Lambda-Serumkonzentrationen bei HD-Patienten sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

Ebenso sollte das Überleben der 160 oben genannten HD-Patienten in Bezug zum systolischen und diastolischen Blutdruck dargestellt werden. Probanden mit höherem systolischen oder diastolischen Blutdruck hatten ein signifikant längeres Überleben als Probanden mit niedrigeren Blutdrücken.

Arterielle Hypertonie ist eine typische Nebenerkrankung chronisch niereninsuffizienter Patienten. Der Blutdruck steigt beinahe linear an bei zunehmender Abnahme der Nierenfunktion. Somit weisen viele Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch einen hohen Blutdruck auf. Die Mechanismen, die zu arterieller Hypertonie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten führen, beinhalten die Ausdehnung des extrazellulären Volumens, erhöhte sympathische Aktivität, eine inadäquate Zunahme der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, gestiegene Endothelin-Produktion, erhöhte Parathormon-Spiegel, die regelmäßige Gabe von Erythropoietin und die Akkumulation von Na-K-ATPase-Inhibitoren und Ca²⁺-ATPase-Inhibitoren (Locatelli F et al., 2003, Mailloux LU, 2001, Tepel M, 2003). HD-Patienten leiden typischerweise unter einer isolierten systolischen Hypertonie. Verantwortlich für erhöhte systolische und normale oder niedrige diastolische Blutdrücke ist die arterielle Gefäßsteifigkeit, die mit einer Dilatation und Hypertrophie der großen zentralen elastischen Arterien assoziiert ist. Diese Gefäßveränderungen kann man in der Normalbevölkerung beobachten und sind ein Resultat des Alterungsprozesses. Bei HD-Patienten treten diese Veränderungen jedoch schon viel früher auf. Ein niedriger diastolischer Blutdruck reflektiert somit eine zunehmende arterielle Gefäßsteifigkeit, als einen niedrigen Blutdruck an sich (London GM, 2001, Blacher J et al., 1999, Mailloux LU et al., 1998, O'Rourke, 1995).

Man vermutet, dass arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Hämodialyse-Patienten sei und somit zu mehr Morbidität und Mortalität führe (Locatelli F et al., 2004). Daher wurden von der WHO neue Leitlinien für die Behandlung von arterieller Hypertonie aufgestellt. Ein optimaler Blutdruck wäre somit bei < 120/80 mmHg, eine Hypertonie läge bei >140 mmHg systolisch und

>90mmHg diastolisch vor. Eine Behandlung sollte den Blutdruck auf <140/90 mmHg führen, bei Patienten mit Proteinurie sollte er sogar < 125/75 mmHg liegen (London GM, 2001, WHO-ISH, 1999). Diese Leitlinien werden bei Hämodialyse-Patienten jedoch kontrovers diskutiert. Nur wenige Beobachtungsstudien konnten eine Verbindung zwischen Hypertonie und kürzerem Überleben sowie zwischen gut eingestelltem Blutdruck und längerem Überleben nachweisen (Locatelli F et al., 2004, Charra B et al., 1992). Foley et al. fand diesbezüglich heraus, dass niedrigere Blutdrücke assoziiert waren mit einer signifikanten Zunahme der Mortalität bei HD-Patienten. Weiterhin wies er nach, dass jede Steigerung des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 mmHg verbunden war mit einer progressiven Zunahme konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie und mit der Entwicklung von de novo Herzinsuffizienzen und ischämischer Herzkrankheit (Foley RN et al., 1996). Tozawa et al. kam mit seiner Studie zu dem Ergebnis, dass erhöhter systolischer und niedriger diastolischer Blutdruck und somit ein größerer Pulsdruck zu vermehrter Mortalität bei HD-Patienten führe (Tozawa M et al., 2002). Andere Studien konnten keine direkte Abhängigkeit zwischen Blutdruck und Mortalität bei Hämodialyse-Patienten feststellen (Salem MM et al., 1996). Die meisten Studien jedoch wiesen eine Korrelation zwischen niedrigem Blutdruck und erhöhter Mortalität nach. Zager et al. untersuchte in seiner Studie 5433 HD-Patienten und fand heraus, dass weder erhöhter systolischer noch diastolischer prädialytischer Blutdruck mit zunehmender Mortalität behaftet waren. Vielmehr zeigte sich in seiner Studie eine U-förmige Beziehung zwischen postdialytischem Blutdruck und erhöhter Mortalität. Das Überleben bei Probanden mit systolischen Blutdruckwerten von >180 mmHg und <110 mmHg war reduziert. Die niedrigste Mortalität wiesen Patienten mit systolischen Blutdrücken zwischen 150-159 mmHg auf (London GM, 2001, Locatelli F et al., 2004, Zager PG et al., 1998). Auch in der Studie von Port et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In seiner Untersuchung von 4839 HD-Patienten fand man heraus, dass ein systolischer, prädialytischer Blutdruck von <110 mmHg mit einem 4-fach größerem Mortalitätsrisiko verbunden war (Locatelli F et al., 2004, Port FK et al., 1999). Auf ähnliche Ergebnisse kam Iseki in seiner Kohortenstudie mit 1243 HD-Patienten. Die Mortalitätsrate lag bei einem diastolischen Blutdruck von <70 mmHg in seinen Untersuchungen bei 40%, bei Blutdruckwerten zwischen 80-89 mmHg bei 25% und bei 13%, wenn der diastolische Blutdruck >100 mmHg betrug (Locatelli F et al., 2004, Iseki K et al., 1997). Blacher et al. fand ebenfalls eine schlechtere Prognose für HD-Patienten

mit niedrigem diastolischen Blutdruck für „all-cause-mortality“ sowie für rein kardiovaskuläre Mortalität (Blacher J et al., 1999). Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der verschiedenen langen Beobachtungszeiträume erlauben die oben genannten Ergebnisse jedoch keine eindeutige Aussage über das Outcome bei HD-Patienten mit niedrigem Blutdruck. Vielmehr kann man sagen, dass kurze Beobachtungsstudien eher dazu tendieren einen niedrigen prädialytischen, diastolischen Blutdruck mit erhöhter Mortalität zu verknüpfen. Längere Studien zeigen wiederum eine geringere Mortalität bei normalem Blutdruck im Gegensatz zu HD-Patienten mit erhöhtem Blutdruck (Locatelli F et al., 2004, Charra B et al., 1992, Mazzuchi N et al., 2000).

Zusammenfassend könnte man daraus schließen, dass der optimale Blutdruck, der niedrigste tolerierbare Blutdruck bei noch akzeptablem Patientenbefinden und ohne Hypotonie-Episoden während der Dialysebehandlung sei (Locatelli F et al., 2004, Schomig M et al., 2001).

Dass niedrigere Blutdrücke mit größerer Mortalität behaftet sind, liegt vermutlich an der Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion, unter denen die Probanden zusätzlich leiden. Chronisch niereninsuffiziente Patienten haben meistens schon jahrelang eine arterielle Hypertonie, diese führt später zu Herzinsuffizienz, aus der wiederum eher eine Hypotonie resultiert (sogenannte ‚reverse causality‘). Zudem liegt den niedrigen diastolischen Blutdrücken häufig eine arterielle Gefäßsteifigkeit zugrunde, die bei älteren Patienten in der Normalbevölkerung beobachtet werden kann. Diese Zusammenhänge führen zu einer Kopplung der unterschiedlichen Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und arterielle Gefäßsteifigkeit (London GM, 2001, O’Rourke MF, 1995, Locatelli F et al., 2003, Cheung AK et al., 2000, Zager PG et al., 1998). Für unsere Studie würde das bedeuten, dass HD-Patienten mit niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdrücken eine erhöhte Mortalität aufweisen, diese ist aber eventuell mit einer zunehmenden Herzinsuffizienz und arterieller Gefäßsteifigkeit begründet, an denen diese Patienten ebenfalls erkrankt sind.

Die arterielle Gefäßsteifigkeit, oder auch Arterial Stiffness genannt, wurde bei 141 von insgesamt 160 Probanden unserer Studie mit chronischer Niereninsuffizienz und unter

HD-Behandlung gemessen. Zwischen steiferen und weniger steifen arteriellen Gefäßen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug zum Überleben der Probanden. Dies war weder bei großen noch bei kleinen arteriellen Gefäßen der Fall. Jedoch ergab sich eine Tendenz für größere Mortalität bei Probanden mit steiferen großen sowie kleinen arteriellen Gefäßen.

Die zentrale arterielle Gefäßsteifigkeit, gemessen über die Applanationstonometrie, ist ein starker unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Da die häufigsten Todesursachen dieser Patienten kardiovaskulärer Art sind, ist die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren von großer Relevanz (Frimodt-Moller M et al., 2008, Blacher J et al., 1999, London GM et al., 2001, Pannier B et al., 2005). So wies Blacher J et al. in seiner Studie mit 110 HD-Patienten nach, dass arterielle Gefäßsteifigkeit einen starken Vorhersagewert für kardiovaskuläre und „all-cause-mortality“ hat. Dabei war die arterielle Gefäßsteifigkeit als Marker unabhängig von anderen Faktoren, wie Alter, Dauer der chronischen Niereninsuffizienz, vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, Ausmaß linksventrikulärer Hypertrophie, Blutdruck sowie Serumalbumin- und Hämoglobin-Werten. Ob arterielle Gefäßsteifigkeit einen Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen darstellt oder ob es nur ein Marker für bereits etablierte kardiovaskuläre Erkrankungen ist, wird noch diskutiert (Blacher J et al., 1999 und 2001).

Arterielle Gefäßsteifigkeit ist eine häufige Beobachtung bei Hämodialyse-Patienten. Kalzifikation des elastischen Bindegewebes und eine Zunahme des Calciumgehalts treten oft in den arteriellen Gefäßen von urämischen Patienten auf. Diese Veränderungen sind abhängig vom Alter der Patienten, Höhe des Fibrinogen-Gehalts und von der Dauer der Hämodialysebehandlung. Diese vaskulären Kalzifikationen führen in HD-Patienten zu vermehrter Steifigkeit der großen elastischen Gefäße (Covic A et al., 2004, Blacher J et al., 2001, Guerin AP et al., 2000). Blacher et al. beschreibt die Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit als eine Art Teufelskreis: Am Anfang führt die Atherosklerose zu steifen Gefäßen, die steifen Gefäße wiederum könnten die Gefäßwände beschädigen und zu vermehrter Atherosklerose führen. Schließlich agieren beide Mechanismen zusammen und ergänzen sich gegenseitig. Außerdem ist die starke Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei HD-Patienten assoziiert mit

einem schnelleren Alterungsprozess der Arterien, der mit Dilatation und zunehmender Wanddicke der großen Gefäße einhergeht (Blacher J et al., 1999 und 2001). Daraus resultiert eine reduzierte Dehnbarkeit der Gefäßwände und eine geringere Pufferkapazität, die wiederum zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks und zu einer Abnahme des diastolischen Blutdrucks führt. Aus diesen Veränderungen entwickelt sich früher oder später eine linksventrikuläre Hypertrophie, die an sich einen wichtigen Vorhersagewert für Mortalität bei HD-Patienten darstellt. Außerdem bewirkt der niedrige diastolische Blutdruck, dass die Koronarperfusion vermindert wird und es dadurch zu einer relativen subendokardialen Ischämie kommen kann (Locatelli F et al., 2004, Blacher J et al., 1999, London GM et al., 1996 und 2001, Nichols WW et al., 1998, O'Rourke MF et al, 1993).

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen nicht vollständig mit den oben genannten Erläuterungen und Ergebnissen anderer Studien überein. Geringere Gefäßsteifigkeiten boten für die Patienten keine signifikanten Vorteile in Bezug zum Überleben. Es zeigte sich dennoch eine Tendenz zu höherer Mortalität bei steiferen Gefäßen. Jedoch ist es schwierig die verschiedenen Studien untereinander zu vergleichen, da unterschiedliche Parameter wie die Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex oder wie in unserer Studie die Gefäßcompliance bzw. Gefäßelastizität verwandt wurden. Es bleibt jedoch kein Geheimnis, dass arterielle Gefäßsteifigkeit ein weit verbreitetes Problem bei Hämodialyse-Patienten ist, das frühzeitig behandelt werden muss.

5. Zusammenfassung

Bekanntermaßen haben Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine erhöhte Morbidität und Mortalität. In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob die Serumkonzentrationen an freien Leichtketten Kappa und Lambda prädiktive Faktoren für das Überleben bei Hämodialyse-Patienten darstellen. An dieser prospektiven Kohortenstudie nahmen 160 Hämodialyse-Patienten (112 Männer, 48 Frauen, medianes Alter 67 Jahre, Interquartilenabstand 56-76 Jahren) teil. Bei den Probanden wurden die Serumkonzentrationen der freien Leichtketten Kappa und Lambda nephelometrisch bestimmt. Das Outcome der Untersuchung war die Mortalität während der Nachbeobachtungszeit. Während der Nachbeobachtungszeit verstarben 87 Patienten, dabei waren die Haupttodesursachen kardiovaskulärer Art, gefolgt von infektiösen Ursachen. Hämodialyse-Patienten mit höheren Serumkonzentrationen der freien Leichtketten Kappa plus Lambda hatten eine signifikant längere Überlebenszeit. Das mediane Überleben der Gruppe der Patienten mit Serumkonzentrationen der freien Leichtketten Kappa plus Lambda oberhalb des Medians von 207,8 mg/L war mit 43 Monaten signifikant länger im Vergleich zur Gruppe mit Serumkonzentrationen unterhalb des Medians mit 27 Monaten ($p=0,015$). Niedrige Serumkonzentrationen der freien Leichtketten Kappa plus Lambda könnten das Resultat einer zunehmenden Knochenmarkschädigung sein und somit in Zusammenhang mit erhöhter Urämie und Mortalität stehen. Weiterhin zeigten Hämodialyse-Patienten mit niedrigeren systolischen oder diastolischen Werten eine höhere Mortalität, vermutlich wegen der zugrundeliegenden Herzinsuffizienz. Die mittels Applanationstonometrie bestimmte arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Zusammenfassend ergibt die vorliegende Untersuchung, dass die Serumkonzentrationen an freien Leichtketten Kappa und Lambda prädiktive Faktoren für das Patientenüberleben bei Hämodialyse-Patienten sind.

6. Literaturverzeichnis

Abe M, Goto T, Kosaka M, Wolfenbarger D, Weiss DT, Solomon A. *Differences in kappa to lambda ($\kappa:\lambda$) ratios of serum and urinary free light chains. Clin Exp Immunol 1998;111:457-462*

Alexiewicz JM, Klinger M, Pitts TO, Gaciong Z, Linker-Israeli M, Massry SG. *Parathyroid hormone inhibits B cell proliferation: Implications in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1990;1:236-244*

Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. *Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. Journal of Human Hypertension 2001;15:693-700*

Batuman V, Verroust PJ, Navar GL et al. *Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). Am J Physiol Renal Physiol 1998;275:F246-F254*

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 1999;33:1111-1117*

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. *Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001;38:938-942*

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434-2439*

Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. *Highly-sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. Clin Chem 2001;47:673-680*

Charra B, Caemard E, Ruffet M et al. *Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992;41:1286-1291*

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. *Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2000;58:353-362*

Christensen EI, Birn H. *Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F562-F573*

Cohen G, Haag-Weber M, Mai B, Deicher R, Hörl WH. *Effect of immunoglobulin light chains from hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear leukocyte functions. J Am Soc Nephrol 1995;6:1592-1599*

Cohen G, Hörl WH. *Free immunoglobulin light chains as a risk factor in renal and extrarenal complications. Seminars in Dialysis – Vol 22, No 4 2009;369-372*

Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörl WH. *Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leukocyte apoptosis. Eur J Clin Invest 2003;33:669-676*

- Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S, Hörl WH. *Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobuline light chains in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant* 2002;17:879-883
- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G et al. *Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. Hypertension* 1995;26:503-508
- Covic A, Goldsmith DJA, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. *The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vasomotor function. Peritoneal Dialysis International* 2004;24:365-372
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. *International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia* 2008;23:215-224
- Duranti E, Imperiali P, Sasdelli M. *Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? Kidney Int* 1996;55:S173-174
- Echtenacher B, Männel DN, Hültner L. *Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. Nature* 1996;381:75-77
- Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L. *Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study. Kidney Int* 2000;58:1703-1710
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. *Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int* 1996;49:1379-1385
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis* 1998;32 [Suppl 3]:112-119
- Frei U, Schober-Halstenberg H-J. *Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere gGmbH, 2006.*
- Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. *Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant* 2008;23:594-600
- Goldsmith D, MacGinley R, Smith A, Covic A. *How important and how treatable is vascular stiffness as a cardiovascular risk factor in renal failure? Nephrol Dial Transplant* 2002;17:965-969
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. *Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021
- Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. *Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. J Am Coll Cardiol* 2002;40:521-528

- Herold G und Mitarbeiter. *Chronische Niereninsuffizienz und Urämie*. Herold G. *Innere Medizin*. Köln, 2009:598-607
- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S et al. *Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In vitro and in vivo studies*. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886-895
- Hutchison CA, Harding S, Hewins P et al. *Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1684-1690
- Hypertension Diagnostics Inc. *HDI/Pulsewave CR-2000 Research CardioVascular Profiling System Operator's Manual*. Logan, Minn: Hypertension Diagnostics; 1999
- Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. *Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients*. *Kidney Int* 1997;51:1212-1217
- Kasiske BL, Chakkere HA, Roel J. *Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-1743
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. *Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains*. *Clin Chem* 2002;48:9:1437-1444
- Klassen RB, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. *Light chains are a ligand for megalin*. *J Appl Physiol* 2005;98:257-263
- Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. *Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1058-1068
- Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclerc T, Zucchelli P. *Dialysis dose and frequency*. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:285-296
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. *The Importance of early detection of chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 (Suppl 11):2-7
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. *Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues*. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 [Suppl 5]:69-80
- Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, Del Vecchio L. *Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii2-vii9
- Löffler G, Petrides PE. *Antikörper und Antigenrezeptoren von B-Lymphozyten*. Löffler G, Petrides PE, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2003:1135-1143
- London GM. *Alterations of arterial function in end-stage renal disease*. *Nephron* 2000;84:111-118

- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. Hypertension* 2001;38:434-438
- London GM. *Controversy on optimal blood pressure on hemodialysis: lower is not always better. Nephrol Dial Transplant* 2001;16:475-478
- London GM, Marchais SJ, Safar ME. *Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. Kidney Int* 1990;37:137-142
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. *Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. Kidney Int* 1996;50:600-608
- London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. *Increased systolic pressure in chronic uremia: role of arterial wave reflections. Hypertension* 1992;20:10-19
- Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D. *Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. Kidney Int* 1979;16:251-270
- MacKay RS, Marg E, Oeschli R. *Automatic tonometer with exact theory: various biological applications. Science* 1962;131:1688-9
- Mailloux LU, Haley WE. *Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. Am J Kidney Dis* 1998;32:705-716
- Mailloux LU. *Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol* 2001;21:146-156
- Malvinder SP. *Light chain-associated renal disorders. Ottawa, 2008 (Accessed August 21 2008, at <http://emedicine.medscape.com/article/244082-print>)*
- Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. *Importance of blood pressure control on hemodialysis patient survival. Kidney Int* 2000;58:2147-2154
- McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ et al. *Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. Hypertension* 1999;33:1392-1398
- Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar M, London G. *Increased stiffness of radial artery wall in end-stage renal disease. Hypertension* 1997;30:1425-1430
- Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. In: Fourth Edition, 1998, Arnold E: London, Sidney, Auckland. Pp54-113, 201-222, 284-292, 347-401*
- O'Rourke MF, Gallager DE. *Pulse wave analysis. J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 5):S147-S157

- O'Rourke MF. *Mechanical principles in arterial disease. Hypertension* 1995;26:2-9
- O'Rourke MF, Kelly RP. *Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. J Hypertens* 1993;11:327-337
- Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. *Stiffness of capacitive and conduit arteries : prognostic significance for end-stage renal disease patients. Hypertension* 2005;45:592-596
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. *Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. Kidney Int.* 1996;49:1428-1434
- Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. *Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis* 1999;33:507-517
- Redegeld FA, van der Heijden MW, Kool M et al. *Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. Nat Med* 2002;8:694-701
- Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL. *A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. Hypertension* 2001;37:e15-e22
- Salem MM, Bower J. *Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? Am J Kidney Dis* 1996;28:737-740
- Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. *Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. Nephrol Dial Transplant* 2001;16:475-478
- Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. *Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Kidney Int.* 1989;36:286-290
- Solling K. *Free light chains of immunoglobulins. Scand J Clin Lab Invest* 1981;157[Suppl]:1-83
- Solling K, Solling J, Romer FK. *Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. Acta Med Scand* 1981;209:473-477
- Streja D, Cressey P, Rabkin SW. *Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications* 2003;17:120-127
- Tepel M. *Oxidative stress : does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uraemia? Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1439-1442
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. *Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. Kidney Int* 2002;61:717-726

US Renal Data System. *2002 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2002*

Van der Heijden M, Kraneveld A, Redegeld F. *Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. Euro J Pharmacol 2006;533:319-326*

Wakasugi K, Sasaki M, Suzuki M, Azuma N, Nobuto T. *Increased concentrations of free light chain lambda in sera from chronic hemodialysis patients. Blomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 1991;19:97-109*

World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension 1999;17:151-183*

Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. *'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1998;54:561-569*

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel für die Vergabe des Themas, die gute Betreuung, die große Geduld sowie die Beantwortung aller meiner Fragen bezüglich der Doktorarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Lebenspartner David Schalow, bei meinen Eltern und meinem Bruder André, die mich immer finanziell oder moralisch unterstützt haben und mir das Medizinstudium und somit diese Doktorarbeit ermöglicht haben. Ich bedanke mich für ihre Geduld und dafür, dass ich immer auf sie zählen kann.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Thilo F, Caspari C, Scholze A, Tepel M. Higher serum levels of free kappa plus lambda immunoglobulin light chains ameliorate survival of hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:344-349.

Cristina Caspari

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Cristina Angelina Caspari, an Eides Statt, dass die vorgelegte Doktorarbeit mit dem Thema „Serumkonzentrationen von freien Kappa und Lambda Leichtketten als Marker für Mortalität bei Hämodialyse-Patienten“ von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den