

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Dialysemembran-Modifikationen und Konvektion
auf die Elimination von Mittelmolekülen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cordula Kneis
aus Berlin, Deutschland

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Schindler
 2. Prof. Dr. med. P. J. Heering
 3. Prof. Dr. med. V. Schwenger

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Chronische Niereninsuffizienz	7
1.2. Urämietoxine	8
1.3. Chronische systemische Inflammation bei Niereninsuffizienz	10
1.4. Nierenersatzverfahren	13
1.4.1. Physikalische Grundlagen.....	13
1.4.2. Diffusion	14
1.4.3. Ultrafiltration	15
1.4.4. Konvektion	16
1.4.5. Osmose.....	16
1.4.6. Dialysemembranen	16
1.4.7. Biokompatibilität.....	17
1.4.8. Hämodialyse	18
1.4.9. Hämofiltration	19
1.4.10. Hämodiafiltration	19
1.5. Herleitung der Fragestellung	21
2. Grundlagen	23
2.1. Zytokine.....	23
2.2. Parameter.....	24
2.2.1. IL-6.....	26
2.2.2. Löslicher IL-6 Rezeptor	29
2.2.3. Löslicher TNF-Rezeptor I	30
2.2.4. Faktor D	32
2.2.5. Leptin	35
2.2.6. CCL5.....	38
2.2.7. β_2 -Mikroglobulin	40
2.2.8. AGE	42
2.2.9. Albumin	45

2.2.10. Kreatinin	46
2.2.11. Harnstoff	47
2.2.12. IL-18	48
2.2.13. IL-1 Rezeptorantagonist.....	49
2.2.14. IL-10.....	50
3. Material und Methoden.....	52
3.1. Material	52
3.2. Studiendesign.....	53
3.3. Patientenkollektiv	57
3.4. Gewinnung der Blutproben.....	58
3.5. Gewinnung der Dialysatproben	59
3.6. Messung der Zytokine im ELISA	59
3.6.1. Prinzip eines ELISA	59
3.6.2. Durchführung des ELISA	60
3.7. ELISA zur Konzentrationsbestimmung von IL-6 und IL-10	62
3.7.1. Testprinzip	62
3.7.2. Testdurchführung IL-6.....	63
3.7.3. Testcharakteristika IL-6.....	63
3.7.4. Testdurchführung IL-10.....	64
3.7.5. Testcharakteristika für IL-10.....	65
3.8. Bestimmung der AGE im Plasma und Dialysat	65
3.8.1. Fluoreszenzspektroskopie	65
3.8.2. Gelpermeationschromatographie	65
3.9. Bestimmung von Faktor D im Plasma und Dialysat.....	66
3.9.1. Durchführung des ELISA	66
3.10. Bestimmung von Albumin im Dialysat	67
3.11. Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin im Plasma und Dialysat.....	67
3.11.1. Testprinzip	67
3.11.2. Testdurchführung	68
3.11.3. Testcharakteristika	69
3.12. Berechnungen	69
3.13. Statistische Auswertung	70
4. Ergebnisse	72
4.1. Übersichtstabellen der Ergebnisse.....	72

4.2. IL-6 im Plasma	74
4.3. Löslicher IL-6 Rezeptor im Plasma.....	76
4.4. Löslicher TNF-Rezeptor I im Plasma.....	79
4.5. Faktor D im Dialysat und Plasma	82
4.6. Leptin im Plasma.....	85
4.7. CCL5 im Plasma	88
4.8. β_2 -Mikroglobulin im Dialysat und Plasma.....	91
4.9. Fluoreszenzintensitäten der AGE im Dialysat und Plasma	94
4.10. GPC Fluoreszenzintensität der AGE im Dialysat.....	96
4.11. Albumin im Serum	99
4.12. Albumin im Dialysat.....	102
4.13. Kreatinin im Serum.....	103
4.14. Harnstoff im Serum	105
4.15. IL-18, IL-1RA, IL-10.....	107
5. Diskussion	108
5.1. Diskussion der Methoden.....	109
5.2. Diskussion der Parameter	111
5.2.1. IL-6.....	111
5.2.2. Löslicher IL-6-Rezeptor.....	114
5.2.3. Löslicher TNF-Rezeptor I.....	115
5.2.4. Faktor D	116
5.2.5. Leptin	119
5.2.6. CCL5.....	121
5.2.7. β_2 -Mikroglobulin	123
5.2.8. AGE	128
5.2.9. Albumin	132
5.2.10. Kreatinin.....	138
5.2.11. Harnstoff	140
5.3. Diskussion der Mediatorelimination.....	141
5.4. Klinische Benefits durch HCO-Therapie.....	144
5.5. Mögliche Nachteile der HCO-Therapie.....	144
5.6. Weitere Indikationen für den HCO-Filter	145
6. Zusammenfassung	147
Literaturverzeichnis	149

Danksagung	180
Lebenslauf.....	181
Publikationsliste	182
Selbständigkeitserklärung.....	183

Abkürzungsverzeichnis

AGE	<i>advanced glycation end-products</i>
ALE	<i>advanced lipoxidation end-products</i>
ANV	akutes Nierenversagen
ApoE	Apolipoprotein E
β_2 M	β_2 -Mikroglobulin
BSA	<i>bovine serum albumin</i> , Rinderserum-Albumin
CIS	<i>cytokine inducing substances</i>
CRP	C reaktives Protein
CVVH	<i>continuous veno-venous hemofiltration</i> , kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHD	<i>continuous veno-venous hemodialysis</i> , kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i> , enzymgekoppelter Festphasen-Immunassay
EMO	effektive Membranoberfläche
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HCO-Filter	High-Cutoff Filter
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
HPLC	<i>high-performance liquid chromatography</i> , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule-1</i> , interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
kDa	Kilodalton, Molekulargewicht
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KHK	koronare Herzerkrankung
Kt/V	Harnstoffclearance (Dialysatorharnstoffclearance [l/h] * Dialysedauer [h] / Harnstoffverteilungsvolumen [l])
KUF	Ultrafiltrationskoeffizient

LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LPS	Lipopolysaccharid
LTB ₄	Leukotrien B ₄
MBL	Mannose-Bindungs-Lektin
MCP	<i>monocyte chemotactic protein</i> , Monozyten chemotaktisches Protein
min	Minute
MIP	<i>macrophage inflammatory protein</i>
p	Signifikanzniveau
PA	Polyamid
PAES	Polyarylethersulfon
PAN	Polyacrylnitril
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cells</i> , periphere mononukleäre Leukozyten
PBS	<i>phosphate buffered saline</i> , Phosphat-gepufferte Salzlösung
PD	Peritonealdialyse
PMMA	Polymethylmethacrylat
PS	Polysulfon
RANTES	<i>Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted</i>
sIL-6R	löslicher IL-6-Rezeptor
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
t	Zeit
TMB	Polyoxyethylensorbitant
TMP	Transmembrandruck (mmHg)
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TNI	terminale Niereninsuffizienz
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1, vaskuläres Adhäsionsmolekül-1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Altersstandardisierte Sterblichkeit jeglicher Ursache (Abbildung A), altersstandardisierte Rate von kardiovaskulären Ereignissen (Abbildung B) und Hospitalisationen (Abbildung C) entsprechend der geschätzten GFR bei 1.120.295 Erwachsenen über einen medianen Beobachtungszeitraum von 2,84 Jahren	10
Abbildung 2	Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei HD-Patienten hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung A) und der kardiovaskulären Mortalität (Abbildung B) in Relation zum Serum-CRP-Spiegel	12
Abbildung 3	Diffusion und Konvektion	14
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Online-HDF mit alternativer Prä- oder Postdilution	20
Abbildung 5	Zytokin-Netzwerk	24
Abbildung 6	Darstellung der Siebkoeffizienten im Plasma für den HCO-Filter im Vergleich zu einem High-flux Filter	54
Abbildung 7	Aufbau der HCO-Membran unter dem Rasterelektronenmikroskop	56
Abbildung 8	ELISA-Schema	60
Abbildung 9	IL-6-Clearance in ml/min nach 1h	75
Abbildung 10	IL-6-Reduktionsrate in %	76
Abbildung 11	sIL-6R-Clearance in ml/min nach 1 h	77
Abbildung 12	sIL-6R-Reduktionsrate in %	78
Abbildung 13	sTNF-RI-Clearance in ml/min nach 1 h	80
Abbildung 14	sTNF-RI-Reduktionsrate in %	81
Abbildung 15	Faktor D, entfernte Menge in mg	83
Abbildung 16	Faktor-D-Reduktionsrate in %	84
Abbildung 17	Leptin-Clearance in ml/min nach 1h	86
Abbildung 18	Leptin-Reduktionsrate in %	87
Abbildung 19	CCL5-Clearance in ml/min nach 1h	89

Abbildung 20	CCL5-Anstiegsrate in %	90
Abbildung 21	β_2 -Mikroglobulin, entfernte Menge in mg	92
Abbildung 22	β_2 -Mikroglobulin-Reduktionsrate in %	93
Abbildung 23	AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) im Dialysat	94
Abbildung 24	AGE-Reduktionsrate in %	95
Abbildung 25	AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 13,4-21,6 min	96
Abbildung 26	AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 24,4-28,5 min	97
Abbildung 27	AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 32,1-45,0 min	98
Abbildung 28	AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 45,1-65,0 min	99
Abbildung 29	Albumin-Clearance in ml/min nach 1h	100
Abbildung 30	Albumin-Reduktionsrate in %	101
Abbildung 31	Albumin, entfernte Menge in mg	102
Abbildung 32	Kreatinin-Clearance im ml/min nach 1 h	103
Abbildung 33	Kreatinin-Reduktionsrate in %	104
Abbildung 34	Harnstoff-Clearance in ml/min nach 1 h	105
Abbildung 35	Harnstoff-Reduktionsrate in %	106

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach K/DOQI	7
Tabelle 2	Molekulargewichte der Parameter	25
Tabelle 3	Reagenzien und Chemikalien	52
Tabelle 4	Verbrauchsmaterialien	53
Tabelle 5	Geräte	53
Tabelle 6	Technische Daten der verwendeten Hämofilter PF 11S und P2SH	55
Tabelle 7	Demographische Parameter der Patienten	58
Tabelle 8	Verdünnungen des 1. und 2. Antikörpers und Konzentrationen der Standards	62
Tabelle 9	Übersichtstabelle I der Ergebnisse (Extraktionsrate, Clearance in ml/min, Pre-Post-Rate, Reduktionsrate in %)	72
Tabelle 10	Übersichtstabelle II der Ergebnisse (Konzentration im Dialysat in mg/l und entfernte Menge in mg)	73
Tabelle 11	Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat und im Serum	73
Tabelle 12	Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat ermittelt durch GPC	73
Tabelle 13	IL-6 im Plasma	74
Tabelle 14	sIL-6R im Plasma	77
Tabelle 15	sTNF-RI im Plasma	79
Tabelle 16	Faktor D im Dialysat und Plasma	82
Tabelle 17	Leptin im Plasma	85
Tabelle 18	CCL5 im Plasma	88
Tabelle 19	β_2 -Mikroglobulin im Dialysat und Plasma	91
Tabelle 20	Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat und im Plasma	94
Tabelle 21	Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von	96

	AGE im Dialysat ermittelt durch GPC	
Tabelle 22	Albumin im Serum	99
Tabelle 23	Albumin im Dialysat	102
Tabelle 24	Kreatinin im Serum	103
Tabelle 25	Harnstoff im Serum	105
Tabelle 26	Klinische Studien zur IL-6-Reduktionsrate in %	113
Tabelle 27	Klinische Studien zur IL-6-Clearance in ml/min	113
Tabelle 28	Klinische Studien zur Faktor-D-Reduktionsrate in %	117
Tabelle 29	Klinische Studien zu Faktor D im Dialysat in mg	117
Tabelle 30	Klinische Studien zur Leptin-Reduktionsrate in %	119
Tabelle 31	Klinische Studien zur Leptin-Clearance in ml/min	119
Tabelle 32	Klinische Studien zur β_2 -Mikroglobulin-Reduktionsrate in %	124
Tabelle 33	Klinische Studien zu β_2 -Mikroglobulin im Dialysat in mg	124
Tabelle 34	Klinische Studien zur Reduktionsrate der AGE- Fluoreszenzintensitäten im Plasma in %	129
Tabelle 35	Klinische Studien zum Albuminverlust in g	133
Tabelle 36	Klinische Studien zur Kreatinin-Reduktionsrate in %	138
Tabelle 37	Klinische Studien zur Kreatinin-Clearance in ml/min	138
Tabelle 38	Klinische Studien zur Harnstoff-Reduktionsrate in %	140
Tabelle 39	Klinische Studien zur Harnstoff-Clearance in ml/min	140

1. Einleitung

1.1. Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz wird als eine Nierenschädigung definiert, welche länger als drei Monate besteht. Sie ist durch strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Niere gekennzeichnet und geht mit oder ohne reduzierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) einher. Die Nierenschädigung manifestiert sich durch pathologische Veränderungen oder Marker der Nierenschädigung, zu denen pathologische Blut- oder Urintests, wie z.B. Proteinurie, oder bildmorphologische Veränderungen, gehören. Oder es tritt das zweite Kriterium der chronischen Niereninsuffizienz auf, welches durch eine reduzierte GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ definiert ist, und mit oder ohne Nierenschädigung einhergeht.

Tabelle 1 enthält eine Übersicht der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach den Empfehlungen der *National Kidney Foundation* (1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach K/DOQI

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschädigung mit milder Einschränkung der GFR	60-89
3	Moderate Einschränkung der GFR	30-59
4	Schwere Einschränkung der GFR	15-29
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

In den Stadien 1 bis 2 besteht die ärztliche Aufgabe in der Diagnostik der Niereninsuffizienz, der Diagnostik und Therapie der Begleiterkrankungen und der Progressionsverzögerung der Niereninsuffizienz und der kardiovaskulären Erkrankung. Ab Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) müssen die Komplikationen (Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, Anämie, Hypervolämie, Störung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels, Dyslipidämie, Malnutrition) behandelt werden. Mehreren Studien zufolge ist im Stadium 4 (GFR 15-29 ml/min/1,73m²) die chronische Nierenerkrankung progredient (2, 3), und die Patienten müssen auf die Nierenersatztherapie vorbereitet werden. Für die Behandlung der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) stehen zum einen die Nierenersatztherapie und zum anderen die Nierentransplantation zur Verfügung.

Zu den häufigsten Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz bei Dialysepatienten gehören der Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus – beide Ursachen gewinnen immer mehr an Bedeutung. Die prozentuale Diagnoseverteilung zu Beginn der Nierenersatztherapie im Jahr 2006 in Deutschland stellt sich laut Angaben der QuaSi-Niere (4) wie folgt dar: Diabetes mellitus 34% (Typ 1 2%, Typ 2 32%), vaskuläre Nephropathie 24%, Glomerulonephritis 13%, interstitielle Nephritis 8%, unbekannte Genese 8%, Zystennieren 5%, Systemerkrankungen 4%, Verschiedenes 4% und hereditär/kongenital 1%.

Die Prävalenz der Dialysepatienten im Jahr 2006 lag in Deutschland bei 808 Dialysepatienten pro Million Einwohner. Es wurden 66.508 Patienten dialysiert. Im Vergleich zum Vorjahr wurden 39 Patienten pro Million Einwohner mehr dialysiert, was einem Anstieg von 4,9% entspricht. Die Inzidenz betrug 213 Patienten pro Million Einwohner. Das sind 17.548 Patienten, die in die Nierenersatztherapie aufgenommen wurden, 4,6% mehr als im Vorjahr (4).

Die Hämodialyse wurde 2006 in Deutschland mit 87,5% am häufigsten angewandt. 7,3% der Patienten erhielten eine Hämodialfiltration. 4,8% wurden mit Peritonealdialyseverfahren und 0,4% mit Hämofiltration behandelt. 2776 Patienten wurden 2006 transplantiert (4).

1.2. Urämietoxine

Durch den zunehmenden Verlust der glomerulären Funktion akkumulieren harnpflichtige Substanzen, die normalerweise durch die Nieren eliminiert werden. Dabei beschreibt der Begriff Urämie die Symptome, die durch ein fortgeschrittenes Nierenversagen verursacht werden. Er ist nach Urea (Harnstoff) benannt, der bei urämischen Patienten in hohen Konzentrationen vorliegt und als erstes Urämietoxin identifiziert wurde. Über die harnpflichtigen Substanzen biologische oder biochemische Aktivitäten aus, werden sie als Urämietoxine bezeichnet.

Urämietoxine werden entsprechend ihren physikalischen und chemischen Charakteristiken, welche deren Elimination durch die Nierenersatztherapie beeinflussen, eingeteilt. Drei große Gruppen können identifiziert werden (5, 6):

- Kleine wasserlösliche Komponenten: Der Prototyp ist Harnstoff (Molekulargewicht 60 Da). Sie können durch jede Dialysestrategie entfernt werden, die Entfernung durch Diffusion ist am effektivsten. Die obere Molekulargewichtsgrenze wurde willkürlich bei 500 Da angesetzt.
- Proteingebundene Komponenten: Prototypen sind phenolische Verbindungen. Sie binden vor allem an Albumin und sind durch verschiedene Dialysestrategien schwer zu entfernen.
- Mittelmoleküle: Der Prototyp ist β_2 -Mikroglobulin (β_2 M, Molekulargewicht 11,818 kDa). Die untere Molekulargewichtsgrenze liegt bei 500 Da.

Bis zum Jahr 2003 wurden durch die *European Uremic Toxin Work Group* (EUTox) 22 Mittelmoleküle identifiziert (5), dazu gehören u.a. die *advanced glycation end products* (AGE), β_2 -Mikroglobulin, Leptin, Komplementfaktor D, Interleukin-6, TNF- α und das Parathormon. Mittlerweile wurden mehr als 1000 verschiedene Peptide mit einem Molekulargewicht über 800 Da im Ultrafiltrat von HD-Patienten (7) und weitere Mittelmoleküle, u.a. IL-18 und Adiponektin, nachgewiesen (6). Das zeigt, dass noch viele harnpflichtige Substanzen unentdeckt sind, die teilweise eine wichtige pathophysiologische Funktion bei der terminalen Niereninsuffizienz einnehmen könnten. Viele der bisher untersuchten Mittelmoleküle beeinflussen die Funktionen von Leukozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen oder Thrombozyten (8) und sind damit an vielen Komplikationen der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) beteiligt, u.a. an der Genese der akzelerierten Arteriosklerose.

Auch proteingebundene, insbesondere an Albumin gebundene, harnpflichtige Substanzen sind wie die Mittelmoleküle durch konventionelle HD schwierig zu entfernen. Durch Anwendung konvektiver Verfahren können teilweise bessere Eliminationsraten im Vergleich zur High-flux-HD erreicht werden (9).

Die Elimination der Urämietoxine durch einen Hämofilter ist nicht nur abhängig von deren Molekulargewicht und der Porengröße der Membran, sondern es spielen auch komplexe Mechanismen eine Rolle. Dazu gehören Molekülstruktur, Ladung, Hydratationszustand der Moleküle, Hydrophilität, Proteinbindung, das kinetische Verhalten, die Verteilung in verschiedenen Kompartimenten und die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Urämietoxinen und Membran (10). Membranabhängige

morphologische Eigenschaften, wie u.a. die Porenanzahl, die Verteilung der Poren und die Membrandicke, beeinflussen ebenfalls die Elimination der Urämietoxine. Diese Faktoren haben eine Auswirkung auf die Interaktion zwischen Urämietoxinen und Membran und damit auf die Elimination der Proteine. Um diese Komplexität zu erfassen, ist es notwendig, die Elimination der einzelnen Substanzen in vivo zu prüfen, wie es in der vorliegenden Studie erfolgt ist.

1.3. Chronische systemische Inflammation bei Niereninsuffizienz

Trotz großer Fortschritte in der Dialysetechnologie sind die Morbidität und Mortalität bei terminal niereninsuffizienten Patienten sehr hoch (11). Bei der chronischen Nierenerkrankung ist eine reduzierte geschätzte GFR mit einem erhöhten Sterberisiko sowie mit erhöhten kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisationen assoziiert, welche unabhängig von bekannten Risikofaktoren, einer kardiovaskulären Vorerkrankung und dokumentierter Proteinurie sind. Diese graduellen Risiken unerwünschter Ereignisse steigen ab einer geschätzten GFR < 45 ml/min/1,73m² stark an (siehe Abbildung 1) (12).

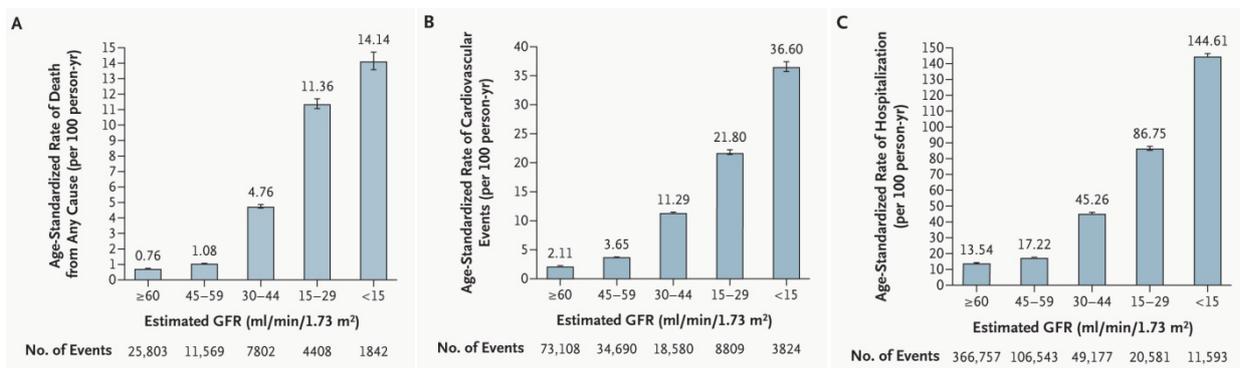


Abbildung 1: Altersstandardisierte Sterblichkeit jeglicher Ursache (Abbildung A), altersstandardisierte Rate von kardiovaskulären Ereignissen (Abbildung B) und Hospitalisationen (Abbildung C) entsprechend der geschätzten GFR bei 1.120.295 Erwachsenen über einen medianen Beobachtungszeitraum von 2,84 Jahren (12)

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten dar. 50% der Todesfälle und 30% der Hospitalisationen können auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden (13). Patienten, die älter als 75 Jahre sind, haben ein fünffach erhöhtes Risiko. Das größte relative Risiko ist jedoch in der Patientengruppe der 25 bis 35jährigen mit einem bis zu 375fach erhöhten Risiko zu finden (14, 15). Schon bei Patienten zwischen 20 und 30 Jahren können Verkalkungen in den Koronararterien detektiert werden (16). Das kardiovaskuläre Risiko tritt bereits im

Frühstadium der Niereninsuffizienz auf (15) – schon ein mildes Nierenversagen ($GFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) stellt einen erhöhten Risikofaktor dar (17) – und nimmt im Verlauf des Nierenversagens kontinuierlich zu. TNI-Patienten zeigen eine akzelerierte Arteriosklerose (18).

Die Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen sind multifaktoriell. Dazu gehören Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, linksventrikuläre Hypertrophie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinkonsum, Inaktivität, Geschlecht und fortgeschrittenes Alter, welche alle zu einer endothelialen Dysfunktion führen. Diese traditionellen Risikofaktoren können jedoch nicht allein das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei TNI-Patienten erklären (19). Zusätzlich spielen urämiespezifische Risikofaktoren eine große Rolle. Zu diesen Faktoren gehören u.a.: Retention von Urämietoxinen, Hyperhomozysteinämie, metabolische Azidose, gestörter Calcium-Phosphat-Stoffwechsel, Hypervolämie, Bioinkompatibilität, Dialysatkontamination, Entzündung des Gefäßzugangs, Anämie, Malnutrition und oxidativer Stress. Diese Faktoren können über die Induktion inflammatorischer Prozesse, die bei TNI-Patienten stark verbreitet sind, zu der akzelerierten Arteriosklerose und den erhöhten kardiovaskulären Ereignissen bei TNI-Patienten führen. Die Arteriosklerose erlangt dadurch vor allem als inflammatorische Erkrankung (20) eine zentrale Bedeutung, da bei Niereninsuffizienz eine chronisch systemische Inflammation vorliegt.

Der oxidative Stress ist bei urämischen Patienten erhöht (21). Oxidativer Stress entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen freien Radikalen (Superoxid-Anion, Hydroxyl-Radikal, Stickoxid) und antioxidativen Systemen, wie dem Glutathion-System (22). Durch eine erhöhte Bildung freier Radikale und einen Mangel an antioxidativen Schutzmechanismen können freie Radikale akkumulieren und verschiedene Moleküle oxidieren (23), die zur Aktivierung von Monozyten beitragen (24). Der oxidative Stress ist mit der Genese der Arteriosklerose und mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert (25, 26).

Als Parameter der Inflammation ist bei TNI-Patienten der CRP-Spiegel erhöht (27) und ist ein Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität (siehe Abbildung 2) (28).

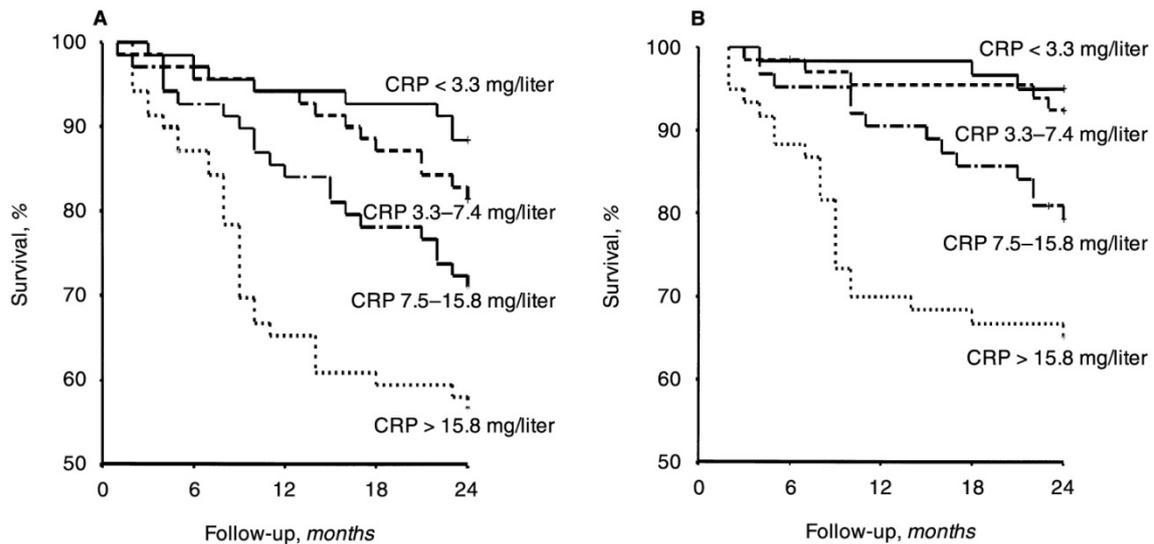


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben bei HD-Patienten hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung A) und der kardiovaskulären Mortalität (Abbildung B) in Relation zum Serum-CRP-Spiegel. Die CRP-Spiegel sind in vier Quartile eingeteilt. Im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten waren erhöhte CRP-Spiegel mit einem Anstieg der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität verbunden (28).

Bei nicht renal erkrankten Patienten ist ein erhöhter CRP-Wert sowohl ein Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, als auch für die periphere arterielle Verschlusskrankheit und den Apoplex (29–31). Es wird vermutet, dass CRP nicht nur ein Parameter der Inflammation ist, sondern selbst über proinflammatorische Eigenschaften verfügt: CRP aktiviert u.a. den klassischen Weg des Komplementsystems (32, 33), bindet an modifiziertes LDL (*low density lipoprotein*) (34) und induziert die Sekretion inflammatorischer Zytokine, wie IL-1 β , IL-6 und TNF- α , durch Monozyten (35).

Auch der bei Dialysepatienten erhöhte IL-6-Spiegel (36) ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (37) und sogar von noch stärkerer prädiktiver Bedeutung für die Mortalität als CRP (38). Die Inflammation beginnt bereits in den Anfangsstadien der Niereninsuffizienz. Eine Studie von Stenvinkel et al. führte zum Ergebnis, dass schon 32% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die noch nicht mit der Nierenersatztherapie begonnen hatten, erhöhte CRP-Spiegel aufweisen (39). Nach Beginn der HD können die CRP-Werte weiter ansteigen (40). Somit kann bei TNI-Patienten die Akkumulation von Mediatoren, wie z.B. AGEs und inflammatorischen Zytokinen, zur Inflammation beisteuern (10).

Die Hämodialyse kann selbst zur inflammatorischen Reaktion beitragen. Der Einsatz von biokompatiblen Membranen reduziert die inflammatorische Antwort. Bei der Verwendung von Polyamid-Membranen sind die CRP-Spiegel niedriger als bei Verwendung von Cuprophan- oder Polycarbonatmembranen. Verglichen mit Polyamid- oder Polycarbonatmembranen sind die IL-1Ra-Konzentrationen bei Patienten, die mit Cuprophanmembranen dialysiert wurden, höher (40). Nicht nur Unterschiede bei den Membranen, sondern auch deren Flux-Eigenschaften und das Ausmaß der Konvektion können die Inflammation beeinflussen. Durch Komplementaktivierung, Permeation von bakteriellen Substanzen aus dem Dialysat und direkte Interaktionen zwischen Blut und Membran kann die Bildung von Zytokinen induziert werden (41). So kommt es nach Kontakt mit modifizierten Zellulosemembranen zu einer Expression von IL-1 β durch PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*) (42). Während bei Gesunden 15-20% der zirkulierenden Monozyten nach Stimulation mit Endotoxin Zytokine produzieren, sezernieren bei HD-Patienten etwa 50% der Monozyten IL-6 (43).

Neben der aktivierten inflammatorischen Reaktion zeichnen sich Patienten mit Nierenersatztherapie jedoch auch durch eine beeinträchtigte Immunreaktion aus. Diese umfasst u.a. eine eingeschränkte Impfantwort auf Hepatitis-B-Impfungen, eine Funktionsstörung von Monozyten, T- und B-Lymphozyten, sowie eine Abwehrschwäche gegenüber bakteriellen Infektionen, welche durch eine Dysfunktion neutrophiler Granulozyten verursacht wird (44).

1.4. Nierenersatzverfahren

Für die Behandlung von Patienten mit TNI stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration und Peritonealdialyse.

1.4.1. Physikalische Grundlagen

Die Nierenersatztherapie ist ein physikalisches Verfahren, bei der über eine semipermeable Membran ein Stoffaustausch erfolgt. Dieser Austausch ermöglicht die Elimination urämischer Stoffwechselmetabolite und überschüssigen Wassers, die Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes und der Elektrolytkonzentration. Dafür sind verschiedene Transportmechanismen verantwortlich, die im Weiteren erläutert werden.

1.4.2. Diffusion

Das Prinzip der Diffusion basiert auf der Brownschen Molekularbewegung, die wiederum auf der thermisch bedingten Eigenbewegung von Molekülen beruht. Gelöste Substanzen bewegen sich entsprechend dem Konzentrationsgradienten vom Ort der höheren Konzentration (Blut) zum Ort der niedrigeren Konzentration (Dialysat), wodurch ein Konzentrationsausgleich stattfindet (siehe Abbildung 3). Der Übertritt von Substanzen findet bis zum Konzentrationsausgleich statt. Blut und Dialysat werden im Gegenstromprinzip aneinander vorbeigeführt, so dass ein ständiger Konzentrationsgradient gewährleistet wird.

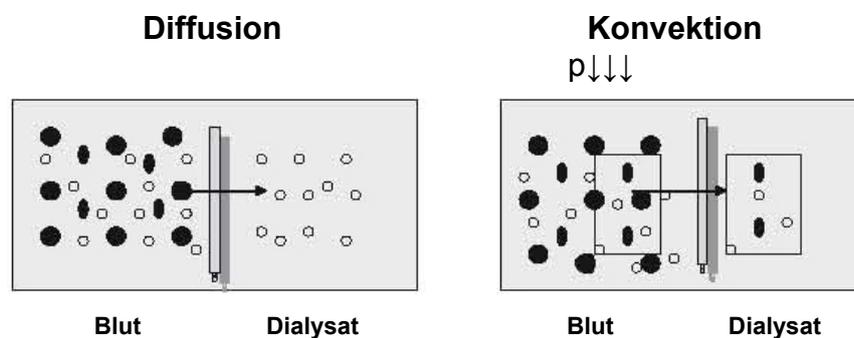


Abbildung 3: Diffusion und Konvektion

Bei der Diffusion wandern Moleküle entsprechend dem Konzentrationsgradienten vom Ort der höheren zum Ort der niedrigeren Konzentration.

Bei der Konvektion erfolgt der Transport gelöster Substanzen zusammen mit dem Lösungsmittel aufgrund einer Druckdifferenz während der Ultrafiltration. (Adaptiert nach (45)).

Durch eine semipermeable Membran können nur solche Substanzen durchtreten, die diese Membran aufgrund ihrer Molekülgröße passieren können. Kleinere Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 500 Da können durch eine semipermeable Dialysemembran mit hoher Geschwindigkeit treten. Mittelmoleküle mit einem Molekulargewicht von 500-15.000 Da passieren die Membran langsamer. Es besteht also eine inverse Beziehung zwischen der Molekülgröße und der Durchtrittsgeschwindigkeit. Die Diffusionsrate ist abhängig von Form und Ladung der Moleküle, von der Molekülmasse, der Konzentrationsdifferenz und dem Diffusionsweg. Durch die Zusammensetzung der Dialysatflüssigkeit werden das Ausmaß und die Richtung der Diffusion bestimmt. Über das Dialysat können jedoch auch entsprechend dem Konzentrationsgefälle Verunreinigungen in das Blut des Patienten gelangen.

Eine Erhöhung des Blutflusses führt im kleinmolekularen Bereich zu einem Clearance-Anstieg, welcher jedoch auch ein erhöhtes Risiko einer Rezirkulation bewirkt. Unter diesem Begriff versteht man, dass ein Anteil des gereinigten Blutes wieder in den extrakorporalen Kreislauf eintritt, ohne vorher den systemischen Kreislauf durchlaufen zu haben. Zu den Ursachen gehören Stenosen im Shuntbereich, ein zu dichtes Beieinanderliegen der Nadeln, Single-Needle-Verfahren und die Verwendung von einlumigen Shaldon-Kathetern. Außerdem kann eine Rezirkulation auftreten, wenn die Blutpumpengeschwindigkeit höher als der Shuntfluss ist.

1.4.3. Ultrafiltration

Bei der Ultrafiltration wird Lösungsmittel aufgrund einer hydrostatischen Druckdifferenz durch eine semipermeable Membran vom Ort des höheren Druckes zum Ort des niedrigeren Drucks transportiert. Die Ultrafiltrationsrate kann durch Unterdruck auf der Dialysatseite oder durch Überdruck auf der Blutseite erhöht werden. Durch den Strömungswiderstand des Dialysators, die Viskosität des Blutes und den Blutdruck entsteht bei vielen Dialysatoren eine Zwangsultrafiltration.

Als Transmembrandruck (TMP) bezeichnet man die Druckdifferenz zwischen Blut- und Dialysatseite der Membran. Die Wasserpermeabilität der Membran wird mit dem Ultrafiltrationskoeffizienten (KUF) angegeben. Dieser bezeichnet das Volumen, das bei einem Transmembrandruck von 1 mmHg pro Stunde bei einem Blutfluss von 200 ml/min die Membran passiert. Der KUF wird in ml/h/mmHg angegeben und ist abhängig von den verwendeten Materialien, der Membrandicke, der Größe und Anzahl der Poren.

Es wird zwischen Low- und High-flux-Membranen unterschieden. Entsprechend der HEMO-Studie (46) werden die Flux-Eigenschaften anhand der Clearance von β_2 M und der hydraulischen Permeabilität eingeteilt. Low-flux-Membranen haben eine β_2 M-Clearance < 10 ml/min, High-flux-Membranen weisen eine β_2 M-Clearance > 20 ml/min und einen KUF ≥ 14 ml/h/mmHg auf. Transmembrandruck und Ultrafiltrationskoeffizient bestimmen die Ultrafiltrationsrate. Für die gleiche Ultrafiltrationsmenge benötigen High-flux-Membranen weniger Druck als Low-flux-Membranen. Bei High-flux-Dialysatoren entsteht somit ein schneller Druckausgleich zwischen Dialysat- und Blutseite. Damit kann bei geringem Transmembrandruck der Druck auf der Dialysatseite höher sein als auf der Blutseite, so dass Dialysat in den Blutkreislauf übertreten kann (Rückfiltration).

Die Wahrscheinlichkeit für eine Rückfiltration ist umso geringer, je höher der TMP bzw. die Ultrafiltrationsmenge ist.

1.4.4. Konvektion

Bei der Konvektion erfolgt der Transport gelöster Substanzen zusammen mit dem Lösungsmittel während der Ultrafiltration (siehe Abbildung 3 im Kapitel 1.4.2.). Mittelmoleküle werden vor allem durch Konvektion eliminiert. Der Stofftransport ist abhängig von der Stoffkonzentration im Lösungsmittel, von der Menge des Lösungsmittels selbst und von der hydrostatischen Druckdifferenz im Rahmen der Ultrafiltration.

Der Siebkoeffizient beschreibt die Durchlässigkeit einer Membran für eine bestimmte Substanz. Er ist definiert als der Quotient zwischen der Stoffkonzentration im Ultrafiltrat und der Stoffkonzentration im Blut. Der Siebkoeffizient liegt zwischen 0 (nicht permeabel) und 1 (uneingeschränkt permeabel) und muss für jeden Stoff einzeln bestimmt werden. Der Cutoff-Punkt einer Membran gibt an, bis zu welchem Molekulargewicht die Membran permeabel ist. Bei Annäherung an den Cutoff-Punkt nimmt die Permeabilität der Membran für den Stoff sigmoidal ab und geht gegen Null, sobald der Cutoff-Punkt überschritten wird (siehe Abbildung 6 im Kapitel 3.2.).

1.4.5. Osmose

Osmose wird definiert als Transport von Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran, die zwei Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen trennt und nur für das Lösungsmittel durchlässig ist. Dabei strömt Lösungsmittel von der Seite niedriger Konzentration auf die Seite höherer Konzentration, bis ein vollständiger Konzentrationsausgleich erreicht ist.

1.4.6. Dialysemembranen

Die Dialysemembran ist die Hauptkomponente bei einer Dialysebehandlung und beeinflusst maßgeblich die Qualität der Behandlung. Zur Membranherstellung werden im Wesentlichen drei Materialien verwendet: Zellulose (z.B. Cuprophan), derivatisierte Zellulose (z.B. Zelluloseazetat, Hemophan) und synthetische Membranen (z.B. Polyamid, Polyacrylnitril, Polysulfon). Es gibt Platten- und Kapillardialysatoren, wobei vorrangig Kapillardialysatoren verwendet werden. Letztere sind aus ca. 10.000

Einzelkapillaren zusammengesetzt. Die Hohlfasern werden von Blut durchströmt und von Dialysat umspült.

1.4.7. Biokompatibilität

Neben der Permeabilität stellt die Biokompatibilität ein wesentliches Charakteristikum von Dialysemembranen dar. Die Biokompatibilität beschreibt die Eigenschaft eines Materials, einer Prozedur oder eines Systems, keine klinisch signifikante Reaktion beim Patienten hervorzurufen (47). Bei der Nierenersatztherapie entstehen durch den Kontakt von Blut mit nichtbiologischen Oberflächen des Dialysators und des Schlauchsystems komplexe Reaktionen, welche die Inflammation beeinflussen können. Diese Reaktionen umfassen die Aktivierung von Thrombozyten und Leukozyten, der Gerinnungskaskade und des Komplementsystems (zur Komplementaktivierung siehe auch das Kapitel zu Faktor D). Des Weiteren führen Dialysemembranen zur erhöhten Zytokinproduktion und Bradykininfreisetzung.

Hinsichtlich der Biokompatibilität unterscheidet man zwischen biokompatiblen und bioinkompatiblen Membranen. Zu den letzteren gehören unmodifizierte Zellulosemembranen, wie z.B. Cuprophan. Neuere Zellulosemembranen (z.B. Zelluloseacetat, Hemophan), bei denen die Anzahl von freien Hydroxylgruppen reduziert und die Hydroxylgruppen mit einem synthetischen Polymer oder mit Acetat verestert wurden, zeigen eine verringerte Komplementaktivierung. Synthetische Membranen zeichnen sich generell durch eine geringere Komplementaktivierung als Zellulosemembranen aus und sind damit biokompatibler. Auch durch die Wiederverwendung von Dialysemembranen entsteht aufgrund der Ablagerung von Komplementspaltprodukten und Plasmaproteinen an der Membran eine geringere Komplementaktivierung.

1968 beobachteten Kaplow und Goffinet bei HD-Patienten kurze Zeit nach Beginn der Dialysebehandlung eine Leuko- und Thrombopenie (48). Später konnte gezeigt werden, dass die vorübergehende Leukopenie, die 15-30 min nach Initialisierung der Dialysebehandlung mit Cuprophanmembranen entsteht, über den alternativen Weg der Komplementaktivierung induziert wird (49). Es kommt zu einer pulmonalen Sequestration der aktivierten neutrophilen Granulozyten mit konsekutiver leichter pulmonaler Dysfunktion. Dieses wird vor allem durch die Verwendung von Acetat als

Dialysat verstärkt. Zwischen der Leukopenie und der Komplementaktivierung besteht eine direkte Korrelation (50). Die Komplementaktivierung erhöht die Adhäsion neutrophiler Granulozyten an Fremdoberflächen (51). Zudem führt die erhöhte Expression von β 2-Integrin-Rezeptoren zu einer Adhäsion von aktivierten Zellen an pulmonale Endothelzellen. Außerdem können aktivierte Granulozyten mit Thrombozyten (CD63-positive Plättchen) aggregieren und zu Mikroembolisationen in den Lungenkapillaren führen (52). Diese Effekte sind bei der Verwendung von synthetischen Membranen deutlich geringer.

Zudem spielt bei der Induktion von inflammatorischen Reaktionen die mikrobiologische Qualität des Dialysats eine wichtige Rolle. Die Verwendung von ultrareinem Dialysat ($<0,1$ KBE/ml für Wachstum und $<0,03$ EU/ml für Endotoxin (53)) kann durch die Reduktion der Spiegel von IL-6 und CRP die Inflammation reduzieren (54, 55).

1.4.8. Hämodialyse

Bei der Hämodialyse (HD) erfolgen der Stoffaustausch mittels Diffusion und der Flüssigkeitsentzug mittels Ultrafiltration. Urämische Metabolite aus dem Blut des Patienten diffundieren entlang eines Konzentrationsgradienten über eine semipermeable Membran, die den extrakorporalen Blutkreislauf vom Dialysatkreislauf trennt, in die Dialysatlösung. Um einen hohen Konzentrationsgradienten zu erreichen, werden Blut und Dialysat im Gegenstromprinzip geleitet. Am arteriellen Gefäßzugang beginnt die extrakorporale Blutzirkulation und wird durch eine Blutpumpe unterstützt.

Eine Steigerung des Blutflusses führt zu einer Zunahme der Clearance, bis sie sich einem Grenzwert annähert. Gerade im niedermolekularen Bereich ist die Clearance von der Höhe des Blutflusses abhängig, wohingegen bei größeren Molekülen der Grenzwert eher erreicht wird. Um eine effektive Elimination urämischer Stoffe zu erreichen, wird eine Blutflussgeschwindigkeit von 250-300 ml/min verwendet. Auch eine Zunahme des Dialysatflusses bewirkt eine Steigerung der Clearance von kleinmolekularen Substanzen. Der Dialysatfluss liegt in der Regel bei 500 ml/min. Eine darüber liegende Erhöhung des Dialysatflusses führt bei den üblicherweise verwendeten Blutflussraten nur zu einer leichten Zunahme der Clearance. Die Elektrolytzusammensetzung der Dialysatlösung kann, dem Patienten angepasst, variiert werden.

Die Clearance von kleinmolekularen Substanzen ist bei der HD sehr groß, so werden z.B. Harnstoff und Kreatinin fast komplett entfernt. Für diese kleinmolekularen Stoffe ist die HD das effektivste Verfahren. Größere Moleküle werden mit zunehmendem Molekulargewicht schlechter eliminiert.

1.4.9. Hämofiltration

Bei der Hämofiltration (HF) erfolgt die Elimination der urämischen Metabolite durch konvektiven Stofftransport im Rahmen der Ultrafiltration. Im Vergleich zur HD können höhermolekulare Substanzen, insbesondere Mittelmoleküle, durch die HF besser entfernt werden. Ein weiterer Vorteil gegenüber der HD besteht in der höheren hämodynamischen Stabilität. Nachteile sind in den höheren Kosten und der niedrigeren Clearance für kleinmolekulare Substanzen zu finden.

1.4.10. Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration fand erstmals 1975 in der Literatur Erwähnung (56) und wurde 1978 als effektive Alternative zur HD und HF eingeführt (57). Mit der Hämodiafiltration (HDF) werden die Vorteile der Hämodialyse und der Hämofiltration miteinander kombiniert (58). Durch die Kombination von Diffusion und Konvektion werden sowohl Substanzen aus dem niedermolekularen als auch aus dem höhermolekularen Bereich effektiv entfernt. Dabei kann die Gesamteliminationsrate der Substanzen höher sein als bei den jeweiligen einzelnen Verfahren. Bei der HDF wird der bei der Konvektion auftretende Vorteil der höheren hämodynamischen Stabilität genutzt, wodurch intradialytische Symptome auch bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko reduziert werden können (59, 60).

Bei der klassischen HDF wird sterile Substitutionslösung aus Kunststoffbeuteln verwendet. Bei der Online-HDF, die erstmals 1985 beschrieben wurde (61), wird die Substitutionslösung online von dem Dialysegerät durch Filtration von Dialysierflüssigkeit gewonnen (siehe Abbildung 4). Das führt zu größeren Austauschvolumina, die eine Steigerung der Konvektion nach sich ziehen. Eine Elektrolytlösung wird zunächst durch einen Filter geleitet, danach wird die Lösung in Substitutionslösung und Dialysat getrennt. Die Substitutionslösung wird anschließend durch einen Ultrafilter geführt, der zur Absorption von Bakterienfragmenten oder Endotoxinen führt. Die Online-HDF ist

aufgrund der Verwendung dieser sterilen und pyrogenfreien Lösung das Verfahren mit der höchsten Biokompatibilität.

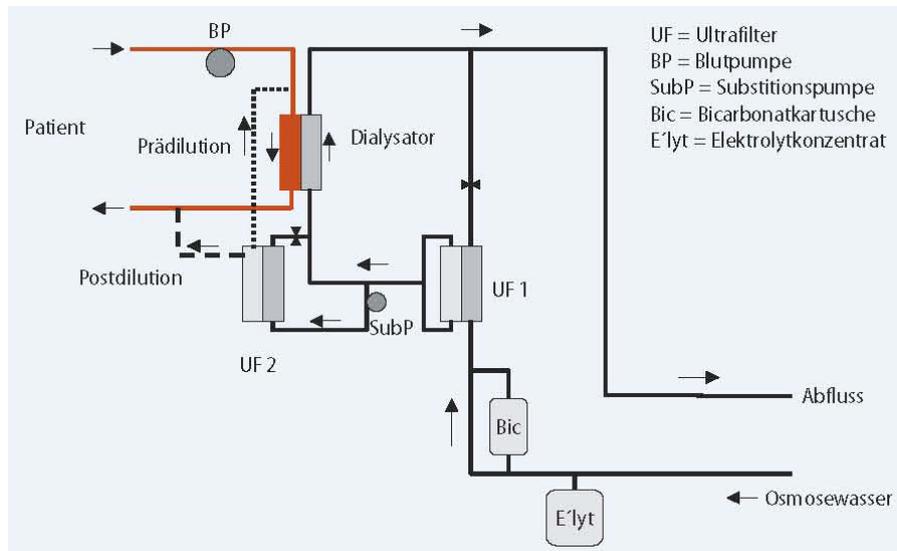


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Online-HDF mit alternativer Prä- oder Postdilution (62)

Die Substitutionslösung kann vor oder nach dem Dialysator zugeführt werden. Bei der Prädilution sind größere Flüsse möglich; aber durch die Prädilution sinkt der Konzentrationsgradient zwischen Blut- und Dialysatkompartement, so dass die Diffusion kleinmolekularer Substanzen und damit deren Clearance erniedrigt werden. Dieses kann jedoch durch eine Erhöhung des Ultrafiltrationsvolumens teilweise kompensiert werden.

Die Online-HDF im Postdilutionsmodus stellt derzeit das effektivste Dialyseverfahren dar. Die Effektivität der HDF kann durch Erhöhung des Austauschvolumens gesteigert werden. Der limitierende Faktor ist jedoch die Hämokonzentration, die aufgrund der Ultrafiltration bei der Passage durch den Filter entsteht. Sogar eine Beschädigung der Erythrozyten, eine Proteindenaturierung und eine Koagulation der Membran können auftreten (63). Zusätzlich kann die hydraulische Permeabilität durch das Entstehen einer sekundären Membran, bestehend aus Proteinschichten, durch eine Verstopfung der Membranporen oder steigenden onkotischen Druck eingeschränkt werden (64).

Somit zeichnet sich die Prädilution durch bessere rheologische Eigenschaften aus, hat aber eine niedrigere diffusive Clearance von niedrigmolekularen Substanzen als die

Postdilution. Die HDF im Prädilutionsmodus könnte daher bei Patienten mit hohem Hämoglobinspiegel eingesetzt werden oder wenn hohe Austauschvolumina notwendig sind (65).

Eine weitere Möglichkeit bietet die Middilution (Infusion zwischen zwei Dialysatoren), welche die Prä- und Postdilution mit deren Vor- und Nachteilen miteinander kombiniert. Insbesondere die Middilution mittels eines neuen Hämodiafilters ergab sehr gute Resultate bei der Elimination von mittelmolekularen Substanzen (66, 67).

Durch Online-HDF kann die Clearance von Mittelmolekülen erhöht werden. Während β_2 -M, der Surrogatparameter für Mittelmoleküle, durch Low-flux HD nicht entfernt wird, korreliert die Anwendung von konvektiven Therapien (HF und HDF) mit der Reduktion des durch β_2 -M bedingten Karpaltunnelsyndroms (68). In großen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Online-HDF die Mortalitätsrate um 35-43% reduziert wird (69, 70). Trotz der Vorteile erhielten im Jahr 2006 nur 7,3% der Dialysepatienten in Deutschland eine Hämodialfiltration (4).

1.5. Herleitung der Fragestellung

Die Mortalität und Morbidität dialysepflichtiger Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Mit zunehmender Verschlechterung der Niereninsuffizienz akkumulieren harnpflichtige Substanzen, die normalerweise durch die Nieren metabolisiert oder eliminiert werden. Diese Akkumulation von Urämietoxinen, wie z.B. AGEs und inflammatorischen Zytokinen, kann bei niereninsuffizienten Patienten zur chronischen Inflammation, die bei diesen Patienten häufig vorliegt, führen (10). Ein großer Teil dieser Urämietoxine ist u.a. aufgrund des hohen Molekulargewichtes bzw. durch die Proteinbindung schwierig zu entfernen. Durch die Verwendung von High-flux Filtern in Kombination mit konvektiven Verfahren können teilweise bessere Eliminationsraten von Mittelmolekülen im Vergleich zur Verwendung von Low-flux Filtern erreicht werden (6). Jedoch ist die effiziente Elimination von Mittelmolekülen durch konventionelle High-flux Filter durch die geringe Durchlässigkeit der Membranen derzeit nicht möglich. Die Optimierung der Nierenersatztherapie einschließlich einer verbesserten Elimination von Urämietoxinen mit einer dadurch bedingten Reduktion der inflammatorischen Antwort verdient somit eine besondere Beachtung.

In der vorliegenden Arbeit soll daher geprüft werden, ob ein neu entwickelter großporiger Hämofilter im Vergleich zu einem konventionellen High-flux Hämofilter eine höhere Eliminationskapazität aufweist. Zusätzlich soll der Einfluss der Hämodiafiltration und der Hämodialyse in Kombination mit beiden Hämofiltern geprüft werden.

Dafür wurde die Elimination von verschiedenen Mediatoren mit unterschiedlichen Molekulargewichten, welche in dem zu erwartenden Eliminationsbereich des neuen Filters liegen, untersucht. Aufgrund der bei TNI-Patienten vorliegenden chronischen Inflammation sind vor allem inflammatorische und anti-inflammatorische Mediatoren in die Untersuchung einbezogen worden. Zudem wurden Mediatoren analysiert, die wegen ihrer biologischen Effekte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz besondere Berücksichtigung finden. Dazu gehört u.a. β_2 -Mikroglobulin, dessen renale Retention eine zentrale Komponente bei der Entwicklung der dialyseassoziierten Amyloidose darstellt.

In dieser Arbeit sollen somit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Weist der großporige Hämofilter im Vergleich zum konventionellen Hämofilter verbesserte Eliminationseigenschaften bezüglich der untersuchten Mediatoren auf?
2. Ergeben sich Unterschiede durch die Verwendung der Konvektion im Rahmen der HDF im Gegensatz zur HD?
3. Wie hoch ist das Risiko eines signifikanten Albuminverlustes durch den großporigen Hämofilter?

2. Grundlagen

2.1. Zytokine

Zytokine sind Polypeptide und werden von verschiedenen Zellen – vorrangig des Immunsystems, aber auch von Endothel- und Epithelzellen – nach Stimulation sezerniert. Sie vermitteln ihre Effekte über spezifische Rezeptoren. Zytokine sind Botenstoffe und dienen der Interaktion zwischen Leukozyten, der Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von Leukozyten und der Regulation der Hämatopoese. Zytokine wirken meist lokal. Sie können auf die sezernierende Zelle in autokriner Weise oder auf Zellen der Umgebung in parakriner Weise wirken. Zytokine können aber auch eine systemische, endokrine Wirkung entfalten (z.B. TNF- α). Sie sind bezüglich ihrer biologischen Aktivität pleiotrop und redundant, d.h. ein Zytokin hat mehrere Funktionen und verschiedene Zytokine können den gleichen Effekt haben. Des Weiteren zeigen Zytokine synergistische und antagonistische Wirkungen. Schon eine niedrige Zytokinkonzentration (ng/ml bis pg/ml) ist für eine biologische Funktion ausreichend (71).

Nach ihrer Funktion können Zytokine wie folgt klassifiziert werden (71):

- Interferone (z.B. IFN- α , IFN- β und IFN- γ): antiviral, immunmodulatorisch und antiproliferativ wirkende Zytokine.
- Interleukine: werden von Leukozyten produziert und dienen der Kommunikation zwischen Leukozyten, neue Zytokine erhalten nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung eine Interleukin-Nummer.
- TNF-Familie (z.B. TNF- α , TNF- β , CD40 Ligand): Wirkungen bei der angeborenen und adaptiven Immunregulation, mit TNF- α als wichtigem Mediator der akuten Entzündungsantwort auf Mikroorganismen.
- Chemokine (*chemotaktische Zytokine*): wirken vorrangig chemotaktisch auf Leukozyten.
- hämatopoetische Familie (z.B. GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor), G-CSF, M-CSF, EPO, IL-3, IL-7): dazu gehören die Wachstumsfaktoren der Hämatopoese, sie regulieren die Differenzierung und Proliferation von Knochenmarksvorläuferzellen.

Die Zytokinspiegel bei Patienten mit TNI werden von verschiedenen Parametern beeinflusst: Dazu gehören die Restfunktion der Niere, die zugrunde liegende Nierenerkrankung, andere comorbide Erkrankungen, die Dialysator-Clearance, die Adsorption der Zytokine durch die Dialysemembran und verschiedene Ultrafiltrationsraten (72–74). Außerdem kommt es bedingt durch die Bioinkompatibilität der extrakorporalen Therapie zu einer inflammatorischen Reaktion mit Zytokininduktion.

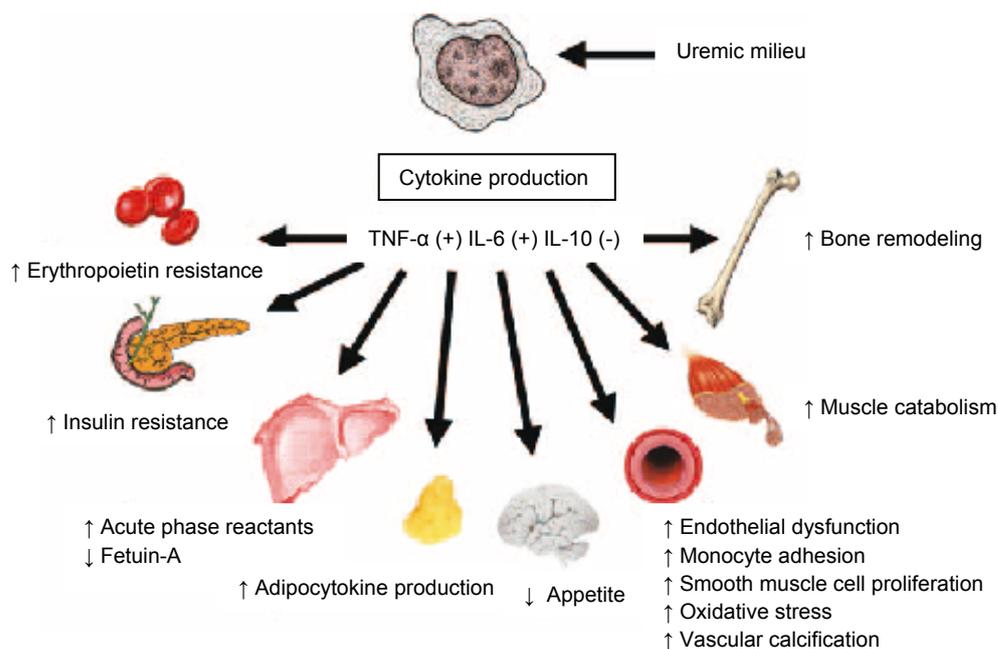


Abbildung 5: Zytokin-Netzwerk. Darstellung von Mechanismen, durch welche pro- und anti-inflammatorische Zytokine die akzelerierte Atherosklerose und andere urämische Komplikationen fördern. TNF- α und IL-6 verfügen über pro-inflammatorische, pro-atherogene und katabole Eigenschaften, wohingegen IL-10 anti-inflammatorisch und anti-atherogen wirkt (75).

2.2. Parameter

Um die Eliminationseigenschaften einer neuen großporigen Dialysemembran zu charakterisieren, wurden verschiedene Parameter mit unterschiedlichen Molekulargewichten untersucht. Diese Parameter umfassen die im Rahmen der TNI wichtigsten Zytokine (75), dazu gehören IL-6, löslicher IL-6 Rezeptor (sIL-6R), löslicher TNF- α Rezeptor I (sTNF-RI), IL-18, IL-10, IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra) und das Chemokin CCL5.

An Stelle von IL-1 wurde der IL-1 Rezeptorantagonist ausgewählt, da bei der Bestimmung von IL-1 im ELISA unspezifische Proteine (z.B. α_2 -Makroglobulin und C3

(76)) und die löslichen IL-1-Rezeptoren IL-1 binden und somit die exakte Quantifizierung von IL-1 verhindern können. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass spezifische neutralisierende Auto-Antikörper die Bestimmung von IL-1 beeinträchtigen (77). Da aus diesen Gründen eine genaue Quantifizierung auch von TNF- α und IL-6 nicht möglich ist, wurden der lösliche TNF- α Rezeptor I statt TNF- α und zusätzlich zu IL-6 der lösliche IL-6 Rezeptor bestimmt.

Zudem wurden folgende wichtige Substanzen untersucht, die bei Patienten mit TNI für eine Reihe biologischer Antworten verantwortlich sind: Komplementfaktor D, Leptin, β_2 -Mikroglobulin, AGE, sowie Harnstoff, Kreatinin und Albumin. Im Weiteren erfolgt die Darstellung der theoretischen Grundlagen dieser Parameter und ihrer Bedeutung im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz.

In Tabelle 2 sind die Molekulargewichte der Parameter aufgelistet:

Tabelle 2: Molekulargewichte der Parameter

	Molekulargewicht in Da
Harnstoff	60
Kreatinin	113
CCL5	7.800
β_2 -Mikroglobulin	11.800
Leptin	16.000
IL-1RA	17.000
IL-18	18.400
IL-10	18.000
sTNF-RI	21.000
Faktor D	24.000
IL-6	24.500
sIL-6R	55.000
Albumin	66.400
AGE	s.u.

AGE stellen eine heterogene Gruppe von Molekülen mit unterschiedlichen Molekulargewichten dar. Der Hauptanteil der AGE hat ein Molekulargewicht von 1,5-2,0 kDa (78). Bei diabetischen HD-Patienten liegt der Hauptanteil der AGE im Bereich von 2-5 kDa (79). Zusätzlich zu diesem Niedrigmolekulargewichtsanteil unterscheidet man unspezifische und fluoreszierende AGE. Fluoreszenzspitzen zeigen sich bei etwa 70

kDa, 14 kDa und unterhalb von 2kDa (80). Freies Pentosidin hat ein Molekulargewicht von 379 Da und ist zu 95% protein- bzw. peptidgebunden.

2.2.1. IL-6

IL-6 ist ein Zytokin mit einem Molekulargewicht von 24,5 kDa. Es hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkung. Die verschiedenen Synonyme, dazu gehören u.a. Interferon- β_2 (IFN- β_2), *B-cell differentiation factor* (BCDF), *B-cell stimulatory factor 2* (BSF-2) und *cytolytic differentiation factor for T-lymphocytes* (CDF), verdeutlichen seine vielfältigen biologischen Wirkungen. Yasukawa et al. (81) und Poupart et al. (82) schlugen 1987 zur Standardisierung der Nomenklatur die Bezeichnung IL-6 vor.

IL-6 wird als Antwort auf physiologische Anreize, wie z.B. TNF- α , IL-1 β , bakterielle Endotoxine, sportliche Betätigung und oxidativen Stress, von verschiedenen Zellen, wie z.B. Monozyten, Mesothelialzellen, Fibroblasten, Adipozyten und Lymphozyten produziert (83-85). Eine wesentliche Bedeutung kommt IL-6 im Bereich der angeborenen und erworbenen Immunität, der inflammatorischen Reaktionen und der Hämatopoese zu. IL-6 agiert als Wachstumsfaktor für B-Lymphozyten und induziert deren Differenzierung in Antikörper produzierende Plasmazellen. Es ist in die Aktivierung und Differenzierung der T-Zellen und in die Leukozyten-Rekrutierung involviert. Die Akute-Phase-Antwort als koordinierte Reaktion auf inflammatorische Prozesse oder Gewebeerletzungen wird zum großen Teil durch IL-6 induziert. Zusammen mit TNF- α und IL-1 leitet IL-6 die Synthese der Akute-Phase-Proteine in den Hepatozyten ein.

Die regulatorischen Effekte von IL-6 beinhalten die Inhibition von TNF- α und IL-1 und die Aktivierung von IL-1RA und IL-10, womit IL-6 wiederum die inflammatorische Reaktion limitieren kann. Andererseits kann IL-1 β die durch IL-6 induzierte Synthese der Akute-Phase-Proteine inhibieren (86). Die IL-6-Verfügbarkeit könnte selbst auch durch Zytokinproteolyse reguliert sein. IL-6 induziert an Entzündungsorten die Freisetzung von der Serinprotease Elastase, von Proteinase 3 und von Cathepsin G durch Neutrophile, welche IL-6 abbauen (87).

IL-6 interagiert mit den Zielzellen über ein Rezeptorsystem. Dieses besteht aus zwei Rezeptoruntereinheiten, der ligandenbindenden Untereinheit IL-6R, welche wegen

eines Molekulargewichtes von 80 kDa auch gp80 genannt wird (88), und einer signaltransduzierenden Untereinheit (aufgrund des Molekulargewichtes als gp130 bezeichnet) (89–91). Für beide Untereinheiten existieren lösliche Formen (siehe auch Kapitel 2.2.2).

Bei Gesunden liegt die IL-6-Konzentration bei ca. 1 pg/ml. Die IL-6-Konzentration ist bei den meisten, jedoch nicht allen TNI-Patienten erhöht, was eventuell auf genetische Faktoren zurückgeführt werden kann (92). Noch vor Einleitung der Nierenersatztherapie setzt die Inflammation ein, was durch erhöhte CRP-Spiegel (bei 32% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) nachweisbar ist (93). In einer klinischen Studie an Dialysepatienten und an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnte demonstriert werden, dass Kreatinin die einzige Determinante der IL-6-Spiegel darstellt (94). Auch Panichi et al. zeigten, dass CRP und IL-6-Spiegel mit der Nierenfunktion von Patienten, die noch nicht mit der Nierenersatztherapie begonnen haben, zusammenhängen (95).

Die Nierenersatztherapie stellt selbst einen Stimulus der inflammatorischen Antwort dar. Takahashi et al. zeigten, dass bei Hämodialysepatienten und Peritonealdialysepatienten die Expression von IL-6 mRNA durch mononukleäre Zellen und die IL-6-Konzentrationen signifikant erhöht sind (96). Daneben stellen die Verwendung von bioinkompatiblen Membranen (97), von nicht sterilem Dialysat (55) und die Rückfiltration (98) einen Anreiz für die inflammatorische Reaktion dar. Caglar et al. (99) wiesen nach, dass während einer HD-Sitzung der IL-6-Anstieg nur mäßig war und die IL-6-Konzentration zwei Stunden nach der HD weiter anstieg. Damit konnte eindeutig belegt werden, dass die Hämodialyse per se die inflammatorische Reaktion induziert.

Zusätzlich zu der verminderten Elimination der Zytokine bei TNI-Patienten ist auch eine vermehrte Zytokinbildung von Bedeutung. Eine erhöhte Synthese kann zurückgeführt werden auf verschiedene infektiöse Prozesse (100), chronische Herzinsuffizienz (101) und KHK (102). Daneben führt eine erhöhte Körperfettmasse zur vermehrten IL-6-Produktion in Adipozyten (103). Schließlich konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der Insulinsensitivität und IL-6 demonstriert werden (104).

Erhöhte IL-6-Spiegel sind mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität (105) und Mortalität (106) bei nierengesunden Patienten assoziiert. Bei Dialysepatienten ist IL-6 mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (37) und sogar von noch größerer prädiktiver Bedeutung für die Mortalität als CRP (38).

IL-6 spielt eine wichtige Rolle im atherogenen Prozess, indem es die Adhäsionsfähigkeit von Endothelialzellen durch Hochregulation der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) und VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) erhöht (107). Die Carotis-Arteriosklerose ist bei TNI-Patienten mit der Inflammation und mit den Spiegeln von löslichem ICAM-1 und VCAM-1 in Verbindung gebracht worden (108). Außerdem haben erhöhte IL-6-Spiegel in den ersten 12 Monaten der Hämodialyse eine prädiktive Bedeutung für das Fortschreiten der Arteriosklerose im Bereich der A. carotis (109). In ApoE-defizienten (Apolipoprotein E) Mäusen exazerbiert die frühe Arteriosklerose durch die Injektion von rekombinantem IL-6 (110). Ferner wurde gezeigt, dass IL-6 und sIL-6R die Adiponektin-mRNA (Adiponektin ist ein antiatherogenes Peptidhormon) *in vitro* reduzieren und somit zur Arteriosklerose beitragen können (111). Die Rolle von IL-6 im atherogenen Prozess unterstreichend, konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte IL-6 Expression in die Entstehung von fibrösen Plaques involviert ist (112).

Bei Patienten mit TNI ist der beim Altern üblicherweise auftretende Muskelabbau ausgeprägter (75). Da der Gewichtsverlust ein Charakteristikum vieler Entzündungserkrankungen ist, wird vermutet, dass die subklinische Inflammation eine wichtige Komponente bei der Entstehung des Muskelabbaus darstellt. So stimuliert IL-6 den Abbau von Muskelproteinen (113) und begünstigt die Tumorkachexie (114). Schließlich wurde festgestellt, dass bei HD-Patienten der Muskelabbau mit inflammatorischen Parametern, wie IL-6, eng assoziiert ist (115).

IL-6 ist bei Dialysepatienten auch an der Vermittlung der mit einer ungünstigen Prognose verbundenen Malnutrition beteiligt (116). Kalantar-Zadeh et al. konnten darstellen, dass bei Dialysepatienten der verminderte Appetit (Anorexie) mit höheren IL-6-Spiegeln assoziiert ist (117). Eine mögliche Interaktion mit Leptin wird im Kapitel Leptin diskutiert.

2.2.2. Löslicher IL-6 Rezeptor

IL-6 interagiert mit den Zielzellen über ein Rezeptorsystem, bestehend aus der ligandenbindenden Untereinheit IL-6R (gp80) und der signaltransduzierenden Untereinheit gp130. Auf seinen Zielzellen bindet IL-6 an den IL-6R. Dieser Komplex assoziiert anschließend mit gp130, das daraufhin dimerisiert und das Signal weitergibt (118, 119). Gp130 wird von allen Zellen exprimiert, wohingegen IL-6R hauptsächlich von Hepatozyten, Neutrophilen, Monozyten/Makrophagen und einigen Lymphozyten exprimiert wird. IL-6R kommt auch als lösliches Protein vor (sIL-6R). Es entsteht entweder durch limitierte Proteolyse des membrangebundenen Rezeptors (120) oder durch Translation alternativ gespleißter mRNA (121). sIL-6R hat ein Molekulargewicht von 55 kDa und stimuliert zusammen mit IL-6 Zellen, die gp130 exprimieren. Dieser Prozess wird als „*transsignaling*“ bezeichnet (118, 122). Infolgedessen können Zellen, die vorher aufgrund des fehlenden membrangebundenen IL-6-Rezeptors nicht auf IL-6 ansprechen konnten, auf IL-6 reagieren. Die Bedeutung von sIL-6R wird dadurch hervorgehoben, dass etwa 70% des zirkulierenden IL-6 mit sIL-6R einen Komplex bilden und an gp130 binden (123). Bezüglich der akuten Inflammation konnte gezeigt werden, dass die sIL-6R-vermittelte Signaltransduktion den Übergang zwischen der frühen Phase der Entzündungsantwort, der initialen Infiltration von Neutrophilen, und der späten Phase der Entzündungsantwort, dem späteren Monozyteneinfluss, unterstützt (124).

Der lösliche IL-6R wirkt im Gegensatz zu anderen löslichen Zytokinrezeptoren, wie z.B. sTNF-R, agonistisch und verstärkt die Effekte von IL-6 (125). Lösliches gp130 kann dagegen den IL-6/sIL-6R-Komplex binden und ihn inaktivieren, womit sgp130 antagonistische Qualitäten aufweist (126). Eine zehnfache Konzentrationserhöhung von sIL-6R und sgp130 führt zu einer nahezu kompletten Neutralisation des freien IL-6 und eines großen Anteils des IL-6/sIL-6R-Komplexes (123). Hohe sIL-6R-Konzentrationen sind deshalb für die Modulation der antagonistischen Aktivität von sgp130 notwendig (127).

Bei Gesunden liegt die sIL-6R-Konzentration bei 25-35 ng/ml. Urämische Patienten haben, bedingt durch die verminderte renale Elimination, höhere Konzentrationen (97). Durch diese erhöhten Konzentrationen könnte sIL-6R die Wirkung von IL-6 und damit dessen inflammatorische Effekte verstärken. Während der Akut-Phase-Reaktion ist

hauptsächlich IL-6 an der Induktion der CRP-Transkription beteiligt (128, 129). CRP wiederum führt zu einer dreifachen Erhöhung der sIL-6R-Produktion (130).

2.2.3. Löslicher TNF-Rezeptor I

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ist ein proinflammatorisches Zytokin mit einem Molekulargewicht von 17 kDa. TNF- α wurde 1975 bei Untersuchungen zur endotoxininduzierten „hämorrhagischen Nekrose“ von Tumoren entdeckt (131). TNF- α besteht aus drei Monomeren, in der aktiven Form liegt TNF- α als Trimer vor (132).

TNF- α hat eine wesentliche Funktion in der Regulierung pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren und verschiedener Immunzellen. TNF- α wird hauptsächlich von aktivierten Monozyten und Makrophagen sezerniert, aber auch von natürlichen Killerzellen, B- und T-Zellen, Neutrophilen, Fibroblasten und Epithelzellen. Außerdem sind zahlreiche maligne Zellen in der Lage, TNF- α zu produzieren (133). TNF- α wird als Antwort auf Lipopolysaccharide, andere bakterielle Produkte, Komplementfaktoren, Viren, Parasiten, Interferon (z.B. IFN- γ), Interleukinen (z.B. IL-1) und wachstumsfördernde Faktoren (z.B. GM-CSF) ausgeschüttet.

Seine Effekte vermittelt TNF- α über zwei transmembranöse Rezeptoren, den TNF-RI (TNFR-p55, 55 kDa) und den TNF-RII (TNFR-p75, 75 kDa) (134, 135). Die Rezeptoren kommen nahezu ubiquitär vor. Die extrazellulären Domänen der membrangebundenen Rezeptoren können proteolytisch abgespalten werden und existieren in löslicher Form (sTNF-RI und -RII) (136, 137). sTNF-RI hat ein Molekulargewicht von 21 kDa. Beide Rezeptortypen wirken als kompetitive TNF- α -Antagonisten und können TNF-vermittelte Effekte hemmen.

TNF- α ist an der Insulinresistenz und der endothelialen Dysfunktion beteiligt. Unter Einfluss von TNF- α werden interzelluläre Adhäsionsmoleküle (z.B. ICAM-1) verstärkt auf Endothelzellen exprimiert, so dass die Leukozytenrekrutierung aus dem Blutstrom intensiviert wird. Durch Hemmung der Lipoproteinlipase kann TNF- α zu Appetit- und Gewichtsverlust führen, daher auch das Synonym Kachektin (138). TNF- α ist zusammen mit IL-1 und IL-6 an der Einleitung der Akute-Phase-Reaktion beteiligt. Er wirkt chemotaktisch auf Neutrophile und Makrophagen und stimuliert die Phagozytose. TNF- α führt zu den klassischen Entzündungssymptomen (Wärme, Rötung, Schwellung,

Schmerz). TNF- α , IL-1 und IL-6 werden zusammen als endogene Pyrogene bezeichnet und lösen Fieber aus (139).

TNF- α und IL-1 sind die wichtigsten pro-inflammatorischen Zytokine bei der Entwicklung des SIRS und wesentliche Faktoren bei der Pathogenese des septischen Schocks. TNF- α kann während einer Sepsis und nach LPS-Gabe (140) in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden. Im septischen Schock wird die disseminierte intravasale Gerinnung durch TNF- α getriggert. Die pro-inflammatorischen Effekte können durch lösliche Rezeptoren, Rezeptorantagonisten oder anti-inflammatorische Zytokine, wie z.B. IL-10, inhibiert werden (141, 142).

TNF- α ist damit einer der bedeutendsten inflammatorischen Mediatoren und nimmt eine zentrale Rolle bei der Induktion der inflammatorischen Reaktionen des angeborenen Immunsystems ein, einschließlich der Zytokinproduktion, der Aktivierung und Expression von Adhäsionsmolekülen und der Wachstumsstimulation (143, 144).

Die Plasmaspiegel von TNF- α und löslichen TNF-Rezeptoren steigen mit der Schwere des Nierenversagens und korrelieren mit der glomerulären Filtrationsrate. sTNF-R1- und sTNF-R2-Konzentrationen sind bei TNF-Patienten bis zu zehnfach erhöht (145-147). Hohe TNF- α -Konzentrationen sind bei Dialysepatienten mit Anorexie und Malnutrition assoziiert (148). Ein wichtiger Mechanismus ist die Verstärkung der Proteinhydrolyse und des Proteinkatabolismus in der Muskulatur. Dazu kommt der Einfluss pro-inflammatorischer Zytokine auf Appetit und Essverhalten, ein möglicher Zusammenhang mit Leptin wird diskutiert (siehe Kapitel Leptin). Grunfeld et al. haben gezeigt, dass die Gabe von TNF- α die Leptin-mRNA-Spiegel bei Hamstern erhöht und dass Leptin-mRNA-Spiegel mit der Nahrungsaufnahme invers korrelieren (149). Stenvinkel et al. stellten eine signifikante Assoziation zwischen TNF- α -Konzentrationen und arteriosklerotischen Plaques in den Carotiden fest (39). Kimmel et al. konnten darlegen, dass erhöhte TNF- α -Spiegel mit der Mortalität bei Dialysepatienten assoziiert sind (150).

Odamaki et al. (151) prüften bei HD-Patienten den Zusammenhang zwischen der Albumin-Konzentration und den Konzentrationen von TNF- α , löslichen TNF-Rezeptoren und IL-6. Es konnte dargestellt werden, dass die Konzentrationen von sTNF-R2 und IL-6 bei Patienten mit Hypalbuminämie signifikant höher waren als bei

normalalbuminämischen Patienten. Deshalb liegt es nahe, dass sTNF-RII-Konzentrationen in die Entstehung der Hypalbuminämie involviert sind. Zusätzlich konnte eine signifikante Korrelation zwischen den sTNF-Rezeptoren und der Dauer der Nierenersatztherapie festgestellt werden. Dieses impliziert die Möglichkeit, dass urämieinduzierter oxidativer oder carbonyler Stress die Sekretion der Rezeptoren von T-Zellen oder Makrophagen unterstützt.

TNF- α begünstigt die Kalzifikation vaskulärer Zellen *in vitro* (152) und vermittelt die endotheliale Dysfunktion (153). In einer weiteren Studie wurde eine starke Assoziation zwischen TNF- α und endothelialer Dysfunktion bei KHK-Patienten nachgewiesen (154). Die erhöhte Expression von TNF- α durch Fettgewebe indiziert einen möglichen direkten Zusammenhang mit der Insulinresistenz bei Adipositas (155).

TNF- α scheint auch eine wichtige Rolle bei der chronischen Herzinsuffizienz zu spielen. IL-6- und TNF- α -Konzentrationen sind bei Herzinsuffizienz erhöht (101). Zudem demonstrierten Rauchhaus et al. (156), dass sTNF-RI bei Herzinsuffizienz der stärkste und akkurateste Prädiktor für die Mortalität ist, unabhängig von anderen etablierten Markern der Herzinsuffizienzschwere, wie der NYHA-Klasse, dem VE/VCO₂-Slope oder der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Bei Sepsis sind das Alter und die Konzentrationen von sTNF-R und IL-6 Prädiktoren der erhöhten Mortalität (157). Hohe Konzentrationen von löslichen TNF-Rezeptoren sind weiterhin ein guter Indikator für die Krankheitsaktivität und Mortalität bei Patienten mit malignen Erkrankungen (158), Autoimmunerkrankungen (159, 160), Lebererkrankungen (161) und HIV-Infektionen (162).

2.2.4. Faktor D

Komplementfaktor D, eine Serinprotease mit einem Molekulargewicht von 24 kDa, wirkt regulierend auf den alternativen Weg der Komplementaktivierung. Er wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulusepithel reabsorbiert und katabolisiert. Er akkumuliert aufgrund der verminderten renalen Elimination bei chronischem Nierenversagen (163). Die dadurch entstehenden bis um das Zehnfache erhöhten Konzentrationen verstärken den alternativen Weg der Komplementaktivierung (164) und inhibieren die Neutrophilendegeneration (165).

Im Weiteren soll das Komplement-System erklärt werden (166). Als Bestandteil der adaptiven humoralen und der angeborenen Immunantwort besteht es aus verschiedenen Plasmaproteinen und wird über eine kaskadenartige Reaktion aktiviert. Wird dieses System aktiviert, fördert es die Opsonierung von Pathogenen und die anschließende Phagozytose – die direkte Zerstörung durch Bildung membranangreifender Komplexe. Zusätzlich wirkt es chemotaktisch auf Granulozyten. Das System besteht aus mehr als 20 Proteinen, die meist als Proenzyme vorliegen und bei Aktivierung in ihre enzymatisch aktive Form überführt werden. Es werden drei Wege unterschieden, die das Komplementsystem aktivieren:

1. der klassische Weg, der durch die Interaktion von Antigen und Antikörper initiiert wird, auch bezeichnet als adaptive humorale Immunantwort,
2. der alternative Weg, mit der spontanen C3-Aktivierung auf Oberflächen als Teil des angeborenen Systems und
3. der Lektin-Weg, wobei das Mannose-Bindungs-Lektin (MBL) Mannose oder N-Acetyl-Glukosamin auf der Pathogenoberfläche bindet.

An dem klassischen Aktivierungsweg des Komplementsystems sind neun Glykoproteine (C1-C9) beteiligt. Diese Proteine haben Molekulargewichte von 24 bis 410 kDa und werden nach Synthese vor allem von der Leber in die Blutbahn sezerniert. Die Komplementaktivierung wird eingeleitet durch die Bindung von Antikörpern an Antigene, z.B. an Membranoberflächen von Bakterien. Freie Antikörper führen nicht zu einer Aktivierung. Auch durch DNA, Kollagen und CRP kann die klassische Aktivierung ausgelöst werden. Die Anlagerung der C1-Komponente an die gebundenen Antikörper (IgM, IgG) führt zur Aktivierung von C1-Unterkomponenten, welche wiederum die folgenden Komplementfaktoren aktivieren. Es entsteht im Verlauf eine C3/C5-Konvertase, bestehend aus C2b und C4b, welche die Komplementfaktoren C3 und C5 in die Bestandteile C3a/b und C5a/b konvertiert. Das quantitativ bedeutendste Komplementprotein im Plasma ist C3. Große Mengen von C3b werden auf der Bakterienoberfläche abgelagert und bilden eine Hülle, ein Signal für phagozytierende Zellen zur Zerstörung des Bakteriums. C3b kann ebenfalls mit Zellwandbestandteilen und Polymeren aus Materialien, die in extrakorporalen Kreisläufen benutzt werden, interagieren. C5b bindet genauso wie C3b an Bakterienoberflächen und stellt zusätzlich den Ausgangspunkt für die Bildung des membranangreifenden Komplexes dar. C3a,

C4a und C5a sind lösliche Komplementfaktoren, sie lösen eine starke lokale Entzündungsreaktion aus und werden als Anaphylatoxine bezeichnet. Sie bewirken Kontraktionen der glatten Muskulatur, erhöhen die Gefäßpermeabilität, wirken chemotaktisch auf Leukozyten, verstärken die Leukozytenadhäsion und rekrutieren Monozyten sowie Granulozyten in Gefäßwände und schaffen so die Voraussetzungen für das Einwandern in das Entzündungsgebiet.

Der alternative Weg der Komplementaktivierung wird durch den spontanen Zerfall des Komplementfaktors C3 in C3a und C3b ausgelöst. C3b bindet an eine Zelloberfläche bzw. bei der Dialyse an die Dialysemembran. Durch die Faktoren H und I wird freies C3b inaktiviert. An der Pathogenoberfläche gebundenes C3b kann Faktor B binden. Durch diese Verknüpfung kann die Plasmaprotease Faktor D den Faktor B spalten. Es entsteht dabei der Komplex C3bBb, der als „C3-Konvertase des alternativen Weges“ bezeichnet wird. Diese Konvertase spaltet C3 in C3a und C3b. Faktor D wirkt dadurch als Katalysator zur Verstärkung des klassischen Weges und erfüllt somit eine wesentliche Rolle bei der Einleitung und Unterhaltung des alternativen Aktivierungsweges und der Aktivierung der zentralen Komplementkomponente C3.

Im Lektin-Weg bindet das Mannose-Bindungs-Lektin auf der pathogenen Oberfläche an Mannose oder N-Acetyl-Glukosamin. Damit werden die MBL-aktivierten Proteasen MASP-1 und MASP-2 aktiviert. Von diesen werden dieselben Reaktionen wie im klassischen Weg katalysiert, sie enden in der Bildung der „C3-Konvertase des klassischen Weges“.

Als gemeinsame Endstrecke der Komplementaktivierung spalten die auf dem klassischen, alternativen und Lektin-Weg gebildeten C3-Konvertasen, C3bBb und C4b2b, nun C3 in C3a und C3b. Die Komplementfaktoren C5b-C9 aggregieren und bilden den Membranangriffskomplex (*membrane attack complex*, MAK), welcher eine Porenbildung auf der Membran der Zielzelle initiiert und dadurch zur Lyse führt.

Kommt das Blut mit fremden oder künstlichen Oberflächen in Berührung, wird das Komplementsystem aktiviert. Sequenzen sich wiederholender Polysaccharidmoleküle an der Oberfläche von Zellulosemembranen ähneln den Strukturen in Bakterienwänden und sind während der Dialyse verantwortlich für die Komplementaktivierung. Unter der

Dialysebehandlung mit Cuprophanmembranen wird die Komplementaktivierung über den alternativen Weg induziert (49). Zellulosemembranen führen zur stärksten Komplementaktivierung, dabei ist das Maximum nach etwa 15-30 min erreicht. Die Komplementaktivierung nimmt im weiteren Dialyseverlauf durch die Ablagerung von Komplementprodukten wie C3b und die Fibrinablagerung an der Membranoberfläche ab. In den 70er Jahren wurden neue modifizierte Zellulosemembranen entwickelt, z.B. Hemophan oder Zellulosetriacetat. Durch strukturelle Veränderungen an der Membranoberfläche sind diese biokompatibler geworden (167). Synthetische Membranen, z.B. Polyamid, Polyacrylnitril (PAN), Polysulfon, Polymethylmethacrylat (PMMA), aktivieren das Komplementsystem dagegen nur minimal (167, 168). Membranen mit einer hohen adsorptiven Kapazität für Faktor D (PAN, PMMA) bewirken keine Komplementaktivierung (169, 170).

Als Katalysator stellt Faktor D bei der Einleitung und Unterhaltung des alternativen Aktivierungsweges eine wesentliche Komponente dar. Die erhöhten Faktor-D-Konzentrationen bewirken eine verstärkte Aktivierung des alternativen Weges. Die Komplementaktivierung leitet die inflammatorische Reaktion über die Stimulation neutrophiler Granulozyten und Monozyten ein. Das Komplement ist somit ein wichtiges System in der Genese der Mikroinflammation bei TNI. Dadurch, dass Faktor D im intravasalen Kompartement akkumuliert (171), ist die Eliminierung durch die Hämodialyse nicht limitiert. Um die Biokompatibilität der Dialysebehandlung zu verbessern, ist es notwendig, nicht komplementaktivierende Materialien und ultrareine Dialysatflüssigkeit zu verwenden, sowie Dialysestrategien einzusetzen, die Faktor D effizient entfernen können.

2.2.5. Leptin

Leptin (griech.: *leptos* = dünn, leicht) ist ein 16-kDa-schweres Protein und gehört zur IL-6-Familie. Es wird durch das „obese“-Gen kodiert und fast ausschließlich von Adipozyten produziert. Leptin liegt in freier Form und gebunden vor (172). Es wirkt rezeptorvermittelt auf den Nucleus arcuatus im Hypothalamus, es zügelt den Appetit und erhöht den Energieverbrauch (173). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass Leptin auch das Immunsystem, die Angiogenese und die Knochenbildung beeinflusst (174). Die Leptin-Konzentrationen korrelieren direkt mit dem prozentualen Körperfettanteil. In den Adipozyten adipöser Menschen liegt eine signifikant größere

Menge an ob-mRNA vor (175). Als appetitzügelndes Mittel konnte sich Leptin nicht erweisen, da die Hyperleptinämie bei adipösen gesunden Menschen auf eine Leptin-Hyposensitivität auf Rezeptorebene oder auf eine reduzierte Kapazität des zentralnervösen Leptin-Transportes zurückzuführen ist (176).

Bei chronischer Niereninsuffizienz und terminalem Nierenversagen liegen erhöhte Leptin-Konzentrationen vor (177–179). Die erhöhten Leptin-Spiegel sind wahrscheinlich auf erhöhtes frei zirkulierendes Leptin zurückzuführen (180). Als Polypeptidhormon wird Leptin durch glomeruläre Filtration und anschließenden metabolischen Abbau in den Nierentubuli eliminiert. Eine Akkumulation könnte daher durch die verminderte Nierenfunktion erklärt werden (181). Unterstützt wird diese Theorie durch die Reduktion der Leptinspiegel nach Nierentransplantation (182). Jedoch wurden auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Leptin-Spiegel dokumentiert, die dem Grad der Adipositas entsprachen. Weitere Faktoren, wie erhöhte Körperfettmasse, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz, vermehrte Produktion von Leptin und die Inflammation, können ebenfalls zur Hyperleptinämie beitragen (183, 184).

Die Malnutrition bei chronischer Niereninsuffizienz ist ein klinisches Problem und assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität (185). Verschiedene Faktoren tragen zur Malnutrition bei. Dazu zählen der gestörte Stoffwechsel, der Verlust von Nahrungsstoffen ins Dialysat, der erhöhte Energiebedarf, endokrine Ursachen wie Insulinresistenz, Alter, Begleiterkrankungen, Urämietoxine, Inflammation, eine inadäquate Dialysetherapie, die Hospitalisierung und eine depressive Grundstimmung von TNI-Patienten (186, 187). Für die Interaktionen zwischen Malnutrition, Inflammation und arteriosklerotischer CVD wurde der Begriff des MIA-Syndroms eingeführt (188), welches mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (189). Aus diesen Erkenntnissen ergab sich die Frage, ob die Hyperleptinämie bei TNI-Patienten den verminderten Appetit und den schlechten Ernährungszustand beeinflusst (178, 190). Der chronische Inflammationszustand bei TNI-Patienten könnte zur Hyperleptinämie beitragen und damit die Malnutrition induzieren und unterhalten, zumal inflammatorische Zytokine bei Dialyse-Patienten mit vermindertem Appetit assoziiert sind (117). So korrelieren die Leptin-Konzentrationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant positiv mit den CRP-Konzentrationen (179). Leptin stimuliert die Produktion von TNF- α , IL-6 und IL-12 in Monozyten und Makrophagen und erhöht damit die inflammatorische

Antwort (191). Zudem wurde gezeigt, dass TNF- α und IL-1 bei Nagetieren die Leptin-mRNA-Konzentrationen erhöhen und die Nahrungsaufnahme reduzieren (149).

In der bisher einzigen prospektiven, sich über 83 Monate erstreckenden Langzeitstudie von Scholze et al. (192) wurde der Zusammenhang zwischen Leptin und Mortalität an 71 TNI-Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Leptinkonzentrationen bei den verstorbenen Patienten niedriger waren als bei den Überlebenden und dass niedrige Leptinkonzentrationen ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität bei TNI-Patienten sind. Das steht in Übereinstimmung mit dem Konzept der „*reverse epidemiology*“, welches Abweichungen in der normalen Beziehung zwischen Risikofaktoren und chronischen Krankheitsverläufen beschreibt (193-195). Ebenfalls konnte in einer großen Studie mit 45.967 HD-Patienten demonstriert werden, dass Patienten im niedrigsten BMI (*body mass index*)-Tertil ein 42% höheres Mortalitätsrisiko als Patienten im höchsten BMI-Tertil aufweisen (196). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden niedrige Leptinkonzentrationen mit kardialer Kachexie und schlechter Prognose assoziiert (197, 198). In einer Studie von Don et al. (199) wurde gezeigt, dass Leptin bei HD-Patienten nicht aufgrund der Inflammation erhöht ist, sondern sich wie ein negatives Akut-Phase-Protein verhält.

Zu gegensätzlichen Ergebnissen hinsichtlich der inflammatorischen Auswirkungen von Leptin kamen Stenvinkel et al. (190). Sie stellten dar, dass bei PD-Patienten die Leptinkonzentrationen und die Körperfettmasse mit Beginn der PD angestiegen sind. Patienten, die fettfreie Körpermasse verloren, hatten initial signifikant höhere CRP-Spiegel und signifikant höhere Leptinspiegel im Vergleich zu Patienten mit einer Gewichtszunahme. Bis auf die Studie von Don et al. konnte in anderen Studien die Assoziation zwischen inflammatorischen Parametern und Leptin bestätigt werden (179, 200). In einer Studie mit nicht nierenkranken Patienten wurde zudem gezeigt, dass Leptin die Rekrutierung und Aktivierung immunkompetenter Zellen im Fettgewebe initiieren kann. Zusätzlich kann durch TNF- α die Leptinproduktion erhöht werden (201).

Aufgrund divergierender Ergebnisse der besprochenen Studien sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Rolle der Hyperleptinämie hinsichtlich der Inflammation und Malnutrition sowie der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei TNI-Patienten zu untersuchen. Die Studie von Scholze et al. (192) legt nahe, dass

normalgewichtige und kachektische Patienten von höheren Leptinspiegeln profitieren könnten.

2.2.6. CCL5

CCL5, nach alter Nomenklatur RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*) genannt, hat ein Molekulargewicht von 7,8 kDa und wird in die β -Familie der CC-Chemokine eingeteilt. Chemokine bilden eine große Familie kleiner (8-14 kDa), induzierbarer chemotaktischer Zytokine. Neben der chemotaktischen Wirkung auf Effektorzellen sind Chemokine an der Migration und Aktivierung von Immunzellen beteiligt, und einige unterstützen die Angiogenese (202).

Man unterscheidet in Abhängigkeit von der N-terminalen Lage der ersten beiden Cysteinreste vier Unterfamilien: C, CC, CXC und CX3C. Das X symbolisiert andere Aminosäuren, die zwischen den Cysteinresten liegen. Bisher sind mehr als 50 Chemokine bekannt. Chemokine werden von verschiedenen Zellen exprimiert, z.B. Monozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Alveolarmakrophagen, Mastzellen, Thrombozyten, Keratozyten, Mesangialzellen, Epithelzellen, Hepatozyten, Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Mesothelzellen und Endothelzellen. Von diesen Zellen werden Chemokine als Antwort auf verschiedene Faktoren produziert, wie z.B. Viren, bakterielle Produkte, IL-1, TNF, C5a, LTB4 und Interferone (203). Chemokine entfalten ihre Wirkung nach Bindung an G-Protein-gekoppelte Chemokinrezeptoren mit sieben Transmembran-Domänen (STR, *seven-transmembrane-receptors*) (204). Chemokine und deren Rezeptoren spielen im inflammatorischen Prozess eine wesentliche Rolle und tragen zur Pathogenese von verschiedenen Erkrankungen bei (205).

CCL5 wurde erstmals von Schall et al. beschrieben (206). Zunächst wurde davon ausgegangen, dass es nur von T-Zellen exprimiert wird, weshalb das Akronym RANTES gebildet wurde. Inzwischen weiß man, dass CCL5 von verschiedenen Zelltypen produziert wird, dazu zählen Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, Endothelzellen und Thrombozyten (207-210). In den Thrombozyten wird CCL5 in den α -Granula gespeichert und nach Aktivierung der Thrombozyten schnell abgegeben (207, 211). CCL5 wirkt auf diverse Zellen des Immunsystems chemotaktisch, dazu gehören T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, NK-Zellen, basophile und eosinophile

Granulozyten sowie dendritische Zellen (212-214). Die Wirkung wird über verschiedene Chemokinrezeptoren (CCR1, CCR3, CCR5) vermittelt. CCL5 kann auch nach Stimulation durch TNF- α , LPS und aktivierte T-Lymphozyten von nicht-hämatopoetischen Zellen innerhalb von Minuten exprimiert werden (215). Zusätzlich führt CCL5 zur Degranulation von basophilen und eosinophilen Leukozyten (214, 216). CCL5 kann antigen-unabhängig T-Zellen in vitro aktivieren (217) und spielt eine Rolle bei der Regulierung der T-Zell-Differenzierung (218).

CCR5 und dessen Liganden kommt auch eine entscheidende Funktion bei HIV-Infektionen zu. So ist CCR5 ein wichtiger Co-Rezeptor für HIV-1-Infektionen von Makrophagen. MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein-1 α*), MIP-1 β und CCL5, als Liganden am CCR5, können eine HIV-Infektion verhindern (219-222).

CCL5 spielt eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Lymphozyten und Makrophagen in Entzündungsherde und bei Transplantatabstoßungen (223). So ist CCL5 an der Entwicklung der Transplantat-Vaskulopathie beteiligt (208). Im Tiermodell vermindert die Gabe von N-methionyliertem RANTES (Met-RANTES), einem funktionellen CC-Chemokin-Antagonisten an den Chemokinrezeptoren CCR1 und CCR5, nach Herztransplantationen die Entwicklung der chronischen Transplantat-Vaskulopathie und reduziert die inflammatorische Reaktion in einem akuten Abstoßungsmodell nach Nierentransplantationen (224, 225).

Aus Thrombozyten sezerniertes CCL5 kann sich an entzündetes oder arteriosklerotisches Endothel binden und den Arrest von Monozyten auslösen (226). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von LDLr-/-Mäusen mit Met-RANTES die Leukozyteninfiltration reduziert und das Ausmaß der arteriosklerotischen Läsionen vermindert (209). Die Behandlung mit der Chemokinvariante [⁴⁴AANA⁴⁷]-RANTES limitiert die arteriosklerotische Plaqueformation bei fortgeschrittener Arteriosklerose bei LDLr-/-Mäusen durch eine reduzierte Leukozytenrekrutierung in arteriosklerotische Läsionen. Dabei entsteht ein stabilerer Plaquephänotyp (227).

Cavusoglu et al. untersuchten den prognostischen Stellenwert von CCL5-Spiegeln bei Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter KHK. Sie stellten fest, dass niedrige

CCL5-Spiegel einen unabhängigen Prädiktor für die kardiale Mortalität darstellen. Die Autoren vermuten, dass eine Hochregulation des CCR5-Rezeptors die niedrigen Spiegel verursachen könnte. Auf der anderen Seite wäre die inverse Relation zwischen CCL5 und Arteriosklerose auch durch eine erhöhte Ablagerung von CCL5 am Endothel, wodurch es zu einer Stimulation von CCR5 kommt, erklärbar (228).

In einer anderen Studie wurden erhöhte CCL5-Spiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom festgestellt. Eine Erklärung dafür könnte die akute Abgabe von CCL5 aus aktivierten Plättchen sein, welche bei Patienten mit instabiler APS und AMI auftreten (229). CCL5 ist bei instabiler APS (Braunwald-Klassifikation IIIB) vorübergehend erhöht. Zudem weisen diese erhöhten Spiegel auf refraktäre kardiovaskuläre Symptome hin. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Beteiligung von CCL5 bei der Pathophysiologie der Arteriosklerose (230).

Auch bei Immunkomplex-Glomerulonephritiden scheint CCL5 bei der Regulierung der Makrophagen- und T-Zell-Rekrutierung eine Funktion zuzukommen (231).

2.2.7. β_2 -Mikroglobulin

β_2 -Mikroglobulin (β_2 M) ist ein mittelgroßes Molekül mit einem Molekulargewicht von 11,8 kDa und wird auf fast allen kernhaltigen Zellen als leichte Kette des HLA-Klasse-I-Komplexes (*Human Leucocyte Antigene* oder *Major Histocompatibility Complex* (MHC)) exprimiert. Bei Gesunden werden täglich 2-4 mg/kg Körpergewicht synthetisiert, die Halbwertszeit beträgt 2,5 h. Nach Dissoziation vom HLA-Klasse-I-Komplex zirkuliert es frei. Die Plasmakonzentration liegt zwischen 1 und 3 mg/l und ist abhängig vom Zellumsatz. Eine Erhöhung der Konzentration kann deshalb Ausdruck eines gestiegenen Zellumsatzes sein, dessen Ursache häufig in einer Entzündung oder Tumorerkrankung liegt.

β_2 M wird glomerulär filtriert, zu 99,9% im proximalen Tubulus reabsorbiert und katabolisiert (232). Vincent et al. zeigten 1978, dass bei HD-Patienten die β_2 M-Konzentrationen von 12,5-92 mg/l variieren und die höchsten Werte bei anurischen Patienten gefunden werden (233). Während es keinen Zweifel daran gibt, dass die erhöhte Konzentration von β_2 M durch die verminderte renale Elimination verursacht wird, ist nicht gesichert, ob auch die β_2 M-Syntheserate bei Urämie verändert ist. Die β_2 M-Synthese kann durch dialyse- und urämie-relevante Faktoren, wie metabolische

Azidose, Endotoxin und Zytokinfreisetzung, stimuliert werden (234). In-vivo-Studien konnten jedoch nachweisen, dass die tägliche β_2 M-Syntheserate bei Dialysepatienten überwiegend im normalen Bereich lag (235).

Entsprechend den *European Best Practice Guidelines* wird β_2 M als derzeit bester Surrogatparameter für Mittelmoleküle betrachtet (236).

β_2 M wurde 1985 als Hauptkomponente der β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose, einer Komplikation der langjährigen chronischen Urämie, identifiziert (237, 238). Die Amyloidose wird auch als „ $A\beta_2$ M-Amyloidose“ bezeichnet und manifestiert sich klinisch an den osteoartikulären Geweben. Sie führt zu Arthropathien, Spondylarthropathien, subchondralen Erosionen und Knochenzysten. Auch ein Karpaltunnelsyndrom und pathologische Frakturen können auftreten. Die Ablagerungen von $A\beta_2$ M-Amyloid beginnen bereits mehrere Jahre, bevor klinische Symptome auftreten, in den meisten Fällen bleiben die Patienten sogar symptomfrei. In der bisher größten postmortalen Studie konnte der Unterschied zwischen histologischer und klinischer Prävalenz belegt werden: Während nur bei 2-4% der Patienten klinische Symptome (Karpaltunnelsyndrom) und radiologische Zeichen (zystische Knochenläsionen) auftraten, zeigten die Gelenkbiopsien bei 48% der Patienten $A\beta_2$ M-Amyloid-Ablagerungen. Bei Patienten, die mehr als 13 Jahre dialysiert wurden, stieg die histologisch gesicherte Amyloidprävalenz auf 100% (239). Bei allen Nierenersatzverfahren, ausgenommen funktionierende Nierentransplantate, wurden inzwischen Amyloidosefälle beobachtet (235, 240, 241). Neben der Gesamtdauer gilt auch das Lebensalter zu Beginn der Nierenersatztherapie als Risikofaktor für die Entstehung einer $A\beta_2$ M-Amyloidose (242).

Die renale Retention von β_2 M ist ausschlaggebend für die Entstehung der $A\beta_2$ M-Amyloidose. Es wurden sekundäre Modifikationen, wie z.B. die limitierte Proteolyse, an dem β_2 M-Molekül beschrieben, welche die Amyloidbildung erleichtern können (243). Zudem spielen AGE eine wichtige Rolle bei der dialyseassoziierten Amyloidose. β_2 -Mikroglobulin kann von verschiedenen AGE modifiziert werden (244–247). Bei Dialysepatienten entstehen AGE wahrscheinlich als Resultat von oxidativem und carbonylem Stress (siehe folgendes Kapitel zu AGE). Motomiya et al. zeigten, dass Carboxymethyllysin-Hämoglobin, ein durch AGE-Produkte modifiziertes Hämoglobin, mit der Progression der $A\beta_2$ M-Amyloidose korreliert (248). Die Interaktion von AGE-

modifiziertem β_2 -Mikroglobulin (AGE- β_2 M) mit dem Rezeptor für AGE (RAGE) vermittelt die Monozyten-Chemotaxis und die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, wie z.B. TNF- α . Damit kann diese Interaktion zu der Einleitung der inflammatorischen Antwort in den Amyloidablagerungen bei Langzeit-Hämodialysepatienten beitragen (249).

Im Rahmen des lombardischen Dialyseregisters wurde nachgewiesen, dass konvektive Therapien (HF und HDF) signifikant die Notwendigkeit der chirurgischen Versorgung des Karpaltunnelsyndroms reduzieren (68). Zusätzlich zeigten sekundäre Analysen der HEMO-Studie für Patienten mit einem niedrigeren β_2 M-Spiegel ein niedrigeres relatives Mortalitätsrisiko. Die höhere Mortalität bei Patienten mit erhöhten β_2 M-Spiegeln könnten auf eine verstärkte Produktion dieses Peptids und anderer mittelmolekularer Substanzen, für die β_2 M als Surrogatparameter fungiert und die ähnliche kinetische Eigenschaften wie β_2 M haben, zurückgeführt werden (250).

2.2.8. AGE

Advanced glycation end-products (AGE) stellen eine heterogene Gruppe von Molekülen dar, die durch komplexe biochemische Reaktionen entstehen. Zu dieser Gruppe von Molekülen gehören z.B. Pentosidin, N^ε-Carboxymethyl-Lysin (CML), Imidazoln, Pyrralin, Furosin, AGE-Peptide und unspezifische AGE. Die zugrunde liegenden Reaktionen werden als Maillard-Reaktion bezeichnet: 1912 berichtete der französische Chemiker L.C. Maillard erstmals über die Bildung von Bräunungsprodukten nach dem Erhitzen von Aminoverbindungen mit Kohlenhydraten (251). Die Maillard-Reaktion beschreibt eine Folge von nicht-enzymatischen Reaktionen, die bei Anwesenheit von reduzierenden Zuckern zu Proteinmodifikationen führen. Dabei entstehen komplexe, gelbbraun gefärbte Verbindungen, die teilweise über fluoreszierende Eigenschaften verfügen. Im ersten Schritt reagieren reduzierende Zucker oder andere Carbonylgruppen reversibel mit primären Aminogruppen von Proteinen, Peptiden oder Aminosäuren. Diese Reaktion wird als Glykierung bezeichnet. Es entstehen labile Schiff-Basen, die sich irreversibel in Amadori-Produkte umwandeln. Die sich anschließenden Folgereaktionen (z.B. Dehydrierung, Kondensation, Fragmentation, Oxidation und zyklische Reaktionen) führen zur Bildung von komplexen Endprodukten (AGE), welche mit Quervernetzungen (AGE-Crosslinks) einhergehen können (252).

AGE akkumulieren im normalen Alterungsprozess, im Verlauf von degenerativen Erkrankungen, wie z.B. M. Alzheimer, bei Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz (253, 254). Bei Diabetes mellitus korreliert die Konzentration von AGE mit der Schwere der mikro- und makrovaskulären Folgeschäden (255-257). Die Akkumulation von AGE bei urämischen Patienten ist unabhängig von dem Glucose-Spiegel, so dass andere Faktoren als die Hyperglykämie die Akkumulation von AGE bestimmen (258).

1991 berichteten Makita et al. erstmals über stark erhöhte Konzentrationen von unspezifischen AGE-modifizierten Peptiden im Plasma von niereninsuffizienten Patienten (259). Die Niere übernimmt einen wesentlichen Anteil bei der Entfernung von kleinen AGE und AGE-modifizierten Peptiden (260, 261), weshalb es mit dem Rückgang der renalen Elimination zur Akkumulation von AGE kommt. Darüber hinaus führt der durch die Urämie bedingte vermehrte oxidative und carbonyle Stress zu einer erhöhten de-novo-Bildung von AGE. Carbonylstress bezeichnet eine verstärkte Bildung reaktiver Carbonylverbindungen (RCO, *reactive carbonyl compounds*) aus Kohlenhydraten, Lipiden und Aminosäuren durch oxidative und nichtoxidative Reaktionen. Zu den wichtigsten reaktiven Carbonylverbindungen gehören 3-Deoxyglucose, gebildet durch oxidative Reaktionen, sowie Methylglyoxal und Glyoxal, die durch nichtoxidative Reaktionen gebildet werden. Die Carbonylgruppen reagieren nicht-enzymatisch mit Aminogruppen von Proteinen und bilden AGE (262, 263). Oxidativer Stress beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen antioxidativen Schutzmechanismen, wie z.B. dem Glutathion-System, und freien Radikalen (Superoxid-Anion, Hydroxyl-Radikal, Stickoxid) sowie reaktiver Sauerstoffspezies (Wasserstoffperoxid, Hypochlorid) (22).

AGE zählen zu den Urämietoxinen und können zur Entwicklung und akzelerierten Progression der Arteriosklerose beitragen. AGE-Spiegel in arteriellem Gewebe sind bei Dialysepatienten höher als bei gesunden Kontrollpersonen (259). AGE konnten in arteriosklerotisch veränderten Gefäßwänden nachgewiesen werden (264). In vitro aktivieren AGE über den Transkriptionsfaktor NFκB Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen und können damit die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren induzieren und inflammatorische Prozesse aktivieren (265, 266).

In Tiermodellen führte die chronische intravenöse Applikation von AGE-modifiziertem Albumin zu einer Verdickung der Basalmembran, Proteinurie und Glomerulosklerose. Durch die Gabe des AGE-Inhibitors Aminoguanidin wurden diese Effekte abgeschwächt (267). Bei diabetischen Ratten konnten die AGE-Inhibitoren Aminoguanidin und OPB-9195 Albuminurie, Kollagenquervernetzungen und die Progression einer Nephropathie verringern (268, 269). OPB-9195 und Aminoguanidin können wahrscheinlich durch die Möglichkeit, RCO zu binden, die Bildung von AGE und ALE (*advanced lipoxidation end-products*) reduzieren (270). In immunhistochemischen Studien wurde gezeigt, dass AGE in den Glomeruli diabetischer Nieren und in Gefäßläsionen bei Arteriosklerose akkumulieren (271, 272). Darüber hinaus ist bei Niereninsuffizienz der Rezeptor für AGE (RAGE) überexprimiert (273).

AGE spielen außerdem eine wichtige Rolle bei der dialyseassoziierten Amyloidose, eine der wichtigsten Komplikationen der langfristigen Nierenersatztherapie. β_2 -Mikroglobulin als Hauptbestandteil bei der dialyseassoziierten Amyloidose kann von verschiedenen AGE modifiziert werden (244-247, 274). Die Interaktion von AGE-modifiziertem β_2 -Mikroglobulin (AGE- β_2 M) mit dem Rezeptor für AGE (RAGE) vermittelt die Monozyten-Chemotaxis und die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, wie z.B. TNF- α . Damit kann diese Interaktion zur Einleitung der inflammatorischen Antwort in den Amyloidablagerungen bei Langzeit-Hämodialysepatienten beitragen (249).

Bei Urämie sind die durch ELISA gemessenen unspezifischen AGE-Spiegel etwa zwei- bis dreifach erhöht (275). Die AGE-abhängige Fluoreszenz (AGE-FI), gemessen bei 370nm Exzitation und 440nm Emission, ist etwa drei- bis fünffach höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Dabei wurden zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Patienten keine signifikanten Unterschiede gefunden (276, 277).

CML ist drei- bis fünffach höher als bei gesunden Kontrollpersonen (275). CML wurde erstmals 1975 in menschlichem Urin isoliert und identifiziert (278). CML entsteht bei der oben beschriebenen Maillard-Reaktion, bei der oxidativen Spaltung von Fructoselysin (diese Reaktion wird auch als Glykoxidation bezeichnet (279)) und es entsteht bei der Lipidperoxidation (280). Ähnlich wie bei Pentosidin ist CML zu mehr als 90% proteingebunden (275), etwa 20% liegen in freier Form vor oder sind peptidgebunden (276). Im gleichen Prozentbereich liegt der Niedrigmolekulargewichtsanteil

unspezifischer AGE und fluoreszierender AGE (80, 277). In diesen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede der CML-Konzentrationen zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Patienten gefunden.

Bei Dialysepatienten ist die Serumkonzentration von Pentosidin im Durchschnitt um das Zehnfache erhöht. Sie liegt im Vergleich zu Gesunden, die einen Pentosidin-Spiegel von etwa 2 pmol/mg Protein aufweisen, bei etwa 20 pmol/mg Protein (275). Beim Vergleich der Konzentrationen von Pentosidin und CML konnte man feststellen, dass die Pentosidin-Konzentrationen bei Gesunden 100fach niedriger waren als die von CML. Auch bei Dialysepatienten sind die Pentosidin-Konzentrationen 30fach niedriger (281). Pentosidin ist zu 95% proteingebunden, nur 5% liegen in freier Form vor (Molekulargewicht des freien Pentosidins 379 Da) (282). Auch hier wurden, wie bei den unspezifischen AGE, keine Unterschiede in den Pentosidin-Konzentrationen zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Patienten gefunden.

Erhöhte AGE-Spiegel, gemessen an AGE-FI und CML, gehen nach einer Studie von Schwedler et al. bei HD-Patienten jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität einher. Darüber hinaus wirken die hohen AGE-Spiegel teilweise der negativen Wirkung der Akut-Phase-Reaktion bezüglich der Mortalität entgegen. Es wird diskutiert, ob dieser Vorteil eventuell ein Epiphänomen ist oder Anzeichen eines besseren Ernährungsstatus (283). Wagner et al. konnten dagegen feststellen, dass ein hoher CML-Serumspiegel (>23.8 ng/mg Protein) ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei TNI-Patienten ist (284). Auch Roberts et al. zeigten, dass der Niedrigmolekulargewichts-Anteil fluoreszierender AGE mit der erhöhten Mortalität bei Hämodialysepatienten assoziiert ist (285).

2.2.9. Albumin

Albumin hat ein Molekulargewicht von 66,3 kDa und stellt mit ca. 60% den größten Teil der Serumproteine dar. Es wird in der Leber synthetisiert und nimmt eine wichtige Funktion bei der Aufrechterhaltung des intravasalen onkotischen Drucks und als Transportprotein ein. Albumin ist ein Parameter des Ernährungszustandes, dessen Verminderung auf eine höhergradige Ernährungsstörung hinweist. Es zeigt aber auch als negatives Akutphaseprotein den Inflammationsstatus an, schon eine geringe Entzündung führt zur Hypalbuminämie (286).

Kaysen et al. wiesen als erste daraufhin, dass bei HD-Patienten mit Hypalbuminämie die Albuminsynthese reduziert sein könnte (287). In dieser Studie demonstrierten sie einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen der Albuminkonzentration und Akutphaseproteinen, wie α_2 -Makroglobulin und CRP, und deuteten darauf hin, dass die Hypalbuminämie durch einen inflammationsbedingten Rückgang der Albuminsynthese in der Leber entsteht.

Eine Hypalbuminämie weist bei HD-Patienten auf eine Malnutrition hin, die Teil des MIA-Syndroms ist. Dieses Syndrom verbindet die Malnutrition mit Inflammation und Arteriosklerose (188). Des Weiteren kann eine Hypalbuminämie auch auf eine Volumenüberlastung hinweisen.

Bei Dialysepatienten ist eine niedrige Albuminkonzentration im Serum ein signifikanter Prädiktor für Morbidität und Mortalität (288, 289). Laut DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) steigt das Mortalitätsrisiko bei abnehmendem Serum-Albumin unter 4,0 g/dl an (290). In der HEMO-Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit einer Albuminkonzentration $<3,6$ g/dl ein Anstieg der Serum-Albuminkonzentration das relative Mortalitätsrisiko im follow-up über mehr als 6 Monate reduziert (291).

2.2.10. Kreatinin

Kreatinin hat ein Molekulargewicht von 113,1 Da und entsteht im Muskelstoffwechsel bei dem nichtenzymatischen Zerfall aus Kreatin und Kreatinphosphat. Es wird fortwährend ins Blut abgegeben und durch glomeruläre Filtration eliminiert. Die Serum-Kreatininspiegel sind abhängig von Muskelmasse, Ernährungszustand, Alter, Geschlecht, Rasse, Proteinaufnahme und Flüssigkeitshaushalt. Kreatinin dient als Bezugsgröße für die Ausscheidung anderer Harnbestandteile.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird Kreatinin retiniert und ist ein entscheidender Faktor bei Bestimmung und Behandlung der Niereninsuffizienz sowie Einleitung der Nierenersatztherapie. Kreatinin wird als Parameter der Dialysequalität herangezogen. Kreatinin ist wie Harnstoff auch ein Parameter der Ernährung. So ist eine niedrige Serum-Kreatininkonzentration mit einer höheren Mortalität assoziiert (292). Kreatinin wird verantwortlich gemacht für die Blockierung von Chloridkanälen (293, 294), und es

reduziert die Kontraktilität von gezüchteten Myokardzellen (295). Diese Effekte werden jedoch nur bei Konzentrationen beobachtet, die fünfmal höher sind als solche, die bei TNI auftreten. Kreatinin ist die Vorstufe von Methylguanidin, welches u.a. an der Genese der urämischen Polyneuropathie beteiligt ist und die DNS-Synthese in Lymphozyten hemmt.

2.2.11. Harnstoff

Harnstoff, ein kleines Molekül mit einem Molekulargewicht von 60,1 Da, ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels. Die Harnstoffkonzentration ist damit abhängig von der Proteinzufuhr sowie anabolen und katabolen Stoffwechselfvorgängen. Harnstoff ist eine chemisch inerte Substanz, gut wasserlöslich und verteilt sich im gesamten Körperwasser gleichmäßig. Da Harnstoff gut diffusibel ist und davon ausgegangen wird, dass er sich bei der Nierenersatztherapie ähnlich wie andere kleinmolekulare Substanzen verhält, gilt er als Surrogatparameter für deren Entfernung. Eine niedrige prädialytische Harnstoffkonzentration ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, was wahrscheinlich auf den urämischen Appetitverlust mit verminderter Eiweißaufnahme und folgender reduzierter Harnstoffproduktion zurückzuführen ist (292).

Die wenigen toxischen Effekte von Harnstoff wurden in vitro nachgewiesen. Harnstoff hemmt in Erythrozyten den NaK_2Cl -Cotransport, welcher u.a. für die Regulation des Zellvolumens und des extrazellulären Kalium-Spiegels verantwortlich ist (296). Des Weiteren hemmt Harnstoff in Konzentrationen, wie sie bei urämischen Patienten vorkommen, die induzierbare NO-Synthese (iNOS). Die Inhibierung der iNOS-abhängigen NO-Synthese verstärkt die Makrophagenproliferation durch eine verringerte NO-vermittelte Apoptose der Makrophagen (297).

Die Harnstoffkonzentration nimmt während der Dialyse exponentiell ab, was auf den Konzentrationsausgleich zwischen den drei Flüssigkeitskompartimenten Plasmawasser, Intra- und Extrazellulärraum sowie auf die Gewebedurchblutung zurückzuführen ist (298). Eine zu schnelle Harnstoffsenkung im Blut kann zum Dysäquilibrium-Syndrom, das heutzutage eher selten auftritt, mit zentralnervösen Komplikationen führen. Ursächlich ist ein Abfall der Plasma-Osmolalität ohne gleichzeitige Veränderung der zerebralen Osmolalität mit konsekutivem, durch Harnstoff bedingten osmotischen Wassereinstrom in die Gehirnzelle (299).

Die Dialyседosis ist eines der wichtigsten Kriterien für eine adäquate Dialysetherapie. Dabei dient die 1985 von Gotch und Sargent eingeführte fraktionelle Harnstoff-Clearance Kt/V als Maß für die kleinmolekulare Dialyседosis (300). Die Leitlinien der *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) für eine adäquate Dialyседosis setzen das Kt/V-Konzept um (301). Eine niedrige Dialyседosis ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (302, 303). Auch sind niedrige Harnstoffreduktionsraten unter der Nierenersatztherapie mit einer erhöhten Mortalität verbunden (289).

2.2.12. IL-18

Interleukin-18 (IL-18) ist ein proinflammatorisches Zytokin mit einem Molekulargewicht von 18,4 kDa und gehört zur IL-1-Zytokin-Superfamilie (304). Ursprünglich wurde IL-18 als Interferon (IFN)- γ -induzierender Faktor in Kupfferzellen und Makrophagen identifiziert (305). IL-18 wird außerdem von unterschiedlichen Zellen gebildet, dazu gehören dendritische Zellen, Keratinozyten, Osteoblasten, intestinale Epithelzellen, Mikrogliazellen und synoviale Fibroblasten. IL-18 übernimmt eine wichtige Funktion in der Regulierung der angeborenen und erworbenen Immunität. Es induziert die IFN- γ -Produktion in T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen und steigert die Zytotoxizität und Proliferation von natürlichen Killerzellen (306–308). Zusammen mit IL-12 fördert IL-18 die Entwicklung der T_H1-Antwort (309). Lipopolysaccharide, die in der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien enthalten sind, können die Genexpression von IL-18 induzieren (310). In arteriosklerotischen Plaueformationen wurde eine erhöhte IL-18-Expression nachgewiesen (311). Wie auch IL-6 übernimmt IL-18 eine wichtige Funktion in der arteriosklerotischen Plaueformation durch Induktion der Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 (312). Zudem ist der IL-18-Spiegel ein starker unabhängiger Prädiktor für die auf kardiovaskulären Ursachen beruhende Mortalität bei Patienten mit KHK (313). Die Inhibition von IL-18 durch das IL-18 bindende Protein (IL-18BP) führt über morphologische Veränderungen der arteriosklerotischen Plauekomposition zur Plauestabilisierung (314).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind wahrscheinlich durch die verminderte renale Elimination die IL-18-Konzentrationen erhöht (315, 316). Die IL-18-Spiegel werden durch die Verwendung von bioinkompatiblen Membranen bei der Hämodialyse weiter

erhöht (317). Hohe Konzentrationen sind ein starker Prädiktor für eine ungünstige Prognose bei Hämodialysepatienten (318).

2.2.13. IL-1 Rezeptorantagonist

Der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) hat ein Molekulargewicht von 17 kDa und ist ein spezifischer Inhibitor von IL-1 α und β . IL-1 β wird vorrangig von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen produziert und spielt eine wesentliche Rolle bei der Inflammation (319). Die Aktivität von IL-1 β wird durch den IL-1RA, der an den IL-1 Rezeptor I kompetitiv binden kann, reguliert (320). Von pro-inflammatorischen Zytokinen wird IL-1RA wie ein Akut-Phase-Protein reguliert (321).

Bei Dialysepatienten ist die IL-1RA-Konzentration signifikant höher als bei Gesunden (146). Obwohl IL-1RA anti-inflammatorisch wirkt, ist IL-1RA bei dieser Patientengruppe ein Surrogatparameter der Inflammation und Leukozytenaktivierung (322). IL-1RA stellt ein indirektes Maß für die Biokompatibilität dar. In einer Crossover-Studie mit 18 HD-Patienten wurde nachgewiesen, dass die inflammatorische Reaktion, gemessen an CRP und IL-1RA, bei Verwendung von synthetischen High-flux Membranen niedriger ist als bei Low-flux Membranen aus Cuprophan (40). Durch die Analyse der spontanen Generation von IL-1RA über einen Zeitraum von drei Monaten konnte demonstriert werden, dass die Online-HDF nicht merklich zur inflammatorischen Reaktion bei Dialysepatienten beiträgt (323). Auch in einer Crossover Studie über sechs Monate mit 27 TNI-Patienten wurde gezeigt, dass nach Online-HDF mit PS-Membranen die IL-1RA-Produktion im Blut niedriger war als nach Low-flux-HD (324). Bei Langzeitdialysepatienten sinken die IL-1RA-Konzentrationen, was auf eine zelluläre Ermüdung zurückgeführt werden könnte (325).

Das Gleichgewicht von IL-1 β und IL-1RA könnte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Arteriosklerose spielen. Eine Reduktion der IL-1RA-Konzentration führt bei Mäusen zu einer Zunahme der Arteriosklerose (326). Während Patienten mit instabiler Angina pectoris hohe Konzentrationen von IL-1 β aufweisen, bleibt ein entsprechender Konzentrationsanstieg von IL-1RA aus (327). Eine Dysbalance zu Gunsten von IL-1RA im Vergleich zu IL-1 β könnte demzufolge atheroprotektiv wirken. So ist ein Polymorphismus von IL-1RA, der dessen Spiegel erniedrigt, mit einer verringerten koronaren Arteriosklerose assoziiert (328).

In einer randomisierten plazebo-kontrollierten Studie (329) wurde der Einfluss eines rekombinanten IL-1-Rezeptorantagonisten auf Entzündungs- und Ernährungsparameter bei HD-Patienten untersucht. IL-6 wurde signifikant um 40% gesenkt (vs. 20%-Anstieg im Plazeboarm) und hsCRP um 53% signifikant gesenkt (vs. 1%-Reduktion im Plazeboarm). Der Anstieg von Präalbumin lag nicht signifikant bei 23% (vs. 6% im Plazeboarm). Durch die Gabe von IL-1-Rezeptorantagonisten können somit Inflammationsparameter gesenkt werden. Ob dadurch das Überleben der Dialysepatienten verbessert werden kann, muss in Langzeitstudien untersucht werden.

2.2.14. IL-10

IL-10 ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 18 kDa und liegt in biologisch aktiver Form als Homodimer vor. Es wird hauptsächlich von Monozyten und Lymphozyten gebildet. Die Effekte von IL-10 werden über den spezifischen transmembranösen IL-10-Rezeptor vermittelt. IL-10 ist eines der wichtigsten anti-inflammatorischen Zytokine und wirkt der Kaskade pro-inflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-1, IL-6 und TNF- α , entgegen. Gleichzeitig stimuliert IL-10 die Produktion anti-inflammatorischer Mediatoren, wie IL-1RA und löslicher TNF- α -Rezeptoren (330, 331). Zusätzlich verringert IL-10 die Antigenpräsentation durch eine reduzierte Expression von MHC-II-Molekülen (332). Durch IL-10 werden die Differenzierung und Proliferation von B-Zellen und die Antikörperproduktion gesteigert (333). Die IL-10-Ausschüttung erfolgt verzögert und folgt der Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine mit einer Latenz von 8 bis 12 Stunden, das Maximum wird nach etwa 24-48 h erreicht (334). Diese verspätete Ausschüttung bewirkt, dass die inflammatorische Antwort nach einer gewissen Zeit wieder herunter reguliert wird.

IL-10 wird hauptsächlich durch die Nieren eliminiert, wodurch die IL-10-Spiegel bei TNI-Patienten erhöht sind. Außerdem sind bei HD-Patienten die IL-10-Produktion in Monozyten und die Sekretion erhöht, was wahrscheinlich durch die chronische Monozytenaktivierung bei urämischen Patienten bedingt ist (335). Bei TNI-Patienten sind die wichtigsten Auslöser für die IL-10-Produktion Endotoxine und Komplementfragmente, welche unter der Nierenersatztherapie Biokompatibilitäts-Reaktionen vermitteln (75). Auch kann TNF- α die Expression von IL-10 induzieren (336). Durch die Verwendung hochreinen Dialysats und biokompatibler Techniken und

der daraus resultierenden erhöhten Konzentrationen des anti-inflammatorisch wirkenden IL-10 könnte die chronische Mikroinflammation bei Urämiepatienten reduziert werden.

Die Genotypisierung von IL-10 weist Genpolymorphismen im Promotor nach, die auf einen definierten Stimulus zu unterschiedlich hohen IL-10-Produktionsraten – auch bei HD-Patienten – führen (337, 338). Der Genpolymorphismus, welcher zu niedriger IL-10-Produktion führt, ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei HD-Patienten assoziiert (339). Die Prädisposition zu einer hohen IL-10-Sekretion ist prädiktiv für eine reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (75). IL-10 inhibiert die IFN- γ -induzierte Transkription des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 in Monozyten (340) und hemmt die Sekretion von CC-Chemokinen durch Makrophagen (341). IL-10 könnte sich somit im arteriosklerotischen Prozess durch eine schützende Wirkung auszeichnen.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Tabelle 3: Reagenzien und Chemikalien

Casein	C-7078, Sigma, St.Louis, USA
Polyoxyethylensorbitant (Tween 20)	Sigma, St.Louis, USA
<u>Coatingpuffer:</u> 5,52 g/l Natriumkarbonat (105,99 g/mol) 5,03 g/l Natriumhydrogenkarbonat (84,01 g/mol)	Merck, Darmstadt, Deutschland Merck, Darmstadt, Deutschland
<u>PBS-Puffer:</u> 2,1 g/l Kaliumhydrogenphosphat (174,18 g/mol) 90 g/l Natriumchlorid (58,44 g/mol) 7,26 g/l Natriumhydrogenphosphat (142,0 g/mol)	Merck, Darmstadt, Deutschland Merck, Darmstadt, Deutschland Merck, Darmstadt, Deutschland
<u>PBS-Tween:</u> 100 µl Tween auf 1 Liter PBS-Puffer	
Streptavidin-Peroxidase-Komplex (streptavidin-biotinylated horseradish peroxidase complex)	Amersham, Braunschweig, Deutschland
<u>Gallati-Puffer:</u> 42 g/l Citronensäure-Monohydrat (210,14 g/mol) Kaliumhydroxid (zur ph-Einstellung auf 3,95) Wasserstoffperoxid 30% (34 µl/100ml Gallati-Lösung)	Merck, Darmstadt, Deutschland Merck, Darmstadt, Deutschland Merck, Darmstadt, Deutschland
<u>TMB-Lösung:</u> 240 mg Tetramethylbenzidin 5 ml Dimethylsulfoxid 5 ml Ethanol (100%)	Fluka, Buchs, Deutschland Sigma, Steinheim, Deutschland
4 N Schwefelsäure	Merck, Darmstadt, Deutschland
<u>ELISA-Kits:</u> Quantikine [®] Human IL-6 Immunoassay Quantikine [®] High Sensitive Human IL-10 Immunoassay	R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland
β ₂ -Mikroglobulin ELISA	K 6210, Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland
<u>ELISA:</u> Antikörper: 1. und 2. Antikörper IL-6 1. und 2. Antikörper sIL-6 Rez 1. und 2. Antikörper IL-10 1. und 2. Antikörper IL-18 1. und 2. Antikörper IL-1RA	R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland

1. und 2. Antikörper sTNF-RI 1. und 2. Antikörper Leptin 1. und 2. Antikörper RANTES/CCL5 Interleukin Standards: IL-6, sIL-6R, IL-10, IL-18, IL-1RA, sTNF-RI, Leptin, RANTES/CCL5	R&D Systems GmbH, Wiesbaden- Nordenstadt, Deutschland
--	--

Tabelle 4: Verbrauchsmaterialien

EDTA-Röhrchen Serum-Röhrchen Pipettenspitzen Urinbecher	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Eppendorf-Gefäße Präzisionspipetten, Pipettenspitzen Combitips plus 2,5ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
ELISA-Platten (Mikrotiterplatten)	Nunc-Immuno Module, Nunc A/S, Roskilde, Dänemark
Falcon-Röhrchen	Falcon®, Becton Dickinson Labware, Le Pont De Claix, France

Tabelle 5: Geräte

ELISA-Photometer, MR 5000	Dynatech, Denkendorf, Deutschland
Vortex-Mixer	MS1, Minishaker, IKA
Schüttler	Heidolph Polymax 1040T, Deutschland
Analysenwaage	Mettler AE 260, Deltarange®
Waage	Sartorius universal U5000D
Multipipette	Titertek® Plus, Eppendorf

3.2.Studiendesign

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universitätsklinik Charité der Humboldt-Universität zu Berlin genehmigt.

In dieser prospektiven und kontrollierten Studie im Crossover-Design wurde der Einfluss eines neu entwickelten High-Cutoff (HCO) Polyamid-Hämofilters (P2SH) und eines konventionell erhältlichen High-flux Polyamid-Hämofilters (Polyflux 11S) mit gleicher effektiver Oberfläche, jeweils in Kombination mit Hämodialyse und Online-Hämodiafiltration im Postdilutionsverfahren hinsichtlich ihrer Eliminationseigenschaften, verglichen.

Der HCO-Hämofilter ist gekennzeichnet durch einen vergrößerten Porendurchmesser mit einer damit einhergehenden höheren Permeabilität für größere Moleküle. In Abbildung 6 werden die Siebkoeffizienten einer konventionellen High-flux Membran und der HCO-Membran dargestellt.

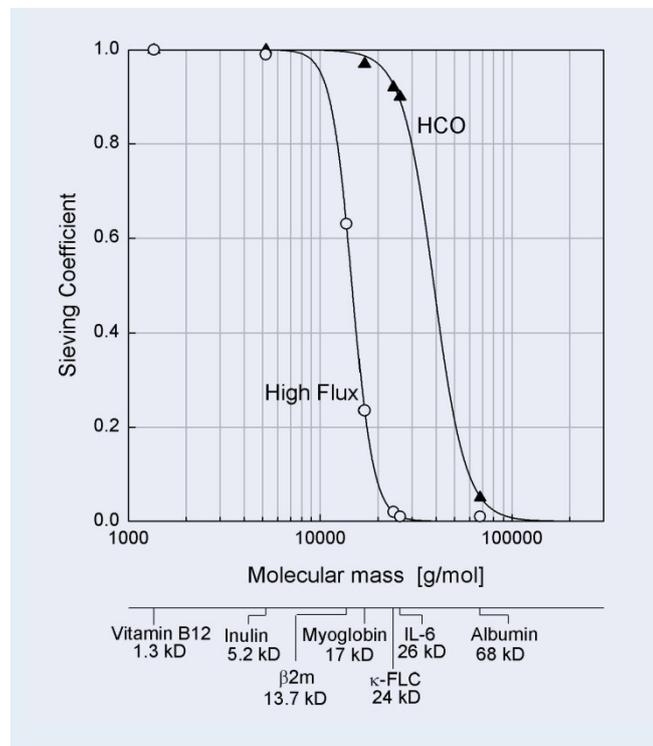


Abbildung 6: Darstellung der Siebkoeffizienten im Plasma für den HCO-Filter im Vergleich zu einem High-flux Filter (342)

Zu weiteren technischen Daten siehe Tabelle 6. Die Abbildung 7 zeigt den Aufbau der HCO-Membran mit einem Querschnitt einer Kapillare und deren Wandstruktur unter dem Rasterelektronenmikroskop in verschiedenen Vergrößerungen.

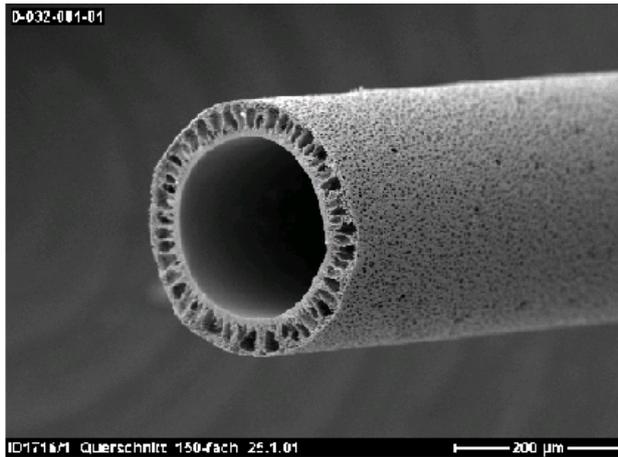
Tabelle 6: Technische Daten der verwendeten Hämofilter PF 11S und P2SH

Hämofilter	PF 11S	P2SH
Membran		
Effektive Membranoberfläche (m ²)	1,1	1,1
Wandstärke (µm)	50	50
Innendurchmesser (µm)	215	215
Porendurchmesser (nm)	5	10
Ultrafiltrationskoeffizient		
(ml/h·mmHg) ± 20%	53*	35**
Siebkoefizient ± 20%***		
	Keine Angaben	Inulin 1,0 Albumin 0,1
Sterilisationsart		
	Dampf	Dampf
Komponenten		
	Material	Material
Membran	Polyamid S™	Polyamid S™
Vergussmasse	Polyurethan	Polyurethan
Gehäuse und Kappen	Polycarbonat	Polycarbonat
Sterilanschlüsse	Polypropylen	Polypropylen
Hersteller		
	Firma Gambro, Hechingen, Deutschland	Firma Gambro, Hechingen, Deutschland

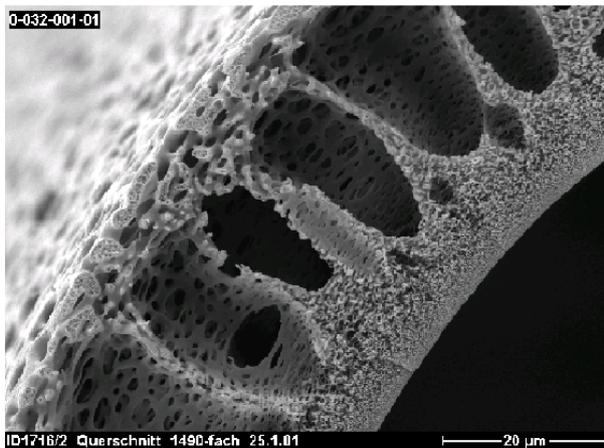
* ermittelt gemäß EN 1283, Rinderblut, Hk 32%, Protein 60 g/l, 37°C

** ermittelt gemäß EN 1283

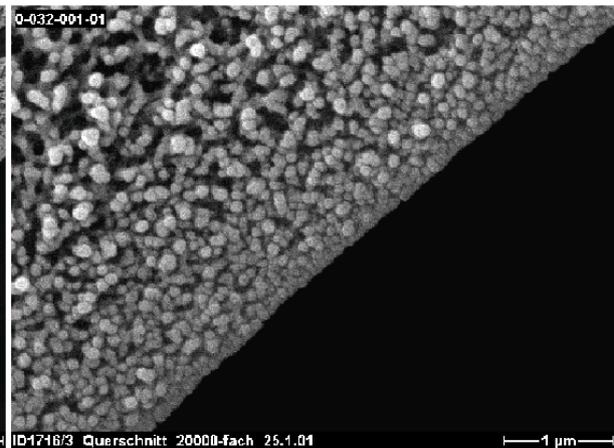
***Siebkoefizient (in vitro), ermittelt gemäß EN 1283, Rinderplasma, 60 g/l, 37°C



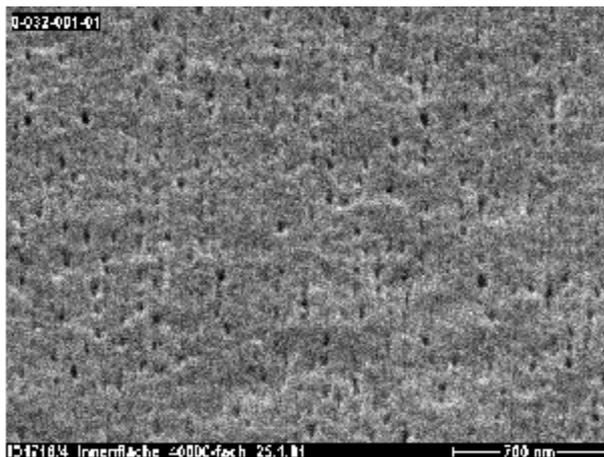
Querschnitt einer Kapillare,
150fache Vergrößerung.



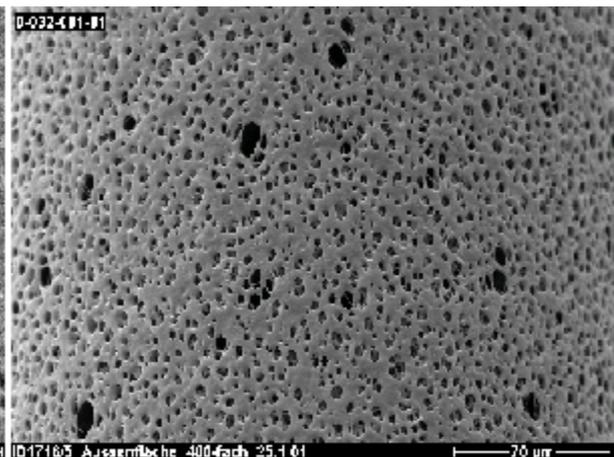
Wandstruktur, 1490fache
Vergrößerung.



Wandstruktur, 20.000fache
Vergrößerung.



Innere Oberfläche,
40.000fache Vergrößerung.



Äußere Oberfläche,
406fache Vergrößerung.

Abbildung 7: Aufbau der HCO-Membran unter dem Rasterelektronenmikroskop (343)

Die Patienten erhielten vier Behandlungen, zwei mit dem HCO-Hämofilter und zwei mit dem PF11-Hämofilter jeweils in Kombination mit HD und HDF. Dabei wurde folgende Reihenfolge eingehalten: HD-HCO, HD-PF11, HDF-HCO und HDF-PF11. Nach Behandlung der Hälfte der Patienten wurde diese Abfolge verändert, nun mit HDF-HCO beginnend. Jeder Hämofilter wurde nur einmal verwendet. Die Patienten wurden an ihren jeweiligen Dialysetagen für 4 h mit allen vier Verfahren in der vorgegebenen Reihenfolge behandelt.

Für die Dialyse wurden Dialysegeräte vom Typ AK 200 Ultra (Gambro, Hechingen, Deutschland) verwendet. Die Dialysezeit betrug bei zwei Patienten für alle Behandlungen und bei einem Patienten unter der HDF auf eigenen Wunsch 3,5 h. Der Blutfluss wurde konstant bei 250 ml/min gehalten, der Dialysatfluss bei 500 ml/min (120 l/4h). Das Substitutionsvolumen bei der HDF betrug 18 l/4h (= 75 ml/min). Die Dialysatzusammensetzung wurde nach den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten gewählt. Die Ultrafiltration wurde individuell an dem Flüssigkeitsstatus des Patienten ausgerichtet. Die Antikoagulation erfolgte durch einen Heparin-Bolus und anschließende kontinuierliche, dem Patienten angepasste Heparininfusion. Alle Patienten erhielten Erythropoietin und Ferrlecit. Es wurde ein Studienprotokoll geführt, in welchem Dialyseart, Hämofilter, Dialysedauer, Blutfluss, Antikoagulation, Gabe von Erythropoietin s.c. und Ferrlecit i.v., Blutentnahmen, Hämatokrit und die Gewichtsreduktion registriert wurden. Das Dialysat wurde während der Behandlungszeit in einem Kanister gesammelt.

3.3. Patientenkollektiv

In die Studie wurden 18 hämodialysepflichtige Patienten der Stationen des Universitätsklinikums Charité Campus Virchow-Klinikum im Zeitraum vom 27.7.2001 bis zum 30.11.2001 aufgenommen. Die Patienten gaben hierzu ihr schriftliches Einverständnis.

Jeder Patient wurde mit den vier Verfahren in einer vorgegebenen Reihenfolge behandelt. Von den 18 Patienten brachen zwei Patienten wegen persönlicher Gründe die Studie ab. Ein Patient wurde frühzeitig entlassen. Zwei Patienten schieden aufgrund von Laborfehlern aus der Studie aus. Eine Patientin wurde unter der Hämodialyse mit PF 11S reanimationspflichtig und auf die ITS (Intensivstation) verlegt. Somit konnten für IL-6 die Daten von 12 Patienten ausgewertet werden. Wegen Materialmangels konnten

für Leptin nur die Ergebnisse von 9 Patienten und für alle anderen Parameter die Daten von 10 Patienten verwertet werden.

Für die Aufnahme in die Studie wurden ein Blutfluss von 250 ml/min und ein stabiler, komplikationsloser Verlauf der bisherigen Hämodialysetherapie vorausgesetzt.

Die demographischen Parameter der Patienten werden in Tabelle 7 präsentiert.

Tabelle 7: Demographische Parameter der Patienten

Anzahl der Patienten	12
Geschlecht (Männer/Frauen)	9/3
Alter (Jahren)	57,1 ± 12,6
Gewicht (kg)	78,8 ± 26,4
Ursache der terminalen Niereninsuffizienz	Polyzystische Nierendegeneration (2) Z.n. Nephrektomie (2) IgA-Nephropathie (2) Polyzystische Leber- und Nierendegeneration Potter III (1) Cyclosporin-A-Toxizität (1) diabetische Nephropathie (1) akute Niereninsuffizienz nach Angiographie (1) unklare Genese (2)
Dialysedauer (Monate)	56,2 ± 40,9
Dialysezugang	Shaldon-Katheter (7), Gore-Tex-Shunt (4), AVF (1)
Hämatokrit	0,32 ± 0,05

AVF (arteriovenöse Fistel), Daten angegeben als Mittelwert und Standardabweichung

3.4. Gewinnung der Blutproben

Vor Beginn der Dialyse wurde venöses Blut abgenommen, nach 1 h aus dem arteriellen und venösen Port und nach 4 h aus dem arteriellen Port. Für die Blutentnahmen am arteriellen Port wurde der Blutfluss zuvor reduziert, um den Einfluss der Rezirkulation am Port abzuschwächen. Bei jeder Blutentnahme wurden jeweils 3 EDTA- und 1 Serumröhrchen abgenommen. Das EDTA-Blut wurde sofort bei 10.000 U/min für 10 min zentrifugiert, der Überstand aliquotiert und in sterilen Eppendorf-Gefäßen bei -20°C eingefroren. Albumin, Kreatinin und Harnstoff wurden im Zentrallabor des Klinikums gemessen.

Die eingefrorenen Proben wurden vor Messung mittels ELISA aufgetaut, dabei traten wiederholte Einfrier- und Auftauzyklen auf. Wiesen Proben eine Trübung auf, wurden diese vor dem ELISA zentrifugiert.

Zur Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin, AGE und Faktor D wurden Plasmaproben in ein externes Labor versandt.

3.5. Gewinnung der Dialysatproben

Das Dialysat wurde während der Behandlungszeit aus dem abführenden Schlauchsystem in einen Kanister eingeleitet und gesammelt. Nach Beendigung der Dialyse wurden nach Durchmischung aus diesem Kanister Proben abgenommen (1 Becher, 5ml Röhrchen) und bei -20°C bis zur Auswertung gelagert. Auch hier traten wiederholte Einfrier- und Auftauzyklen auf.

Zur Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin, AGE, Albumin und Faktor D wurden Dialysatproben in ein externes Labor versandt.

3.6. Messung der Zytokine im ELISA

IL-1 RA, sIL-6R, IL-10, IL-18, sTNF-RI, CCL5 und Leptin wurden mit Hilfe des „*enzyme linked immunosorbent assay*“ (ELISA) bestimmt. Alle Bestimmungen wurden mit Doppelwerten durchgeführt.

3.6.1. Prinzip eines ELISA

Der ELISA wird eingesetzt zur quantitativen Proteinbestimmung. Dabei wird der spezifische Antikörper gegen das Antigen chemisch fest an eine Mikrotiterplatte gebunden. Daran lagert sich das Antigen der Probenlösung an. Nach dem Entfernen überschüssiger Probenlösung durch einen Waschschrift wird ein biotinylierter Sekundärantikörper gegen dasselbe Antigen zugegeben. Nach Inkubation werden nicht gebundene Komponenten wiederum durch einen Waschschrift entfernt. Anschließend wird das Enzym zur Bindung an den Ak-Ag-Ak-Komplex hinzugegeben. Nach dem Entfernen nichtgebundener Reaktanden wird zur Signalentwicklung ein Substrat für das gebundene Enzym zugesetzt. Die gemessene Extinktion des dabei gebildeten Farbstoffes ist direkt proportional zur Menge an umgesetztem Substrat und damit auch zur Menge an zu bestimmendem Protein in der Probenlösung. Die Auswertung der Messreihe erfolgt über eine Standardkurve. Diese erhält man, indem auf die Mikrotiterplatte eine Verdünnungsreihe des Standards aufgetragen wird.

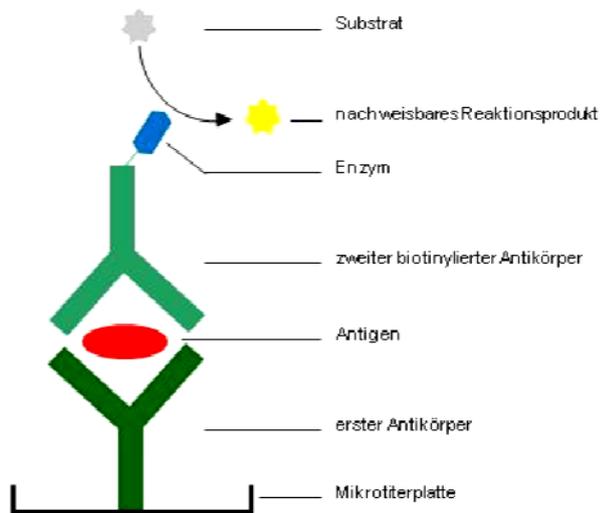


Abbildung 8: ELISA-Schema

3.6.2. Durchführung des ELISA

Coaten	In jede Kavität der Mikrotiterplatte 50 µl des in Coatingpuffer verdünnten monoklonalen 1. Antikörpers (siehe Tabelle 8) pipettieren und bei 4°C mindestens eine Nacht bis maximal sechs Tage inkubieren. Die Platte wird dabei mit einer Klebefolie verschlossen.
Ausklöpfen	Platteninhalt verwerfen und Platte auf saugfähigem Papier ausschlagen.
Blocken	Mit 150 µl/well 0,2% Casein blocken. Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur.
Waschschritt	Platteninhalt verwerfen, auf saugfähigem Papier ausschlagen. Fünffmaliges Waschen der Mikrotiterplatte mit PBS-Tween und ausklöpfen.

Zugabe von Proben und Standard	<p>Je Kavität 50 µl der Proben, bzw. 50 µl der in PBS verdünnten Proben pipettieren (Spalten 3-12). 50 µl Standard (siehe Tabelle 8) in einer Verdünnungsreihe in Spalten 1 und 2 pipettieren.</p> <p>Inkubation für 1 h bei 37°C im Brutschrank oder über Nacht bei 4°C im Kühlschrank.</p>
Waschschritt	<p>Platteninhalt verwerfen, auf saugfähigem Papier ausschlagen. Fünfmaliges Waschen der Mikrotiterplatte mit PBS-Tween und ausklopfen.</p>
2. Antikörper	<p>Pro Kavität 50 µl des biotinylierten zweiten Antikörpers in den jeweiligen Verdünnungen (siehe Tabelle 8) pipettieren.</p> <p>Inkubation für 1 h bei Raumtemperatur.</p>
Waschschritt	<p>Platteninhalt verwerfen, auf saugfähigem Papier ausschlagen. Fünfmaliges Waschen der Mikrotiterplatte mit PBS-Tween und ausklopfen.</p>
Enzymkomplex	<p>In jede Kavität 50 µl Streptavidin-Peroxidase-Komplex, der mit PBS-Tween 1:5000 verdünnt wurde, pipettieren.</p> <p>Inkubation für 30 min bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss.</p>
Waschschritt	<p>Platteninhalt verwerfen, auf saugfähigem Papier ausschlagen. Fünfmaliges Waschen der Mikrotiterplatte mit PBS-Tween und ausklopfen.</p>
Enzymreaktion	<p>In jede Kavität 150 µl Substratlösung (TMB/Gallati-H₂O₂ im Verhältnis 1:100) pipettieren und je nach Farbentwicklung bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss inkubieren.</p>
Abstoppen	<p>In jede Kavität 50 µl 4 N Schwefelsäure pipettieren.</p>

Messen Messung der jeweiligen Extinktion bei spezifischen Wellenlängen im Plattenphotometer.

Tabelle 8: Verdünnungen des 1. und 2. Antikörpers, Konzentrationen der Standards

Parameter	1.Antikörper	2.Antikörper	Standard in ng/ml
IL-1RA	1:50	1:200	2,5
sIL-6 R	1:300	1:300	5
IL-10	1:200	1:200	2,5
IL-18	1:100	1:200	20
sTNF-RI	1:200	1:200	2,5
CCL5	1:200	1:200	5
Leptin	1:200	1:800	10

3.7. ELISA zur Konzentrationsbestimmung von IL-6 und IL-10

Für die quantitative Bestimmung der IL-6-Konzentrationen im Plasma und Dialysat wurde ein ELISA-Kit verwendet (Quantikine[®] von R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland). Weil die Konzentrationen von IL-10 im Plasma unter der Assay-Nachweisgrenze des ELISA gelegen hatten, wurde für die weiteren Untersuchungen ein High Sensitivity ELISA-Kit verwendet (Quantikine[®] High Sensitivity von R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland).

3.7.1. Testprinzip

Das Assay basiert auf der Sandwich-Immunoassay-Technik. Der jeweils gegen IL-6 und IL-10 spezifische monoklonale Antikörper ist auf der Mikrotiterplatte-Oberfläche bereits vorimmobilisiert. Standards und Plasma werden auf die Platte pipettiert, dabei wird das Zytokin von den immobilisierten Antikörpern gebunden. Nicht gebundene Komponenten werden durch einen Waschschrift entfernt. Anschließend wird ein enzymgebundener polyklonaler Sekundärantikörper inkubiert. Nach der Entfernung nicht gebundener Reaktanden durch einen Waschschrift wird eine Substratlösung inkubiert und die Farbentwicklung beginnt. Die Farbentwicklung wird abgestoppt und die Extinktion gemessen. Die Extinktion des dabei gebildeten Farbstoffes ist direkt proportional zur Menge an IL-6 und IL-10 in der Probenlösung.

Das Quantikine HS Immunoassay Kit zur Bestimmung von IL-10 verwendet zusätzlich ein Amplifikationssystem, in welchem mit Hilfe der alkalischen Phosphatase der Kofaktor NADH gebildet wird. NADH aktiviert einen Redoxzyklus zur Bildung eines

Farbstoffes. Nach der Inkubation der Substratlösung wird die Amplifikationslösung auf die Platte pipettiert und die Farbentwicklung beginnt proportional zur Menge an gebundenem IL-10.

3.7.2. Testdurchführung IL-6

Assay Diluent Pro Kavität 100 µl Assay Diluent pipettieren.

Zugabe von Proben

und Standard In jede Kavität 100 µl des vorbereiteten Standards als Verdünnungsreihe und Proben pipettieren.
Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur.

Waschschritt Viermaliges Waschen der Platte mit dem Waschpuffer und Ausklopfen auf saugfähigem Papier.

2. Antikörper Pro Kavität 200 µl des an Meerrettich-Peroxidase gekoppelten zweiten Antikörpers pipettieren.
Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur.

Waschschritt Viermaliges Waschen der Platte mit dem Waschpuffer und Ausklopfen auf saugfähigem Papier.

Substrat In jede Kavität 200 µl Substratlösung (TMB/H₂O₂) pipettieren.
Inkubation für 20 min bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss.

Abstoppen In jede Kavität 50 µl 2 N Schwefelsäure pipettieren.

Messen Messung der Extinktion innerhalb von 30 min bei 450 nm im Plattenphotometer. Wellenlängenkorrektur auf 540 oder 570 nm stellen.

3.7.3. Testcharakteristika IL-6

Die Nachweisgrenze von IL-6 liegt bei 0,70 pg/ml. Die Intra-Assay-Variation (die Reproduzierbarkeit von zwei Proben innerhalb einer Messserie, die Präzision innerhalb

eines Assays) liegt für Plasma in Abhängigkeit von der IL-6-Konzentration zwischen 2,0% (186 pg/ml) und 4,2% (16,8 pg/ml). Die Inter-Assay-Variation (die Reproduzierbarkeit von zwei Proben an unterschiedlichen Tagen, die Präzision zwischen Assays) liegt für Plasma in Abhängigkeit von der IL-6-Konzentration in den Proben zwischen 3,8% (191 pg/ml) und 6,4% (17,2 pg/ml).

3.7.4. Testdurchführung IL-10

Assay Diluent Pro Kavität 50 µl Assay Diluent pipettieren.

Zugabe von Proben

und Standard In jede Kavität 200 µl des vorbereiteten Standards als Verdünnungsreihe und Proben pipettieren.

Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler bei 500 ± 50 rpm.

Waschschritt Sechsmaliges Waschen der Platte mit dem Waschpuffer, anschließend auf saugfähigem Papier ausklopfen.

2. Antikörper Pro Kavität 200 µl des an alkalische Phosphatase gekoppelten zweiten Antikörpers pipettieren.

Inkubation für 2 h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler.

Waschschritt Sechsmaliges Waschen der Platte mit dem Waschpuffer, anschließend auf saugfähigem Papier ausklopfen.

Substrat In jede Kavität 50 µl Substratlösung (lyophilized NADPH in Pufferlösung) pipettieren.

Inkubation für 1 h bei Raumtemperatur.

Farbentwicklung In jede Kavität 50 µl Amplifier Lösung (Amplifier-Enzyme in Pufferlösung mit INT-Violett) pipettieren.

Inkubation für 1 h bei Raumtemperatur.

Abstoppen Pro Kavität 50 µl 2N Schwefelsäure pipettieren.

Messen Messung der Extinktion innerhalb von 30 min bei 490 nm im Plattenphotometer. Wellenlängenkorrektur auf 650 oder 690 nm stellen.

3.7.5. Testcharakteristika für IL-10

Die Nachweisgrenze von IL-10 liegt bei 0,5 pg/ml. Die Intra-Assay-Variation liegt in Abhängigkeit von der IL-10-Konzentration zwischen 6,6% (35,0 pg/ml) und 8,2% (4,14 pg/ml). Die Inter-Assay-Variation liegt in Abhängigkeit von der IL-10-Konzentration in den Proben zwischen 8,1% (23,9 pg/ml) und 15,6% (2,62 pg/ml).

3.8. Bestimmung der AGE im Plasma und Dialysat

AGE wurden durch die Fluoreszenz-Spektroskopie und die gröÙenselektive Gelpermeationschromatographie (GPC) mit Fluoreszenz-Detektion in einem externem Labor entsprechend der Arbeit von Henle et al. bestimmt (80).

3.8.1. Fluoreszenzspektroskopie

Für die Fluoreszenzspektroskopie wurde ein Spektrofluorimeter (LS 50 B, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) mit einer Exzitationswellenlänge von $\lambda=350\text{nm}$ und einer Emissionswellenlänge von $\lambda=430\text{nm}$ benutzt. Die Verwendung dieser Wellenlängen basierte auf der Spektralfluoreszenzanalyse des Dialysats und des Patientenplasmas. Weil das Absorptionsmaximum bei 350nm lag, wurde diese Wellenlänge gewählt, um die Sensitivität der Detektion zu erhöhen. Emissionsmaxima wurden bei ~440nm und ~420nm im Plasma und Dialysat gefunden. Um nur eine einzige Wellenlänge zur Detektion sowohl für das Plasma als auch das Dialysat zu verwenden, wurde die Emission bei 430nm gemessen.

Die Plasmaproben wurden 1:25 oder 1:50 mit PBS verdünnt.

3.8.2. Gelpermeationschromatographie

Die Gelpermeationschromatographie (GPC) ermöglicht die Bestimmung der Molekulargewichte und der Molekulargewichtsverteilung von Substanzgemischen. Dazu wird eine Lösung des Substanzgemisches auf ein Säulensystem aufgebracht, welches Gel mit einer definierten Porengröße enthält. Die niedermolekularen Anteile können tiefer in die Poren des Gels eindiffundieren als die hochmolekularen. Die größeren Moleküle wandern daher schneller durch das Säulensystem als die kleineren Moleküle

und werden zuerst eluiert. Durch das Säulensystem erfolgt eine Trennung der Moleküle aufgrund ihrer Größe bzw. ihres hydrodynamischen Volumens.

Für die GPC der Dialysatproben wurde ein isokratisches HPLC-System (*High-performance liquid chromatography*) (Waters, Eschborn, Deutschland) mit einer Superdex 75HR 10/30 Säule (Amersham Pharmacia Biotech, Freiburg, Deutschland) verwendet. Die Dialysatproben wurden bei 0,5 ml/min mit 10 mM PBS pH 7,2, 300 mM NaCl enthaltend, eluiert. Die Fluoreszenzsignale (Exzitation 350nm, Emission 430nm) wurden mittels des LS50B Spektrofluorimeter aufgenommen, welches mit einer Durchflusskuvette für Flüssigkeitschromatographie ausgestattet war. Um den Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und Retentionszeit darzustellen, wurden für die Kalibrierung folgende Proteine mit bekanntem Molekulargewicht (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) im Eluent-Puffer als Standards gelöst: BSA (*bovine serum albumin*, 66 kDa), *chicken egg albumin* (45 kDa), *bovine erythrocyte carbonic anhydrase* (29 kDa), *horse heart myoglobin* (17 kDa) und *bovine lung aprotinin* (6,5 kDa). Der optimale Trennungsbereich lag bei 70-7 kDa mit Retentionszeiten von 18-30 Minuten. Die Molekulargewichte der Peaks in den Chromatogrammen wurden entsprechend den Retentionszeiten zugeordnet. Dafür wurde eine lineare Regressionskurve verwendet, die auf den Ergebnissen der Standards basiert.

Die durch diese Ausschlusschromatographie erreichte Genauigkeit ergibt sich aus den logarithmischen Kalibrierungsmerkmalen und befindet sich ungefähr im Bereich von $\pm 20\%$.

3.9. Bestimmung von Faktor D im Plasma und Dialysat

Der ELISA zur Bestimmung von Faktor D wurde in einem externen Labor analog der Arbeit von Oppermann et al. durchgeführt (344).

3.9.1. Durchführung des ELISA

Die Wells der Mikrotiterplatte (Nunc-ImmunoPlate Maxisorb, Nunc, Wiesbaden, Deutschland) wurden mit 100 μ l vom 1. Antikörper mAb D10/4 (IgG2a/k) beschichtet. Die Platte wurde über Nacht inkubiert, und anschließend wurden 200 μ l blocking buffer für 30 Minuten hinzugefügt, um nichtspezifische Bindungen während der nächsten Inkubationen zu minimieren. Danach wurde die Platte einmal mit PBS-Tween (250 μ l/well) gewaschen und 100 μ l von den mit PBS-Tween verdünnten Proben für 2 h

aufgetragen. Nach zweimaligem Waschen wurde der zweite Faktor-D-spezifische monoklonale Antikörper mAb 18/1 (IgG1/ κ) in biotinylierter Form in PBS-Tween hinzugefügt. Auf eine Inkubationszeit von einer Stunde folgten drei Waschschritte und die Zugabe von dem Streptavidin-Peroxidase-Komplex (Amersham, Braunschweig, Deutschland) in PBS-Tween für eine weitere Stunde. Anschließend wurde das Substrat, bestehend aus 2 mM Diammonium-2,2-azinobis-(3-ethylbenzothiazolinsulfonat) (ABTS, Boehringer, Mannheim, Deutschland) im Substratpuffer, 2,5 mM H₂O₂ enthaltend, hinzugefügt. Nach 5-10 min wurde die Farbreaktion bei einer Wellenlänge von 410 nm (Referenzwellenlänge 490 nm) im Photometer (Dynatech MR600, Dynatech, Denkendorf, Deutschland) gemessen. Die Faktor-D-Konzentration wurde mittels einer Kalibrierkurve, die aufgrund von Standards erstellt wurde, berechnet.

3.10. Bestimmung von Albumin im Dialysat

Die Bestimmung des Albumins in den Dialysatproben erfolgte mit Hilfe der Gelpermeationschromatographie (size-exclusion chromatography) analog der AGE-Methode, gekoppelt mit UV-Detektion bei 220 nm und Kalibrierung mit humanem Serumalbumin als Standard in einem externen Labor (345).

3.11. Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin im Plasma und Dialysat

Zur quantitativen Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin in den Plasma- und Dialysatproben wurde in einem externen Labor ein kommerzieller ELISA (K 6210, Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) verwendet.

3.11.1. Testprinzip

In dem ELISA wurde β_2 -Mikroglobulin aus den Proben an polyklonale auf Mikrotiterplatten fixierte Antikörper gebunden. Zur Quantifizierung des gebundenen β_2 -Mikroglobulins erfolgte nach einem Waschvorgang die Zugabe eines mit Peroxidase markierten Antikörpers (POD-AK), der das gebundene β_2 -Mikroglobulin spezifisch bindet. Tetramethylbenzidin (TMB) wurde als Substrat eingesetzt. Die entstandene chromogene Verbindung konnte photometrisch bei 450 nm gemessen werden. Die Signalintensität war dabei direkt proportional zur Menge an gebundenem Enzym und zur Menge an Analyt in der Probe.

3.11.2. Testdurchführung

Die Plasmaproben wurden vor der Analyse im Verhältnis 1:50 mit Probenverdünnungsmedium verdünnt. Die Proben wurden anschließend noch 1:10 mit Verdünnungsmedium weiterverdünnt, da der β_2 -Mikroglobulin-Gehalt größer war als 10 mg/l. Die Standards, das Waschpufferkonzentrat und der POD-Antikörper wurden entsprechend den Testvorschriften vorbereitet. Die Bestimmungen wurden in Doppelwerten durchgeführt.

Die beschichtete Mikrotiterplatte wurde vor Gebrauch 5x mit je 250 μ l Waschpuffer gewaschen und nach dem letzten Waschschrift auf saugfähigem Papier ausgeschlagen. Das Pipettieren erfolgte nach folgendem Schema:

NaCl-Lösung	200 μ l 0,9% NaCl-Lösung in jede Kavität pipettieren.
Standards, Kontrolle, Proben	10 μ l vorverdünnte Standards, Kontrolle und Patientenproben in die Kavitäten pipettieren.
Inkubation	1 Stunde bei Raumtemperatur unter Schütteln.
Waschschrift	Platteninhalt verwerfen, 5x mit je 250 μ l Waschpuffer waschen und nach dem letzten Waschschrift auf saugfähigem Papier ausschlagen.
POD-Antikörper	200 μ l verdünnter POD-Antikörper pro Kavität pipettieren.
Inkubation	15 Minuten bei Raumtemperatur unter Schütteln.
Waschschrift	Platteninhalt verwerfen, 5x mit je 250 μ l Waschpuffer waschen und nach dem letzten Waschschrift auf saugfähigem Papier ausschlagen.
Substrat	200 μ l TMB-Substrat in jede Kavität pipettieren.

Inkubation und Farbentwicklung	5-15 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren, bis ausreichend große Farbdifferenzen eingetreten sind.
Stoppen	50 µl Stopplösung aus verdünnter H ₂ SO ₄ zugeben und kurz mischen.
Extinktion	Messen der Absorption im Mikrotiterplattenphotometer bei 450 nm gegen die Referenzwellenlänge 620 nm (oder 690 nm). Überstieg die Extinktion des höchsten Standards den Messbereich des Photometers, wurde sofort bei 405 nm gegen 620 nm (oder 690 nm) gemessen.

3.11.3. Testcharakteristika

Die Nachweisgrenze von β₂-Mikroglobulin liegt bei diesem Analyseverfahren bei 0,1 mg/l. Die Intra-Assay-Variation liegt für Plasma bei 11% und für Urin bei 9%, die Inter-Assay-Variation liegt für Plasma bei 12% und für Urin bei 15%.

3.12. Berechnungen

Die Extraktionsrate (ER) der Parameter wurde wie folgt berechnet:

$$ER = (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$$

Dabei ist C_{in} die Konzentration der Substanz vor dem Hämofilter und C_{out} die Konzentration nach Durchlaufen des Hämofilters, die Konzentrationen wurden jeweils nach einer Stunde gemessen.

Die extrakorporale Clearance (CL) wurde mit folgender Formel ermittelt:

$$CL = ER \times Q_B \times (1 - Hk) \quad \text{in [ml/min]}$$

Der Blutfluss (Q_B) lag bei 250 ml/min, der Hämatokrit (Hk) wurde vor Beginn der Dialyse gemessen.

Das Verhältnis der Konzentrationen am Beginn der Dialyse (C_{Beginn}) zur Konzentration nach Beendigung der Dialyse (C_{Ende}) wurde als Pre-Post-Rate (PP) wie folgt berechnet:

$$PP = C_{\text{Beginn}} / C_{\text{Ende}}$$

Die Reduktionsrate (RR) wurde wie folgt berechnet:

$$RR = [(C_{\text{Beginn}} - C_{\text{Ende}}) / C_{\text{Beginn}}] \times 100 \quad \text{in [\%]}$$

Für CCL5 wurde als prozentuale Konzentrationsänderung die Anstiegsrate (AR) verwendet:

$$AR = [(C_{\text{Ende}} - C_{\text{Beginn}}) / C_{\text{Ende}}] \times 100 \quad \text{in [\%]}$$

Die entfernte Menge (EM) der Substanz unter der Therapie wurde mit folgender Formel bestimmt:

$$EM = C_{\text{Dialysat}} \times Q_D \quad \text{in [mg]}$$

Der Dialysatfluss (Q_D) lag bei 500 ml/min (120l/4h). C_{Dialysat} ist die gemessene Konzentration der Substanz im gesammelten Dialysat.

Im Ergebnisteil werden die Clearance, die Reduktionsrate und die entfernte Menge als Boxplots dargestellt.

3.13. Statistische Auswertung

Da die Zielvariablen schief verteilt sind und zum Teil Ausreißer enthalten, wurden nichtparametrische Methoden zur Darstellung und Analyse verwendet. Die Werte wurden als Median und Quartile (25. und 75. Perzentile) angegeben.

Als graphische Darstellung wurden Boxplots gewählt. Die Boxplots repräsentieren die Verteilung der Werte um den Median. Die Box wird durch das obere und untere Quartil begrenzt und enthält damit 50% der Daten (Interquartildistanz). Die innere Linie gibt die Lage des Medians wieder. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils zu den Whiskers. Die Länge der Whiskers beträgt maximal das 1,5-fache der

Interquartildistanz. Werte, die außerhalb dieser Grenze liegen, werden in die Darstellung eingetragen und als Ausreißer und extreme Werte bezeichnet. Ausreißer sind Werte, die zwischen dem 1,5fachen und dem 3fachen der Boxhöhe liegen, sie werden als Kreis eingetragen. Extreme Werte liegen über dem 3fachen der Boxhöhe und werden in der Darstellung als Stern markiert.

Um den Einfluss der beiden Faktoren (Filter, Methode) zu untersuchen, wurde eine zwei-faktorielle-nichtparametrische Varianzanalyse durchgeführt (346). Als signifikant wurden p-Werte kleiner $\alpha = 0,05$ betrachtet. Für diese Analyse wurde das Computerprogramm SAS in der Version 8e (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

Zum Vergleich der möglichen Kombinationen von Filtern und Methoden wurde der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben gewählt. Auch hier wurde $p < 0,05$ als signifikant betrachtet. Dafür wurde das Programm SPSS in der Version 11 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) angewandt.

Da die p-Werte explorativ aufgefasst werden, wurden sie nicht adjustiert. Die durch eine Klammer verbundenen und mit einem Stern markierten Variablen unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).

4. Ergebnisse

4.1. Übersichtstabellen der Ergebnisse

Tabelle 9: Übersichtstabelle I der Ergebnisse (Extraktionsrate, Clearance in ml/min, Pre-Post-Rate, Reduktionsrate in %)

	Extraktionsrate				Clearance in ml/min			
	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11
IL-6	0,26 (0,13-0,36)	0,09 (-0,12-0,17)	0,11 (-0,05-0,21)	-0,02 (-0,07-0,04)	40,06 (20,70-60,78)	15,56 (-21,59-26,89)	18,75 (-9,21-36,16)	-3,82 (-11,48-7,36)
sIL-6R	0,04 (-0,14-0,19)	0,20 (-0,12-0,33)	-0,11 (-0,40-0,07)	-0,07 (-0,21--0,03)	6,46 (-24,10-34,65)	31,96 (-21,22-52,06)	-18,95 (-71,64-12,21)	-10,79 (-36,17--4,91)
sTNF-RI	0,10 (0,01-0,27)	0,10 (-0,05-0,25)	-0,01 (-0,07-0,05)	-0,04 (-0,11--0,02)	18,67 (1,81-47,80)	15,38 (-8,53-40,85)	-1,74 (13,44-8,54)	-7,92 (-17,95--3,92)
Faktor D	/	/	/	/	/	/	/	/
Leptin	0,31 (0,19-0,94)	0,19 (-0,20-0,30)	0,26 (0,13-0,48)	0,01 (-0,02-0,13)	49,71 (29,04-106,17)	30,73 (-36,27-47,19)	41,60 (21,61-84,01)	2,13 (-4,01-22,43)
CCL5	-0,10 (-0,46-0,11)	-0,12 (-0,74-0,17)	-0,27 (-0,81-0,07)	-0,35 (-0,76--0,16)	-17,42 (-76,92-20,58)	-22,22 (-129,93-26,00)	-44,79 (-136,36-11,35)	-65,39 (-132,58--26,82)
β2-Mikroglobulin	/	/	/	/	/	/	/	/
Albumin	-0,04 (-0,15-0,17)	0,11 (-0,05-0,37)	-0,04 (-0,09-0,00)	-0,08 (-0,12--0,05)	-7,33 (-24,45-28,63)	6,28 (17,19-19,47)	-6,59 (-15,00-0,00)	-14,28 (-20,07--8,38)
Kreatinin	0,70 (0,60-0,73)	0,74 (0,69-0,79)	0,70 (0,65-0,72)	0,66 (0,60-0,74)	115,17 (96,74-133,51)	119,56 (112,05-136,03)	122,06 (106,67-130,80)	113,01 (99,23-136,75)
Harnstoff	0,80 (0,74-0,84)	0,85 (0,80-0,87)	0,80 (0,77-0,82)	0,81 (0,78-0,84)	129,91 (116,73-152,20)	136,94 (131,55-147,20)	139,08 (129,13-147,72)	142,49 (123,96-156,03)

	Pre-Post-Rate				Reduktionsrate in %			
	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11
IL-6	1,16 (0,99-1,36)	0,97 (0,85-1,26)	1,26 (0,90-1,78)	1,00 (0,91-1,20)	13,80 (-1,47-26,46)	-3,65 (-18,22-20,30)	20,44 (-10,69-43,89)	0,25 (-10,29-16,69)
sIL-6R	1,06 (0,90-1,47)	0,92 (0,74-1,01)	1,14 (0,90-1,23)	1,06 (0,83-1,22)	5,98 (-10,65-31,99)	-8,40 (-35,07-0,90)	11,84 (-11,16-18,42)	5,71 (-20,93-17,72)
sTNF-RI	3,13 (2,15-4,11)	1,04 (1,00-1,20)	1,42 (1,32-1,73)	0,91 (0,85-1,02)	68,02 (53,40-75,55)	3,09 (0,20-16,60)	29,36 (24,20-42,19)	-10,07 (-17,34-1,60)
Faktor D	2,25 (1,95-2,63)	1,12 (0,95-1,37)	1,75 (1,51-1,94)	1,04 (0,97-1,08)	55,47 (48,73-61,97)	10,56 (-5,29-27,09)	43,01 (33,55-48,42)	3,70 (-3,40-7,81)
Leptin	1,48 (0,70-1,87)	1,11 (0,86-1,35)	1,45 (1,28-1,49)	1,23 (1,04-1,32)	36,99 (18,87-47,78)	15,64 (-13,05-27,20)	30,80 (21,76-33,04)	18,86 (3,73-24,22)
CCL5	0,34 (0,10-0,74)	0,51 (0,24-0,94)	0,67 (0,07-1,27)	0,57 (0,32-0,94)	-195,94 (-871,21--36,67)	-99,17 (-318,15--6,20)	-87,73 (-1487,50-27,46)	-82,74 (-215,37--6,35)
β2-Mikroglobulin	2,60 (1,87-2,92)	1,88 (1,72-2,13)	2,19 (1,80-2,65)	1,34 (1,28-1,50)	61,34 (46,57-65,73)	46,83 (41,67-52,87)	54,26 (44,39-62,10)	25,23 (22,16-32,96)
Albumin	1,05 (1,00-1,14)	0,94 (0,91-1,06)	0,98 (0,90-1,06)	0,95 (0,82-1,00)	4,78 (0,00-12,14)	-6,35 (-9,04-0,76)	-2,00 (-10,62-5,93)	-5,26 (-21,69-0,00)
Kreatinin	2,19 (1,94-2,66)	2,14 (1,81-2,70)	2,03 (1,75-2,19)	2,00 (1,81-2,58)	54,32 (48,31-62,39)	53,04 (44,68-62,71)	50,75 (42,78-54,14)	49,79 (44,76-61,20)
Harnstoff	2,33 (2,03-3,33)	2,24 (1,83-3,34)	2,16 (1,95-3,13)	2,26 (1,98-3,00)	57,06 (50,54-69,91)	55,28 (45,29-69,89)	53,74 (48,65-68,00)	55,75 (49,42-66,62)

Angaben als Median und Interquartilsdistanz

Tabelle 10: Übersichtstabelle II der Ergebnisse (Konzentration im Dialysat in mg/l und entfernte Menge in mg)

	Konzentration im Dialysat in mg/l				Entfernte Menge in mg			
	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11
Faktor D	0,17 (0,12-0,23)	0,04 (0,03-0,09)	0,12 (0,08-0,17)	0,01 (0,01-0,05)	20,64 (14,04-27,48)	4,20 (3,48-10,80)	14,28 (10,08-20,28)	1,68 (1,56-5,88)
β2-Mikroglobulin	1,32 (0,75-1,94)	1,02 (0,49-1,38)	0,95 (0,74-1,44)	0,78 (0,34-1,00)	158,40 (89,70-232,50)	121,80 (58,50-165,30)	114,00 (88,20-172,50)	93,60 (40,20-120,00)
Albumin	208,30 (89,10-283,80)	0,40 (0,00-4,80)	41,35 (18,93-55,85)	0,10 (0,00-2,20)	24996,00 (10692,00-34056,00)	48,00 (0,00-576,00)	4962,00 (2271,00-6702,00)	12,00 (0,00-264,00)

Angaben als Median und Interquartilsdistanz

Tabelle 11: Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat und im Serum

	Intensität im Dialysat	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	561,2 (232,6-1070,9)	1,30 (1,20-1,68)	23,29 (16,60-40,41)
HDF-PF11	366,5 (247,8-862,7)	1,23 (1,14-1,56)	18,72 (12,42-36,04)
HD-HCO	399,3 (246,4-1017,3)	1,25 (1,08-1,73)	19,88 (7,04-42,20)
HD-PF11	506,8 (257,6-742)	1,11 (0,99-1,50)	10,21 (-0,58-33,33)

Angaben als Median und Interquartilsdistanz

Tabelle 12: Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat ermittelt durch GPC

	RT 13,4-21,6 min	RT 24,4-28,5 min	RT 32,1-45,0 min	RT 45,1-65,0 min
HDF-HCO	32,2 (23,0-44,1)	12,4 (9,4-17,6)	80,0 (49,2-241,6)	62,8 (51,5-73,8)
HDF-PF11	18,0 (14,0-20,3)	10,0 (8,3-11,1)	98,0 (58,6-116,2)	63,0 (50,9-111,0)
HD-HCO	23,8 (19,4-33,1)	9,5 (4,7-10,3)	103,9 (57,8-303,5)	71,9 (49,5-87,9)
HD-PF11	17,2 (10,6-20,4)	8,4 (4,9-10,1)	116,2 (65,3-188,6)	73,4 (55,3-118,8)

Die Darstellung erfolgt anhand der Retentionszeiten.

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartilsdistanz

4.2. IL-6 im Plasma

IL-6 konnte im Dialysat nicht nachgewiesen werden. Im Folgenden werden die IL-6-Ergebnisse im Patientenplasma dargestellt.

Tabelle 13: IL-6 im Plasma

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,26 (0,13-0,36)	40,06 (20,70-60,78)	1,16 (0,99-1,36)	13,80 (-1,47-26,46)
HDF-PF11	0,09 (-0,12-0,17)	15,56 (-21,59-26,89)	0,97 (0,85-1,26)	-3,65 (-18,22-20,30)
HD-HCO	0,11 (-0,05-0,21)	18,75 (-9,21-36,16)	1,26 (0,90-1,78)	20,44 (-10,69-43,89)
HD-PF11	-0,02 (-0,07-0,04)	-3,82 (-11,48-7,36)	1,00 (0,91-1,20)	0,25 (-10,29-16,69)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Der HCO-Filter erreichte in Kombination mit der HDF bei der Extraktionsrate den höchsten Wert, gefolgt von HD-HCO und HDF-PF11. Ein fast gleichbleibender Wert ergab sich bei Anwendung der HD mit dem PF11-Filter.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-HCO (Wilcoxon-Test, $p=0,034$) und zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,002$) sind statistisch signifikant. Die zweifaktorielle-nichtparametrische Varianzanalyse ergibt einen signifikanten Unterschied bei den Filtern ($p=0,00057$) und den angewandten Methoden ($p=0,00026$). Die Wechselwirkung zwischen Filtern und den Methoden ist mit $p=0,39$ nicht signifikant.

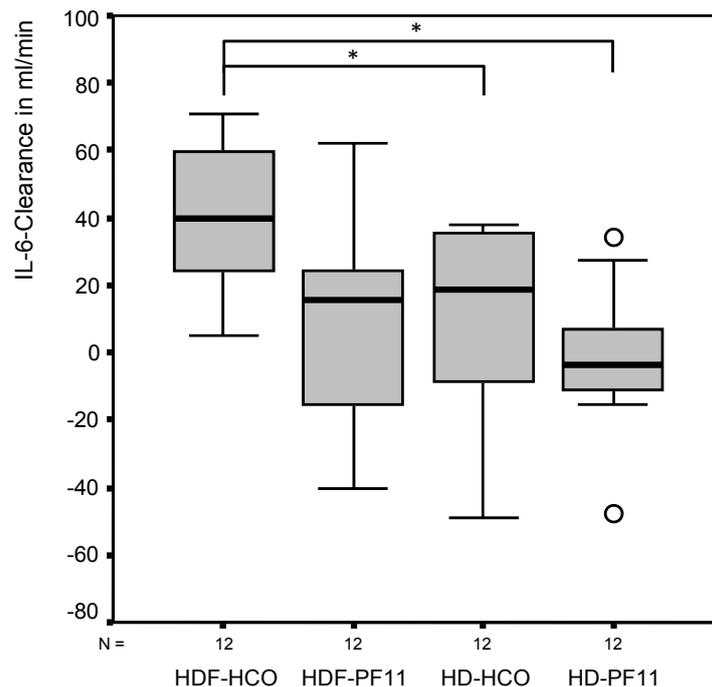


Abbildung 9: IL-6-Clearance in ml/min nach 1 h.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,034$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,002$).

Die Clearance bei HDF-HCO war mit 40,06 ml/min im Vergleich zu den anderen Behandlungsmethoden am höchsten. Dabei lag der Wert bei HD-PF11 im negativen Bereich. Es ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen HDF-HCO vs. HD-HCO (Wilcoxon-Test, $p=0,028$) und HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,002$). Der p-Wert für HDF-HCO vs. HDF-PF11 liegt grenzwertig bei 0,05.

Die Varianzanalyse liefert einen signifikanten Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,0004$) und den Methoden ($p=0,0002$). Die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,37$).

Die Pre-Post-Rate war bei HD-HCO am höchsten, gefolgt von HDF-HCO. Bei dem PF11-Filter waren Unterschiede in den Konzentrationen von IL-6 vor und nach der Hämodiafiltration bzw. Hämodialyse kaum sichtbar.

Diese Unterschiede zwischen den Methoden sind im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant. In der Varianzanalyse sind sowohl die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,19$) und den Methoden ($p=0,39$) als auch die Wechselwirkung zwischen den Filtern und den Methoden ($p=0,98$) nicht signifikant.

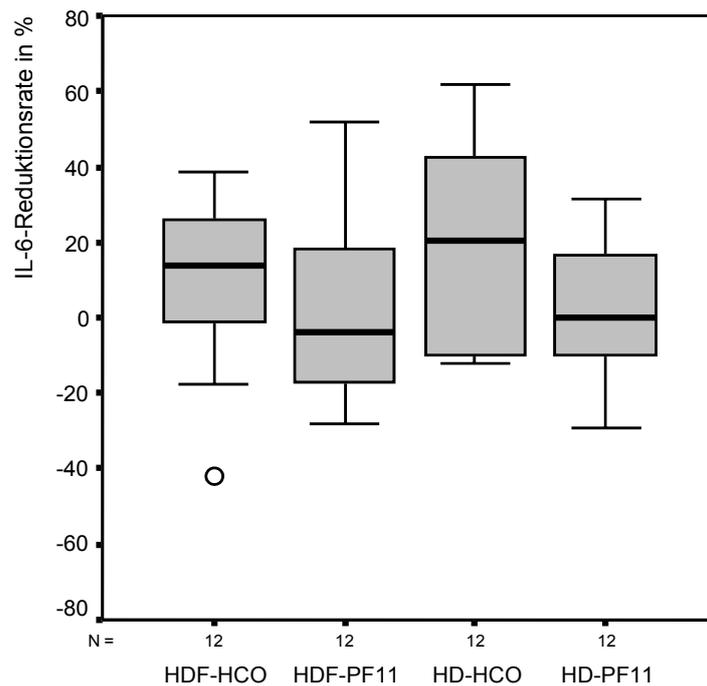


Abbildung 10: IL-6-Reduktionsrate in %

Die Reduktionsrate als prozentuale Konzentrationsänderung war mit 20,44% am höchsten für HD-HCO, gefolgt von HDF-HCO mit 13,8%. Der Wert für HDF-PF11 lag im negativen Bereich. Die IL-6-Konzentrationen für HD-PF11 haben sich während der Dialyse kaum geändert.

Diese Unterschiede sind im Wilcoxon-Test statistisch nicht signifikant. Die Varianzanalyse liefert aber einen signifikanten Unterschied bei den verwendeten Filtern ($p=0,0092$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,61$) und auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,84$) sind nicht signifikant.

4.3. Löslicher IL-6 Rezeptor im Plasma

Die Konzentrationen von sIL-6R im Dialysat lagen unterhalb der Assay-Nachweisgrenze. Im Folgenden werden die sIL-6R-Ergebnisse im Plasma dargestellt.

Tabelle 14: sIL-6R im Plasma

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,04 (-0,14-0,19)	6,46 (-24,10-34,65)	1,06 (0,90-1,47)	5,98 (-10,65-31,99)
HDF-PF11	0,20 (-0,12-0,33)	31,96 (-21,22-52,06)	0,92 (0,74-1,01)	-8,40 (-35,07-0,90)
HD-HCO	-0,11 (-0,40-0,07)	-18,95 (-71,64-12,21)	1,14 (0,90-1,23)	11,84 (-11,16-18,42)
HD-PF11	-0,07 (-0,21--0,03)	-10,79 (-36,17--4,91)	1,06 (0,83-1,22)	5,71 (-20,93-17,72)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Mit der HDF konnten die höchsten Extraktionsraten erreicht werden, unter HDF-PF11 lag die ER bei 0,20, unter HDF-HCO bei 0,04. Unter der HD ergaben sich negative Extraktionsraten, sIL-6R wurde somit nicht entfernt.

Diese gemessenen Unterschiede sind signifikant zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,028$) und zwischen HDF-PF11 und HD-PF11 ($p=0,022$). Der Unterschied zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ist mit $p=0,059$ grenzwertig.

Die Varianzanalyse weist einen signifikanten Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,0007$) auf. Der Unterschied zwischen den Filtern ist statistisch nicht signifikant ($p=0,48$), auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,42$).

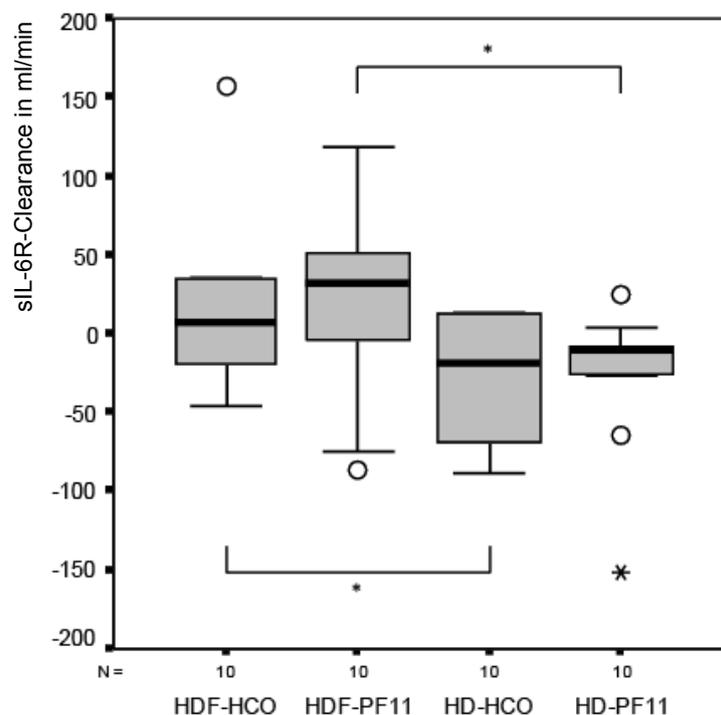


Abbildung 11: sIL-6R-Clearance in ml/min nach 1 h. Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,022$), HDF-PF11 vs. HD-PF11 ($p=0,028$).

HDF-PF11 erreichte bei der Clearance mit 31,96 ml/min den höchsten Wert, gefolgt von HDF-HCO. Bei der Hämodialyse mit beiden Filtern ergaben sich negative Clearance-Werte. Hierbei waren die Differenzen zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,022$) und zwischen HDF-PF11 und HD-PF11 ($p=0,028$) statistisch signifikant.

In der Varianzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,0005$). Der Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,55$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,51$) sind nicht signifikant.

Unter HD-HCO war der Unterschied zwischen Ausgangs- und Endkonzentration am größten. Die PP-Werte für HDF-HCO und HD-PF11 sind ähnlich. Bei HDF-PF11 ist die Konzentration für sIL-6R am Ende der HDF größer als zu Beginn, so dass der PP-Wert kleiner ist als 1.

Nur die Differenz zwischen HDF-PF11 vs. HD-HCO ist signifikant ($p=0,037$).

Die Varianzanalyse weist einen signifikanten Unterschied zwischen den Filtern auf ($p=0,024$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,4$) und auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden sind statistisch nicht signifikant ($p=0,56$).

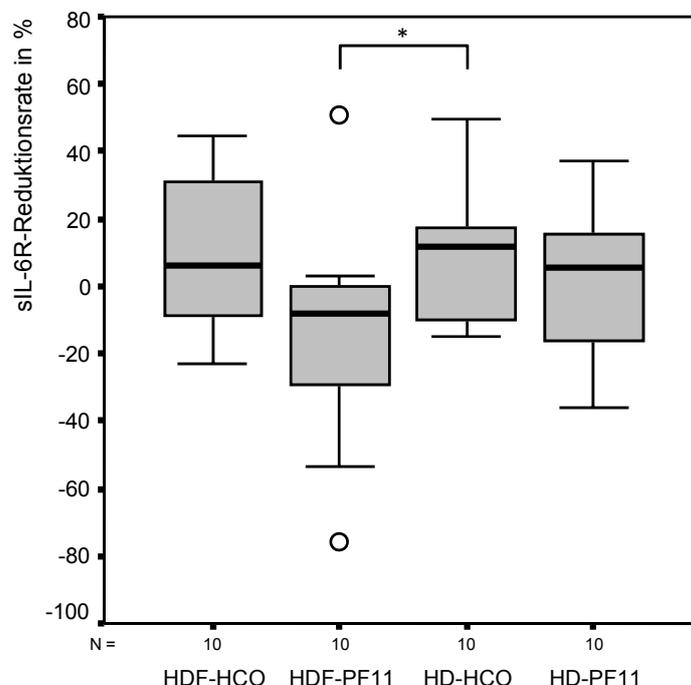


Abbildung 12: sIL-6R-Reduktionsrate in %.
Es ergab sich folgender signifikanter Unterschied:
HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,028$).

Die Reduktionsrate war unter HD-HCO mit 11,84% am höchsten. Für HDF-HCO und HD-PF11 wurden etwa gleich hohe Werte erreicht. Unter HDF mit dem PF11-Filter stieg die sIL-6R-Konzentration zum Ende der HDF an, so dass ein negativer Wert resultierte. Der Unterschied zwischen HDF-PF11 und HD-HCO ist signifikant ($p=0,028$). Der Unterschied zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ist mit $p=0,074$ nicht signifikant. Die Differenz zwischen den Filtern ist in der Varianzanalyse signifikant ($p=0,024$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,4$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden sind statistisch nicht signifikant ($p=0,56$).

4.4. Löslicher TNF-Rezeptor I im Plasma

Die Konzentrationen von TNF-RI im Dialysat lagen unterhalb der Assay-Nachweisgrenze. Es werden die Ergebnisse im Plasma dargestellt.

Tabelle 15: sTNF-RI im Plasma

	ER	Clearance in ml/min	PrePost	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,10 (0,01-0,27)	18,67 (1,81-47,80)	3,13 (2,15-4,11)	68,02 (53,40-75,55)
HDF-PF11	0,10 (-0,05-0,25)	15,38 (-8,53-40,85)	1,04 (1,00-1,20)	3,09 (0,20-16,60)
HD-HCO	-0,01 (-0,07-0,05)	-1,74 (13,44-8,54)	1,42 (1,32-1,73)	29,36 (24,20-42,19)
HD-PF11	-0,04 (-0,11--0,02)	-7,92 (-17,95--3,92)	0,91 (0,85-1,02)	-10,07 (-17,34-1,60)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Extraktionsraten bei der HDF in Kombination mit dem HCO- und PF11-Filter waren mit 0,1 gleich hoch. Bei der HD haben sich die Konzentrationen kaum geändert.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,037$) und zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,007$) sind statistisch signifikant.

In der Varianzanalyse sind die Unterschiede zwischen den Methoden signifikant ($p=0,00000$). Der Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,19$) als auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,75$) sind statistisch nicht signifikant.

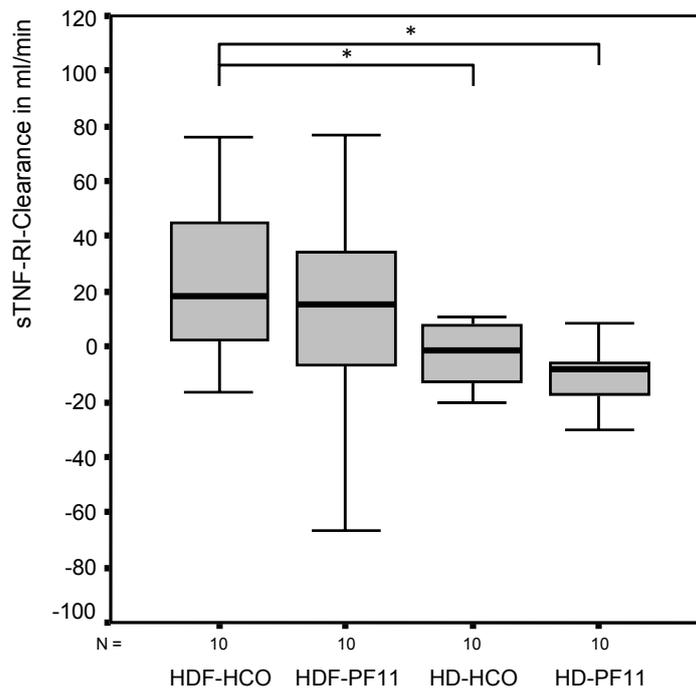


Abbildung 13: sTNF-RI-Clearance in ml/min nach 1 h.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,037$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,007$).

Auch die Clearance war mit 18,67 ml/min und 15,38 ml/min unter der HDF in Kombination mit HCO- und PF11-Filter am höchsten. Unter der HD ergaben sich negative Clearance-Werte.

Dabei sind die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,037$) und zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,007$) statistisch signifikant.

Auch bei der Varianzanalyse sind die Unterschiede zwischen den Methoden signifikant ($p=0,00000$). Der Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,20$) als auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,73$) sind statistisch nicht signifikant.

Der mit Abstand höchste Wert für die Pre-Post-Rate zeigte sich mit 3,13 unter HDF-HCO, gefolgt von HD-HCO mit 1,42. Der PF11-Filter in Kombination mit HDF und HD lieferte kaum Konzentrationsunterschiede.

Folgende Unterschiede sind im Wilcoxon-Test signifikant: HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,005$), HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,005$), HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$), HDF-

PF11 vs. HD-HCO ($p=0,005$), HDF-PF11 vs. HD-PF11 ($p=0,037$) und HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

In der Varianzanalyse sind die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und Methoden ($p=0,00000$) statistisch signifikant. Die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,12$).

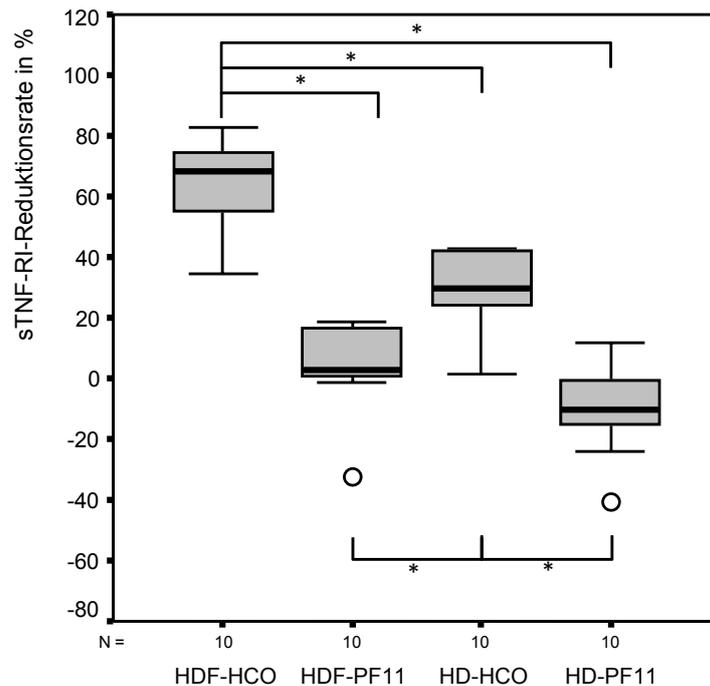


Abbildung 14: sTNF-RI-Reduktionsrate in %.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs.HDF-PF11 ($p=0,005$),
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,005$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$),
 HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,005$),
 HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

Die höchste prozentuale Konzentrationsänderung ist mit 68,02% unter HDF-HCO zu finden. Unter HD-HCO wurde TNF-RI um 29,36% reduziert. Bei der Anwendung des PF11-Filters gab es kaum eine Konzentrationsänderung. Unter HD-PF11 war mit 10% ein Konzentrationsanstieg zu verzeichnen.

Im Wilcoxon-Test ergeben sich dieselben statistischen Unterschiede wie bei den PP-Werten, mit der Ausnahme, dass der Unterschied zwischen HDF-PF11 und HD-PF11 nicht signifikant ist ($p=0,059$).

Auch in der Varianzanalyse zeigen sich dieselben statistischen Unterschiede. Die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und Methoden ($p=0,00000$) sind signifikant. Die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,10$).

4.5. Faktor D im Dialysat und Plasma

Tabelle 16: Faktor D im Dialysat und Plasma

	Konzentration im Dialysat in mg/l	Entfernte Menge in mg	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,17 (0,12-0,23)	20,64 (14,04-27,48)	2,25 (1,95-2,63)	55,47 (48,73-61,97)
HDF-PF11	0,04 (0,03-0,09)	4,20 (3,48-10,80)	1,12 (0,95-1,37)	10,56 (-5,29-27,09)
HD-HCO	0,12 (0,08-0,17)	14,28 (10,08-20,28)	1,75 (1,51-1,94)	43,01 (33,55-48,42)
HD-PF11	0,01 (0,01-0,05)	1,68 (1,56-5,88)	1,04 (0,97-1,08)	3,70 (-3,40-7,81)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Dialysat-Konzentrationen waren am höchsten bei Verwendung der HCO-Membran, sowohl in Kombination mit der HDF (0,17 mg/l) als auch der HD (0,12 mg/l). Das zeigte sich auch bei der entfernten Menge, diese ist mit 20,6 g unter HDF-HCO am höchsten. Unter dem PF11-Filter wurde nur eine geringe Menge Faktor D entfernt.

Folgende Unterschiede zwischen den Kombinationen, die Konzentration im Dialysat als auch die entfernte Menge betreffend, sind statistisch signifikant: HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,008$), HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,009$), HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,003$), HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,022$) und HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,007$). Der p-Wert bei HDF-PF11 vs. HD-PF11 liegt grenzwertig bei 0,05.

Die Varianzanalyse ergibt für die Dialysat-Konzentrationen und die entfernte Menge einen signifikanten Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und den Methoden ($p=0,0004$). Die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,83$).

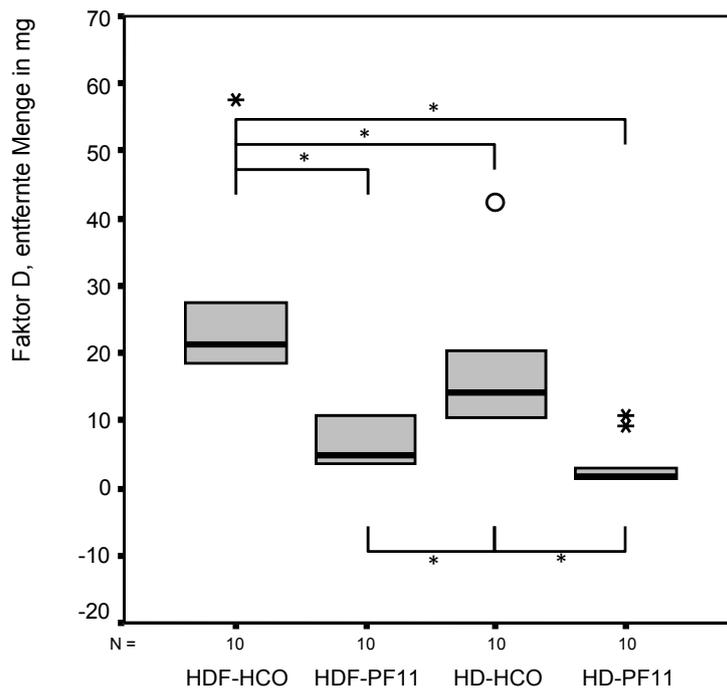


Abbildung 15: Faktor D, entfernte Menge in mg.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,008$),
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,009$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,003$),
 HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,022$),
 HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,007$).

Die höchsten Werte für die Pre-Post-Rate zeigten sich unter dem HCO-Filter, mit 2,25 unter HDF-HCO und 1,75 unter HD-HCO. Die Verwendung des PF11-Filters ergab kaum Konzentrationsunterschiede.

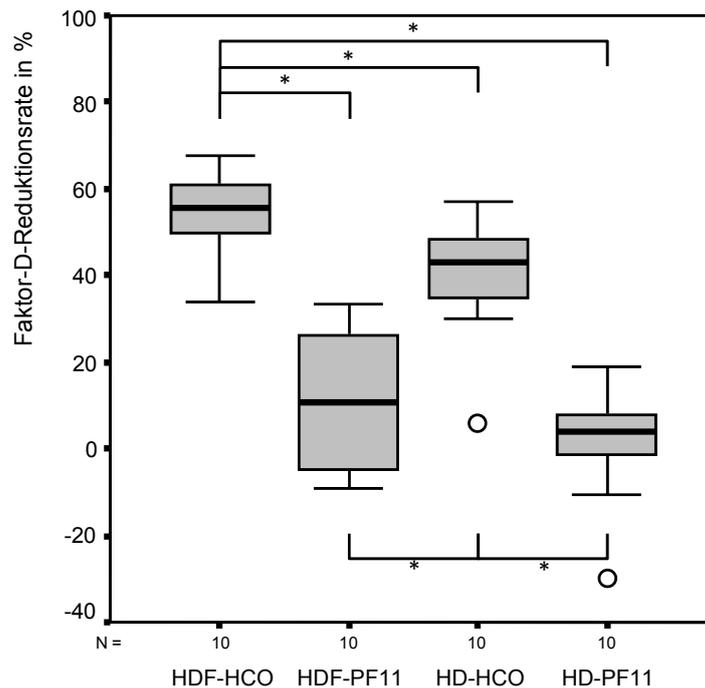


Abbildung 16: Faktor-D-Reduktionsrate in %.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,005$),
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,005$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$),
 HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,013$),
 HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

Entsprechende Ergebnisse waren auch bei der Reduktionsrate zu verzeichnen. Unter dem HCO-Filter imponierten die höchsten Faktor-D-Reduktionsraten. Diese betragen unter HDF-HCO 55,47% und unter HD-HCO 43,01%. In Kombination mit dem PF11-Filter lagen die Reduktionsraten bei 10,56 respektive 3,7%.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung für die Pre-Post-Rate und die Reduktionsrate entsprechen sich: Für HDF-HCO vs. HDF-PF11, HDF-HCO vs. HD-HCO, HDF-HCO vs. HD-PF11 und HD-HCO vs. HD-PF11 liegt der p-Wert jeweils bei 0,005. Der p-Wert für HDF-PF11 vs. HD-HCO liegt bei 0,013.

In der Varianzanalyse erweist sich der Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,00000$) als auch zwischen den Methoden ($p=0,00001$) als statistisch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant (0,23).

4.6. Leptin im Plasma

Die Konzentrationen von Leptin im Dialysat lagen unterhalb der Assay-Nachweisgrenze. Es werden die Ergebnisse im Plasma dargestellt.

Tabelle 17: Leptin im Plasma

	ER	Clearance in ml/min	PrePost	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,31 (0,19-0,94)	49,71 (29,04-106,17)	1,48 (0,70-1,87)	36,99 (18,87-47,78)
HDF-PF11	0,19 (-0,20-0,30)	30,73 (-36,27-47,19)	1,11 (0,86-1,35)	15,64 (-13,05-27,20)
HD-HCO	0,26 (0,13-0,48)	41,60 (21,61-84,01)	1,45 (1,28-1,49)	30,80 (21,76-33,04)
HD-PF11	0,01 (-0,02-0,13)	2,13 (-4,01-22,43)	1,23 (1,04-1,32)	18,86 (3,73-24,22)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Extraktionsrate war unter HDF-HCO mit 0,31 am höchsten, gefolgt von HD-HCO und HDF-PF11. Unter HD-PF11 konnte Leptin nicht eliminiert werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich bei HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,028$), HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,008$) und HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,015$).

Die Varianzanalyse weist signifikante Unterschiede zwischen den Filtern auf ($p=0,0009$). Die Unterschiede zwischen den Methoden sind nicht signifikant ($p=0,94$). Die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist mit $p=0,05$ grenzwertig.

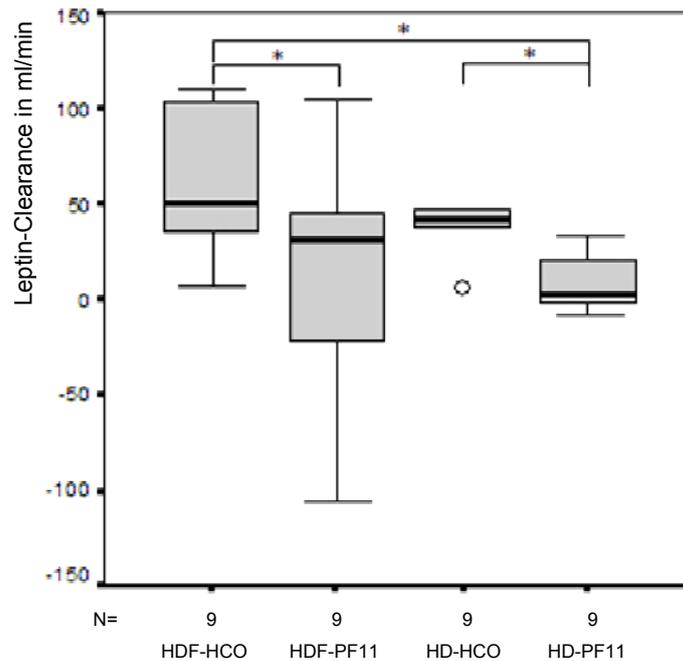


Abbildung 17: Leptin-Clearance in ml/min nach 1h. Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,028$), HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,008$), HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,015$).

Bei der Clearance ergaben sich mit 49,71 ml/min für HDF-HCO der höchste Wert, dahinter liegt HD-HCO mit 30,73 ml/min. Niedrigere Werte erreichten HDF-PF11 und HD-PF11, bei HD-PF11 wurde das Blut kaum von Leptin bereinigt.

Der Wilcoxon-Test weist dieselben signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren auf wie bei der ER.

Die Varianzanalyse liefert einen signifikanten Unterschied zwischen den Filtern ($p=0,0003$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,11$) als auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,66$) sind statistisch nicht signifikant.

Die größten Konzentrationsabnahmen waren mit 1,48 unter dem HCO-Filter in Kombination mit HDF und mit 1,45 in Kombination mit HD zu verzeichnen. Der PF11-Filter in Kombination mit HDF und HD erreichte niedrigere Pre-Post-Werte.

Trotz der großen Differenzen ist nur der Unterschied zwischen HDF-PF11 und HD-HCO signifikant ($p=0,028$).

In der Varianzanalyse zeigen sich signifikante Unterschiede bei den Filtern ($p=0,02538$). Der Unterschied zwischen den Methoden als auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden sind statistisch nicht signifikant.

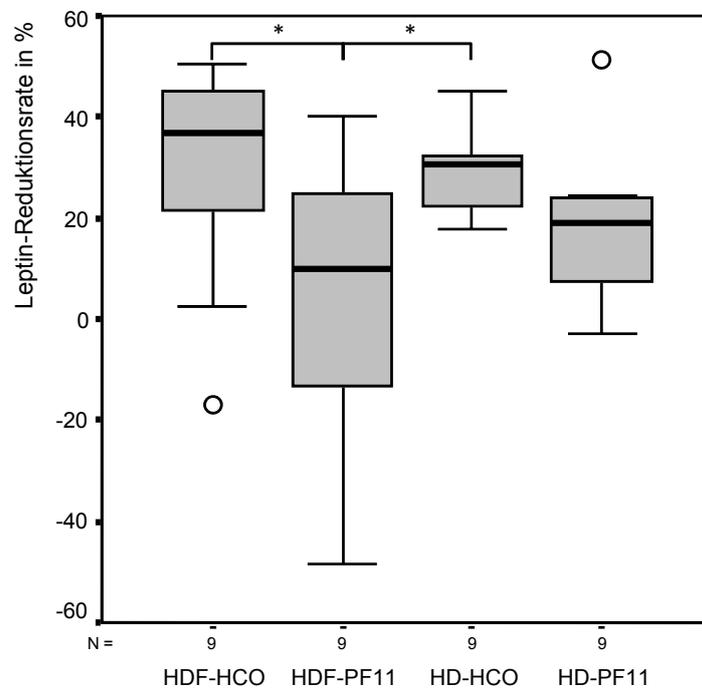


Abbildung 18: Leptin-Reduktionsrate in %.
Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,026$),
HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,038$).

Die höchsten Reduktionsraten waren unter dem HCO-Filter zu verzeichnen. Sie lagen unter HDF-HCO bei 36,99% und unter HD-HCO bei 30,8%. Die RR-Werte für den PF11-Filter waren mit 15,64% in Kombination mit HDF und mit etwa 18,86% in Kombination mit HD geringer.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ($p=0,026$) und zwischen HDF-PF11 und HD-HCO ($p=0,038$) sind signifikant.

Die Differenzen zwischen den Filtern sind in der Varianzanalyse signifikant ($p=0,004$). Der Unterschied zwischen den Methoden ist nicht signifikant ($p=0,94$). Die Wechselwirkungen zwischen Filtern und Methoden sind mit $p=0,05$ grenzwertig signifikant.

4.7. CCL5 im Plasma

CCL5 konnte im Dialysat nicht nachgewiesen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Plasma dargestellt.

Tabelle 18: CCL5 im Plasma

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Wert
HDF-HCO	-0,10 (-0,46-0,11)	-17,42 (-76,92-20,58)	0,34 (0,10-0,74)
HDF-PF11	-0,12 (-0,74-0,17)	-22,22 (-129,93-26,00)	0,51 (0,24-0,94)
HD-HCO	-0,27 (-0,81-0,07)	-44,79 (-136,36-11,35)	0,67 (0,07-1,27)
HD-PF11	-0,35 (-0,76--0,16)	-65,39 (-132,58- -26,82)	0,57 (0,32-0,94)

	Anstiegsrate in %
HDF-HCO	195,94 (36,67-871,21)
HDF-PF11	99,17 (6,20-318,15)
HD-HCO	87,73 (-27,46-1487,49)
HD-PF11	82,74 (6,35-215,37)

Häufigkeitstabellen, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Extraktionsraten lagen für alle angewandten Verfahren im negativen Bereich, d.h. die Konzentrationen von CCL5, die nach einer Stunde nach dem Filter gemessen wurde, waren größer als die Konzentrationen vor dem Filter. Dabei war der größte Anstieg bei der HD zu verzeichnen. Die Werte von HDF-HCO und HDF-PF11 waren ähnlich.

Diese Unterschiede sind im Wilcoxon-Test statistisch nicht signifikant.

Ebenso zeigen sich bei der Varianzanalyse keine signifikanten Differenzen, der p-Wert für die Methoden war mit $p=0,054$ grenzwertig.

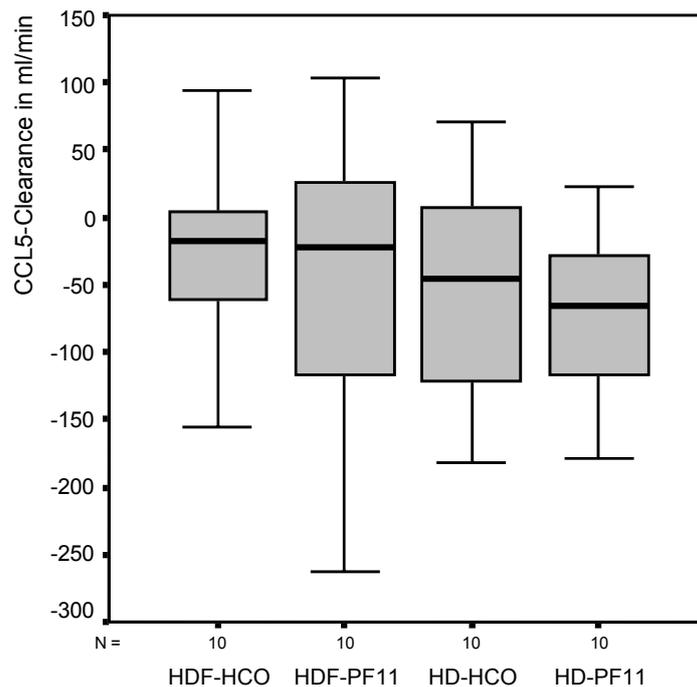


Abbildung 19: CCL5-Clearance in ml/min nach 1h

Durch den Anstieg der Konzentration von RANTES/CCL5 während der Passage durch den Filter ergaben sich auch für die Clearance negative Ergebnisse. Diese waren am höchsten, d.h. der Konzentrationsanstieg war hier am höchsten, bei HD-PF11, gefolgt von HD-HCO und HDF-PF11. Der geringste Wert zeigte sich unter HDF-HCO.

Die Unterschiede sind im Wilcoxon-Test statistisch ebenfalls nicht signifikant.

Auch bei der Varianzanalyse sind die Unterschiede in den Methoden mit einem grenzwertigen p-Wert von 0,052 nicht signifikant.

Es zeigte sich bei dem Vergleich der Ausgangskonzentrationen mit den Endkonzentrationen im Pre-Post-Wert, dass die Konzentrationen von RANTES/CCL5 unter allen Verfahren angestiegen sind. Der größte Anstieg war unter HDF-HCO zu verzeichnen. Den niedrigsten Wert wies HD-HCO auf.

Diese Unterschiede sind im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant.

Auch die Varianzanalyse liefert keine statistisch signifikanten Unterschiede.

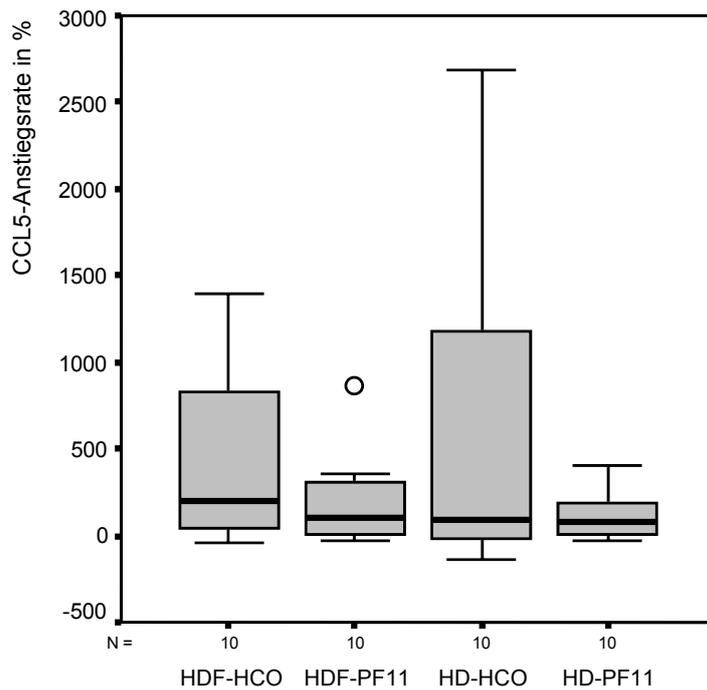


Abbildung 20: CCL5-Anstiegsrate in %

Weil die Konzentrationen von CCL5 unter den Verfahren angestiegen sind, wurde als prozentuale Konzentrationsänderung die Anstiegsrate gewählt. Der Konzentrationsanstieg war unter HDF-HCO mit einem Anstieg um 195,94% am größten, im Vergleich dazu erhöhten sich die Konzentrationen bei HDF-PF11 um 99,17%, bei HD-HCO um 87,73% und bei HD-PF11 um 82,74%.

Diese Unterschiede erreichten jedoch im Wilcoxon-Test keine statistische Signifikanz. Auch in der Varianzanalyse waren die Unterschiede zwischen den Methoden, den Filtern und die Wechselwirkungen zwischen den Methoden und den Filtern nicht signifikant.

4.8. β_2 -Mikroglobulin im Dialysat und Plasma

Tabelle 19: β_2 -Mikroglobulin im Dialysat und Plasma

	Konzentration im Dialysat in mg/l	Entfernte Menge in mg	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	1,32 (0,75-1,94)	158,40 (89,70-232,50)	2,60 (1,87-2,92)	61,34 (46,57-65,73)
HDF-PF11	1,02 (0,49-1,38)	121,80 (58,50-165,30)	1,88 (1,72-2,13)	46,83 (41,67-52,87)
HD-HCO	0,95 (0,74-1,44)	114,00 (88,20-172,50)	2,19 (1,80-2,65)	54,26 (44,39-62,10)
HD-PF11	0,78 (0,34-1,00)	93,60 (40,20-120,00)	1,34 (1,28-1,50)	25,23 (22,16-32,96)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Konzentration von β_2 -Mikroglobulin im Dialysat war bei HDF-HCO mit 1,32 mg/l am höchsten, gefolgt von HDF-PF11 und HD-HCO.

Dabei sind die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ($p=0,013$), HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,007$) und zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,037$) signifikant.

In der Varianzanalyse sind die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00065$) und den Methoden ($p=0,048$) signifikant. Die Interaktion zwischen Filtern und Methoden liefert keine Signifikanz ($p=0,91$).

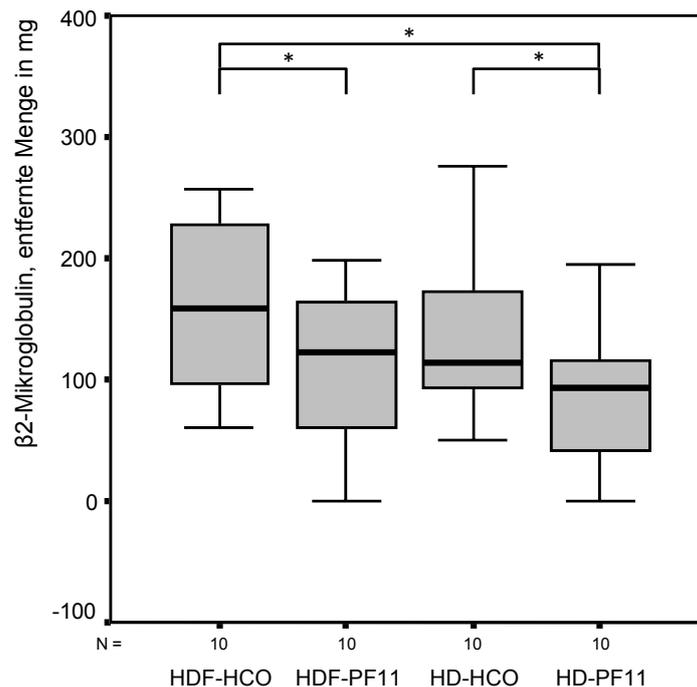


Abbildung 21: β_2 -Mikroglobulin, entfernte Menge in mg. Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,013$),
HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,007$),
HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,037$).

Entsprechend den Ergebnissen der β_2 M-Konzentrationen im Dialysat waren auch die entfernten β_2 M-Mengen bei HDF-HCO mit 158,4 mg am höchsten, bei HD-PF 11 waren noch 93,6 mg messbar.

Die Statistik entspricht den Ergebnissen der Dialysat-Konzentrationen.

Die höchsten Konzentrationsunterschiede zeigten sich unter dem HCO-Filter, in Kombination mit HDF lag die Pre-Post-Rate bei 2,6, in Kombination mit HD bei 2,19.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ($p=0,013$), HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,005$), HDF-PF11 und HD-PF11 ($p=0,005$) und zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,005$) sind statistisch signifikant.

Die Varianzanalyse weist signifikante Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und den Methoden ($p=0,00001$) auf. Auch die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ist mit $p=0,002$ signifikant.

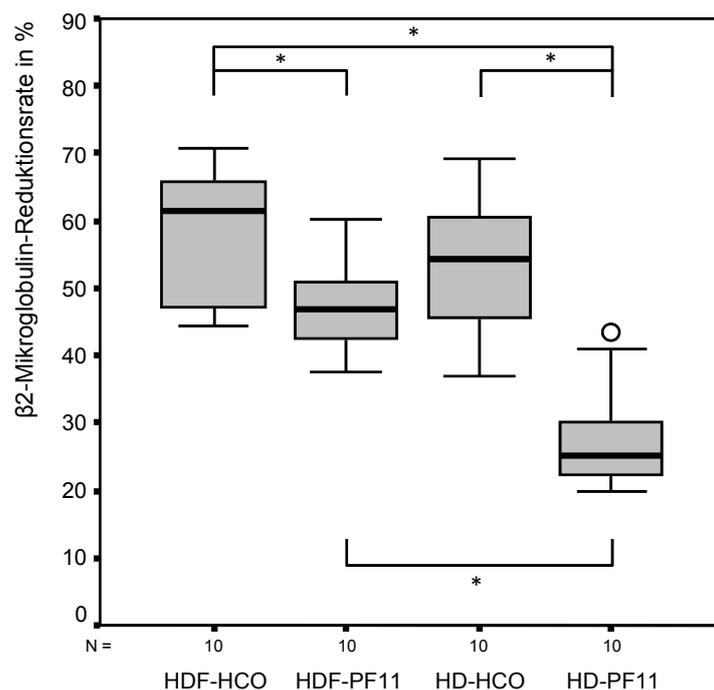


Abbildung 22: β_2 -Mikroglobulin-Reduktionsrate in %.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,013$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$),
 HDF-PF11 vs. HD-PF11 ($p=0,005$),
 HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

Die höchsten Reduktionsraten zeigten sich unter dem HCO-Filter. Unter HDF-HCO betrug die RR 61,34% und unter HD-HCO 54,26%. Die Reduktionsraten für den PF11-Filter waren mit 46,83% unter HDF-PF11 und mit 25,23% unter HD-PF11 niedriger.

Es ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ($p=0,013$), HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,005$), HDF-PF11 und HD-PF11 ($p=0,005$) und zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,005$).

Auch bei der Reduktionsrate zeigen sich bei der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und Methoden ($p=0,00001$), die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ist ebenfalls signifikant ($p=0,002$).

4.9. Fluoreszenzintensitäten der AGE im Dialysat und Plasma

Tabelle 20: Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat und im Plasma

	Intensität im Dialysat	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	561,2 (232,6-1070,9)	1,30 (1,20-1,68)	23,29 (16,60-40,41)
HDF-PF11	366,5 (247,8-862,7)	1,23 (1,14-1,56)	18,72 (12,42-36,04)
HD-HCO	399,3 (246,4-1017,3)	1,25 (1,08-1,73)	19,88 (7,04-42,20)
HD-PF11	506,8 (257,6-742)	1,11 (0,99-1,50)	10,21 (-0,58-33,33)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die höchste Fluoreszenzintensität von AGE im Dialysat zeigte sich mit HDF-HCO, gefolgt von HD-PF11. Im Wilcoxon-Test sind diese Unterschiede nicht signifikant.

Die Varianzanalyse ergibt, dass die Wechselwirkungen zwischen Filtern und Methoden einen signifikanten Einfluss haben ($p=0,00025$).

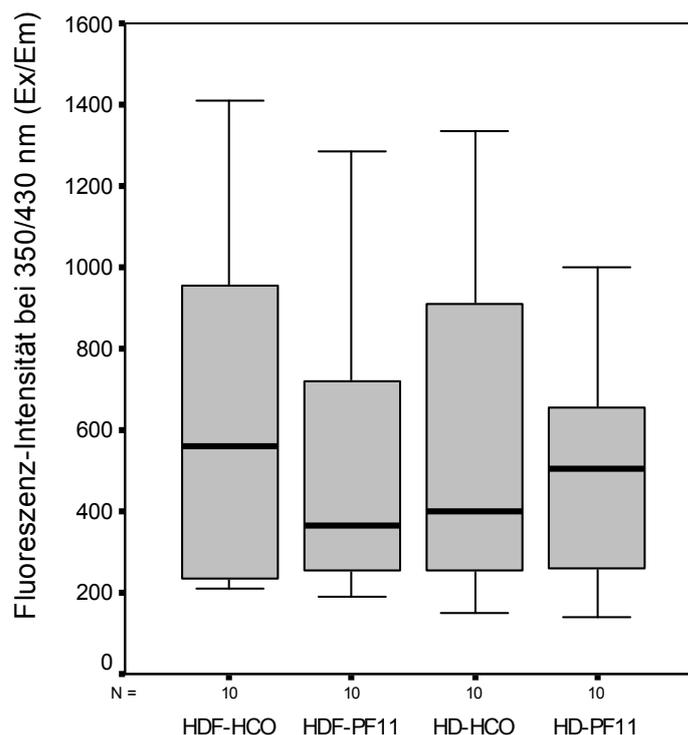


Abbildung 23: AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) im Dialysat

Die höchste Änderung der AGE-Fluoreszenzintensität im Plasma nach der Behandlung wurde mit 1,3 unter HDF-HCO erreicht, gefolgt von HD-HCO mit 1,25. Dieses Ergebnis lässt sich durch eine Reduktion der AGE unter der Therapie erklären.

Die Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz, lediglich der p-Wert zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 liegt grenzwertig bei 0,050.

Dahingegen ist in der Varianzanalyse der Unterschied zwischen den Filtern signifikant ($p=0,02$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,06$) und die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ($p=0,83$) ist nicht signifikant.

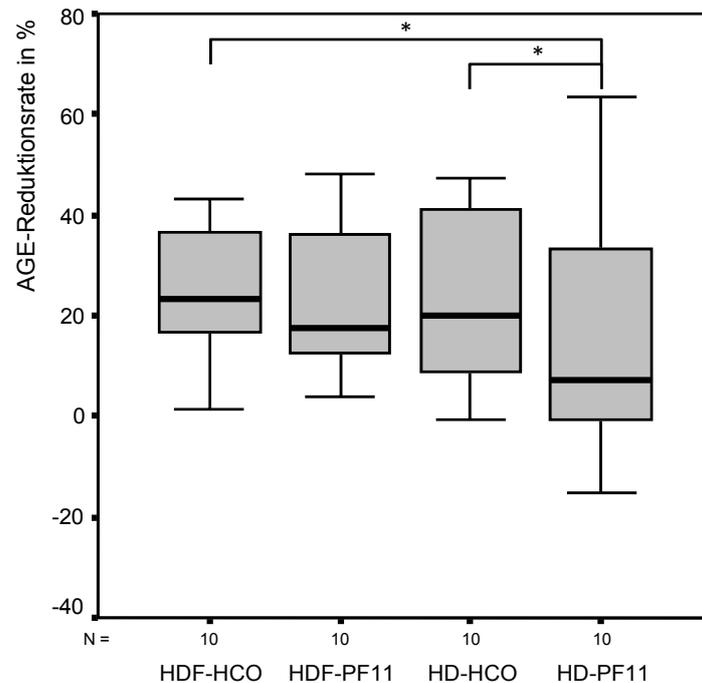


Abbildung 24: AGE-Reduktionsrate in %.
Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,033$),
HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,037$).

Die höchsten Reduktionsraten der AGE-Fluoreszenzintensität ergaben sich für den HCO-Hämofilter in Kombination mit HDF (23,29%), gefolgt von HD (19,88%). HD-PF11 weist die niedrigste Reduktion (10,21%) auf.

Dabei sind die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,033$) und zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,037$) signifikant.

In der Varianzanalyse sind die Unterschiede zwischen den Filtern ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,02$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,06$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,83$) sind nicht signifikant.

4.10. GPC Fluoreszenzintensität der AGE im Dialysat

Tabelle 21: Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Exzitation/Emission) von AGE im Dialysat ermittelt durch GPC

	RT 13,4-21,6 min	RT 24,4-28,5 min	RT 32,1-45,0 min	RT 45,1-65,0 min
HDF-HCO	32,2 (23,0-44,1)	12,4 (9,4-17,6)	80,0 (49,2-241,6)	62,8 (51,5-73,8)
HDF-PF11	18,0 (14,0-20,3)	10,0 (8,3-11,1)	98,0 (58,6-116,2)	63,0 (50,9-111,0)
HD-HCO	23,8 (19,4-33,1)	9,5 (4,7-10,3)	103,9 (57,8-303,5)	71,9 (49,5-87,9)
HD-PF11	17,2 (10,6-20,4)	8,4 (4,9-10,1)	116,2 (65,3-188,6)	73,4 (55,3-118,8)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz
Die Darstellung erfolgt anhand der Retentionszeiten.

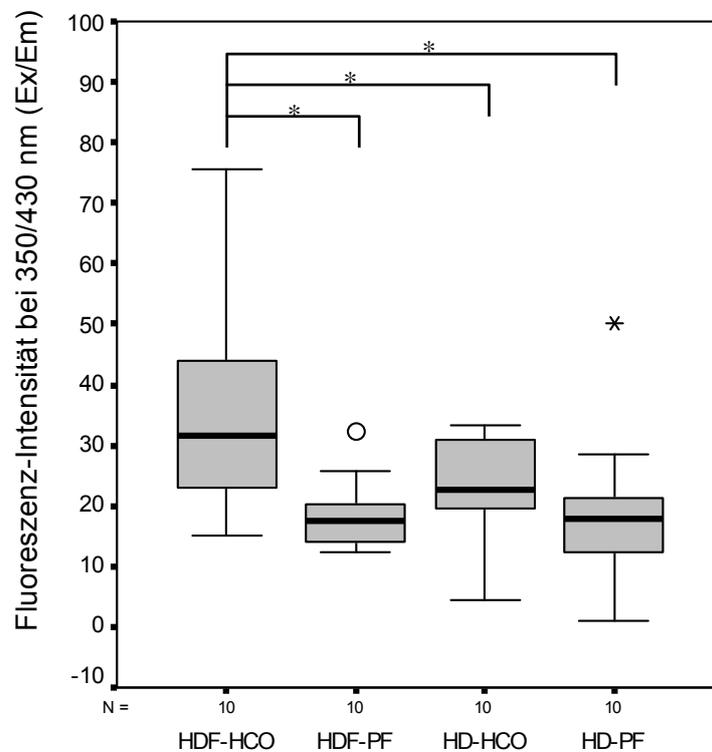


Abbildung 25: AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 13,4-21,6 min. Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,003$),
HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,047$),
HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,003$).

In der Fraktion nach einer Retentionszeit von 13,4-21,6 min sind entsprechend den für die Kalibrierung verwendeten Proteinen hochmolekulare AGE mit Molekulargewichten zwischen 50 und 150 kDa enthalten.

Nach dieser Retentionszeit wurde bei Anwendung der HDF in Kombination mit dem HCO-Filter der höchste Intensitätswert erreicht, gefolgt von HD-HCO.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 (Wilcoxon-Test, $p=0,003$), HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,047$) und zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,003$) sind statistisch signifikant. Der p-Wert für HD-HCO vs. HD-PF11 liegt grenzwertig bei 0,05. Die zwei-faktorielle-nichtparametrische Varianzanalyse ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied bei den verwendeten Filtern ($p=0,00000$). Der Unterschied bei den angewandten Methoden ist mit $p=0,21$ statistisch nicht signifikant. Auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und den Methoden ist mit $p=0,32$ statistisch nicht signifikant.

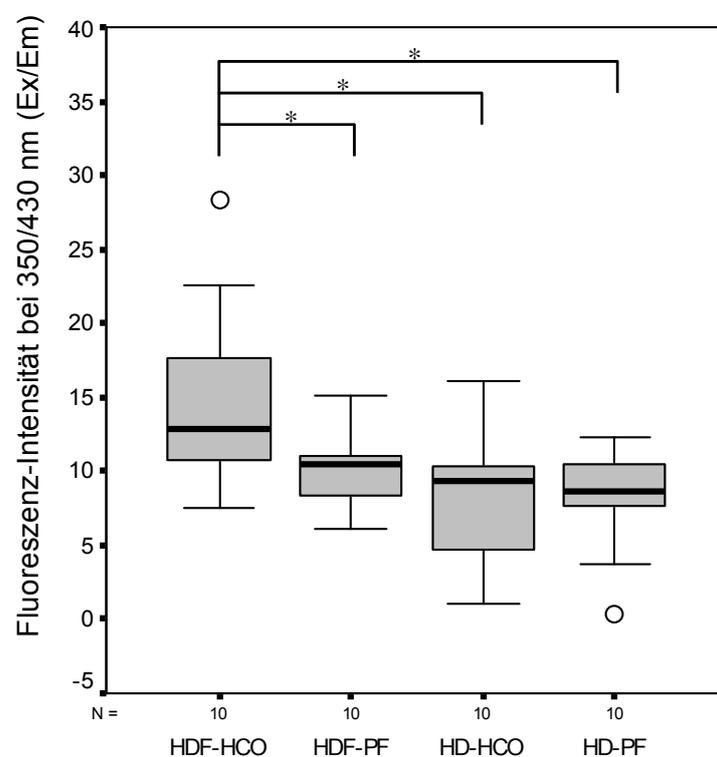


Abbildung 26: AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 24,4-28,5 min. Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,041$),
HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,022$),
HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,006$).

Nach einer Retentionszeit von 24,4-28,5 min sind im Eluat AGE mit Molekulargewichten zwischen 10 und 20 kDa enthalten.

Auch nach dieser Retentionszeit wurde unter dem HCO-Filter in Kombination mit der HDF der höchste Intensitätswert erreicht, gefolgt von HDF-PF11.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 (Wilcoxon-Test, $p=0,041$), HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,022$) und zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,006$) sind statistisch signifikant.

Die zwei-faktorielle-nichtparametrische Varianzanalyse ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied bei den verwendeten Filtern ($p=0,047$) und bei den angewandten Methoden ($p=0,013$). Die Wechselwirkung zwischen Filtern und den Methoden ist mit $p=0,50$ statistisch nicht signifikant.

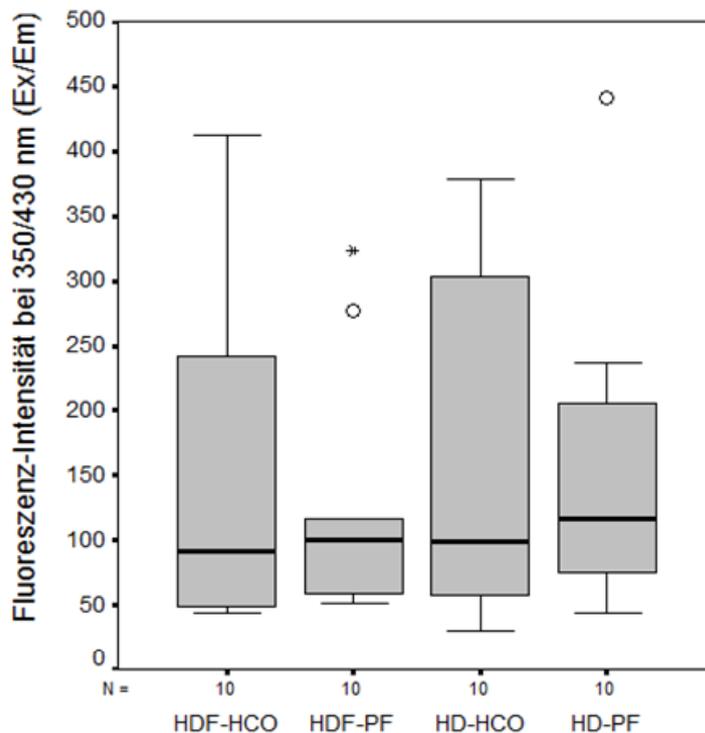


Abbildung 27: AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 32,1-45,0 min

Nach einer Retentionszeit von 32,1-45,0 min wurde der höchste Intensitätswert bei Anwendung der HD in Kombination mit dem PF11-Filter erreicht, gefolgt von HD-HCO und HDF-PF11.

Diese Unterschiede sind im Wilcoxon-Test statistisch nicht signifikant. Auch die Varianzanalyse liefert keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Diese Retentionszeit entspricht Molekulargewichten unter 2 kDa, aufgrund dieses niedrigen Molekulargewichtes waren keine Unterschiede in der AGE-Eliminationskapazität der verwendeten Hämofilter zu erwarten.

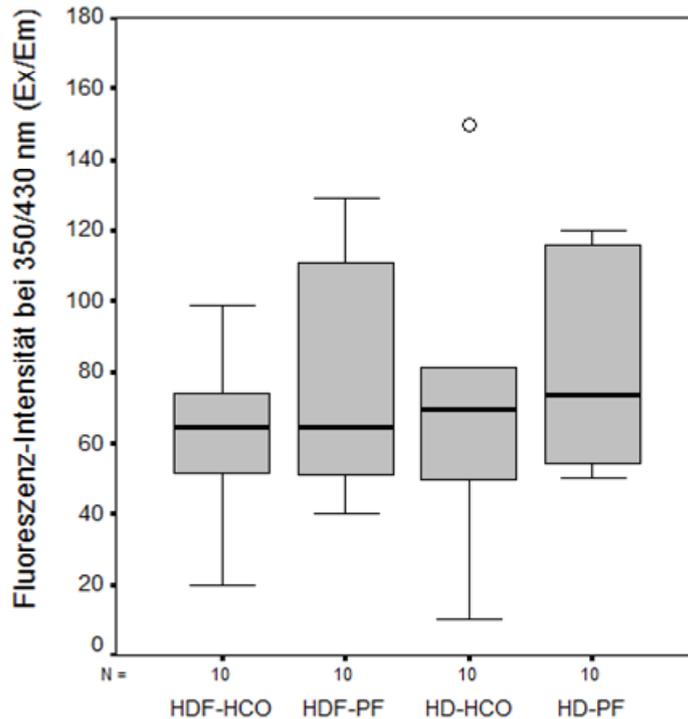


Abbildung 28: AGE-Fluoreszenzintensität bei 350/430 nm (Ex/Em) bei einer Retentionszeit von 45,1-65,0 min. Zur besseren grafischen Darstellung werden die Extremwerte nicht angezeigt.

Nach einer Retentionszeit von 45,1-65,0 min wurde der höchste Intensitätswert bei HD-PF11 erreicht, gefolgt von HD-HCO und HDF-PF11.

Diese Unterschiede sind im Wilcoxon-Test statistisch nicht signifikant.

Auch die Varianzanalyse liefert keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nach dieser Retentionszeit von 45,1-65,0 min werden noch kleinere Proteine eluiert, auch hier war ein Eliminationsunterschied nicht zu erwarten.

4.11. Albumin im Serum

Tabelle 22: Albumin im Serum

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	-0,04 (-0,15-0,17)	-7,33 (-24,45-28,63)	1,05 (1,00-1,14)	4,78 (0,00-12,14)
HDF-PF11	0,11 (-0,05-0,37)	6,28 (17,19-19,47)	0,94 (0,91-1,06)	-6,35 (-9,04-0,76)
HD-HCO	-0,04 (-0,09-0,00)	-6,59 (-15,00-0,00)	0,98 (0,90-1,06)	-2,00 (-10,62-5,93)
HD-PF11	-0,08 (-0,12--0,05)	-14,28 (-20,07--8,38)	0,95 (0,82-1,00)	-5,26 (-21,69-0,00)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Unter HDF-PF11 stellte sich eine ER von 0,11 dar. Bei den anderen Verfahren zeigten sich nur minimale Konzentrationsänderungen vor und hinter dem Dialysator.

Dabei sind die Unterschiede zwischen HDF-PF11 und HD-HCO ($p=0,022$) und zwischen HDF-PF11 und HD-PF11 ($p=0,013$) statistisch signifikant.

In der Varianzanalyse ist der Unterschied zwischen den Methoden signifikant ($p=0,04302$). Die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,68$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p=0,08$) sind nicht signifikant.

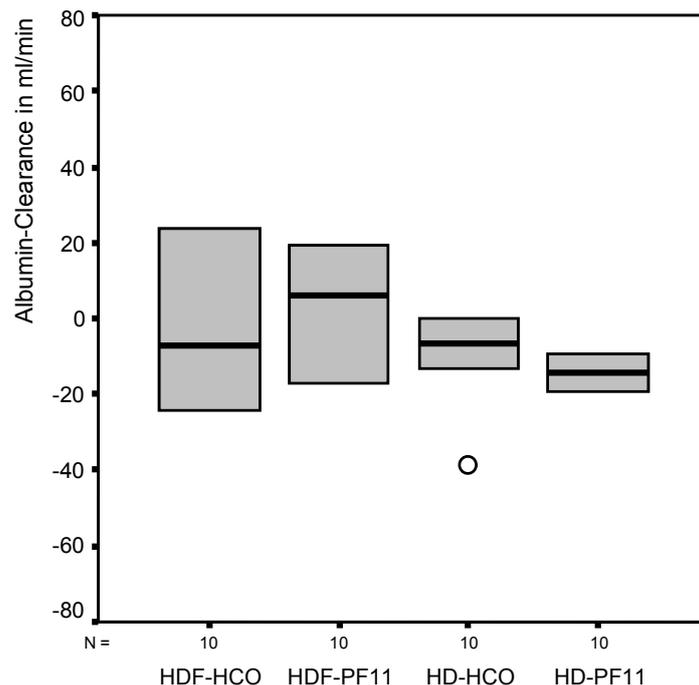


Abbildung 29: Albumin-Clearance in ml/min nach 1h

Durch den Konzentrationsanstieg von Albumin während der Passage durch die Filter ergaben sich auch für die Clearance bis auf HDF-PF11 negative Ergebnisse.

Der Wilcoxon-Test und die Varianzanalyse liefern keine signifikanten Unterschiede.

Der Vergleich zwischen Ausgangs- und Endkonzentration zeigte, dass nur bei HDF-HCO ein Konzentrationsabfall stattgefunden hat. Bei den anderen Verfahren ist Albumin angestiegen, die Pre-Post-Rate ist kleiner als 1.

Der Unterschied zwischen HDF-HCO und HD-PF11 ist statistisch signifikant ($p=0,015$), ebenso der Unterschied zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,015$).

Die Varianzanalyse weist signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Filtern ($p=0,0028$) als auch den Methoden auf ($p=0,049$). Die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,33$).

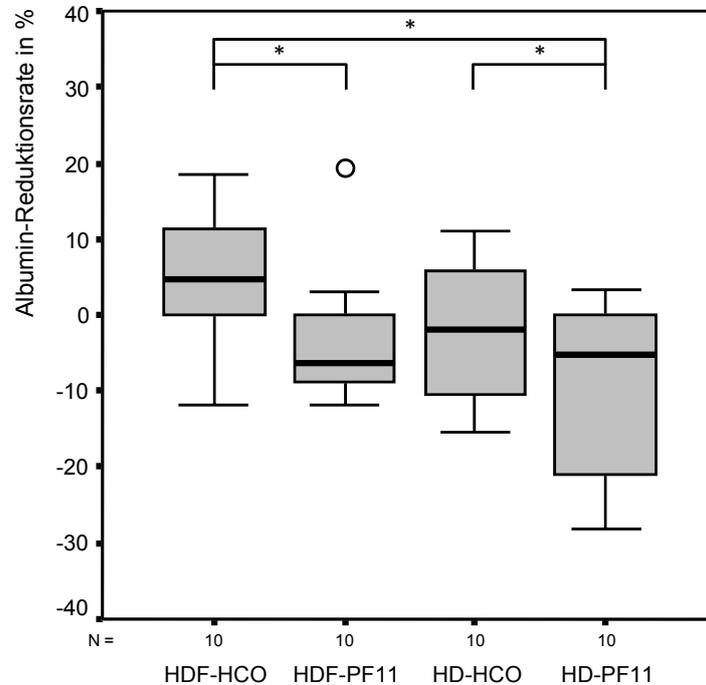


Abbildung 30: Albumin-Reduktionsrate in %.
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,028$),
 HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,015$),
 HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,015$).

Mit HDF-HCO konnte eine 4,78% betragende Reduktionsrate nachgewiesen werden. Bei den anderen Verfahren zeigte sich ein Konzentrationsanstieg bis zu 6,35% bei HDF-PF nach Beendigung der Dialyse.

Dabei sind die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HDF-PF11 ($p=0,028$), HDF-HCO und HD-PF11 ($p=0,015$) und zwischen HD-HCO und HD-PF11 ($p=0,015$) signifikant.

In der Varianzanalyse ist der Unterschied zwischen den Filtern ebenfalls signifikant ($p=0,0005$). Der Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,07$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist nicht signifikant ($p=0,15$).

4.12. Albumin im Dialysat

Tabelle 23: Albumin im Dialysat

	Konzentration im Dialysat in mg/l	Entfernte Menge in mg
HDF-HCO	208,30 (89,10-283,80)	24996,00 (10692,00-34056,00)
HDF-PF11	0,40 (0,00-4,80)	48,00 (0,00-576,00)
HD-HCO	41,35 (18,93-55,85)	4962,00 (2271,00-6702,00)
HD-PF11	0,10 (0,00-2,20)	12,00 (0,00-264,00)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

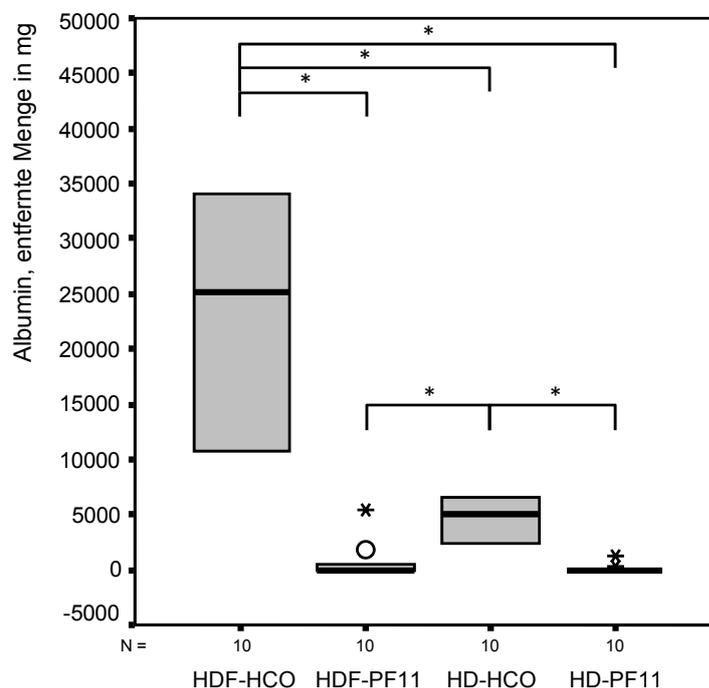


Abbildung 31: Albumin, entfernte Menge in mg.

Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:

HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,003$),

HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,005$),

HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,003$),

HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,022$),

HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

Die mit Abstand größte Menge an entferntem Albumin zeigte sich unter HDF-HCO mit etwa 25 g, gefolgt von HD-HCO mit etwa 5 g. Die Mengen, die mittels des PF11-Filters erreicht wurden, lagen jeweils nur im zweistelligen mg-Bereich.

Für die Albuminkonzentration im Dialysat und die entfernte Albuminmenge ergeben sich dieselben statistischen signifikanten Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11 ($p=0,003$), HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,005$), HDF-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,003$), HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,022$), HD-HCO vs. HD-PF11 ($p=0,005$).

Die Varianzanalyse weist signifikante Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,00000$) und Methoden ($p=0,00001$) auf. Auch die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ist mit $p=0,0012$ statistisch signifikant.

4.13. Kreatinin im Serum

Tabelle 24: Kreatinin im Serum

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,70 (0,60-0,73)	115,17 (96,74-133,51)	2,19 (1,94-2,66)	54,32 (48,31-62,39)
HDF-PF11	0,74 (0,69-0,79)	119,56 (112,05-136,03)	2,14 (1,81-2,70)	53,04 (44,68-62,71)
HD-HCO	0,70 (0,65-0,72)	122,06 (106,67-130,80)	2,03 (1,75-2,19)	50,75 (42,78-54,14)
HD-PF11	0,66 (0,60-0,74)	113,01 (99,23-136,75)	2,00 (1,81-2,58)	49,79 (44,76-61,20)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Bei der Extraktionsrate gab es zwischen den Verfahren und den Filtern keine großen Unterschiede. Der höchste Wert ergab sich mit 0,74 bei HDF-PF11.

Die Unterschiede sind sowohl im Wilcoxon-Test als auch in der Varianzanalyse nicht signifikant.

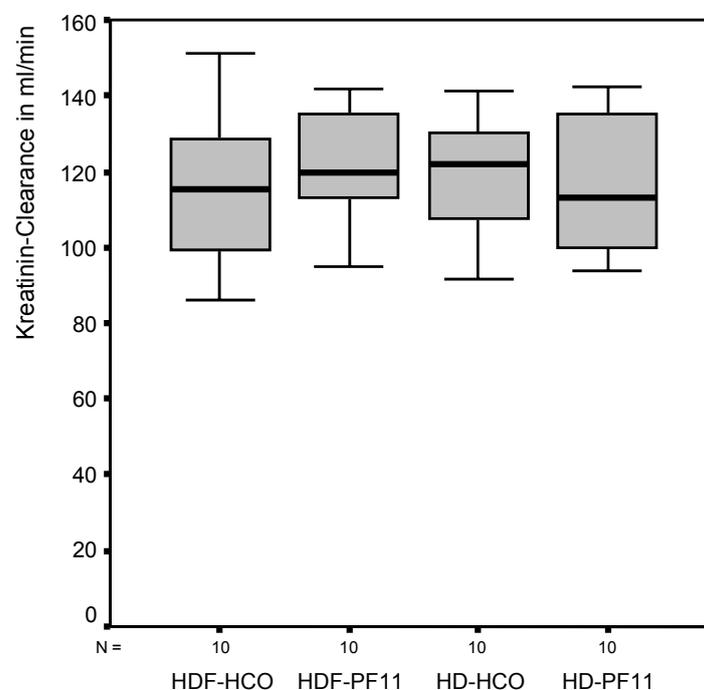


Abbildung 32: Kreatinin-Clearance im ml/min nach 1 h

Bei der Clearance waren die Unterschiede ebenfalls gering und weder im Wilcoxon-Test noch in der Varianzanalyse signifikant. Die höchste Clearance zeigte sich mit 122,06 ml/min unter HD-HCO.

Bei den PP-Werten ist zu erkennen, dass bei allen Verfahren die Endkonzentrationen im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen mindestens um die Hälfte reduziert wurden. Den höchsten Wert lieferte HDF-HCO mit 2,19, gefolgt von HDF-PF11 (2,14). Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,013$) und zwischen HDF-PF11 und HD-HCO ($p=0,013$) sind statistisch signifikant.

In der Varianzanalyse ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Methoden ($p=0,031$). Die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,51$) und die Interaktion zwischen Filtern und Methoden ($p=0,095$) sind nicht signifikant.

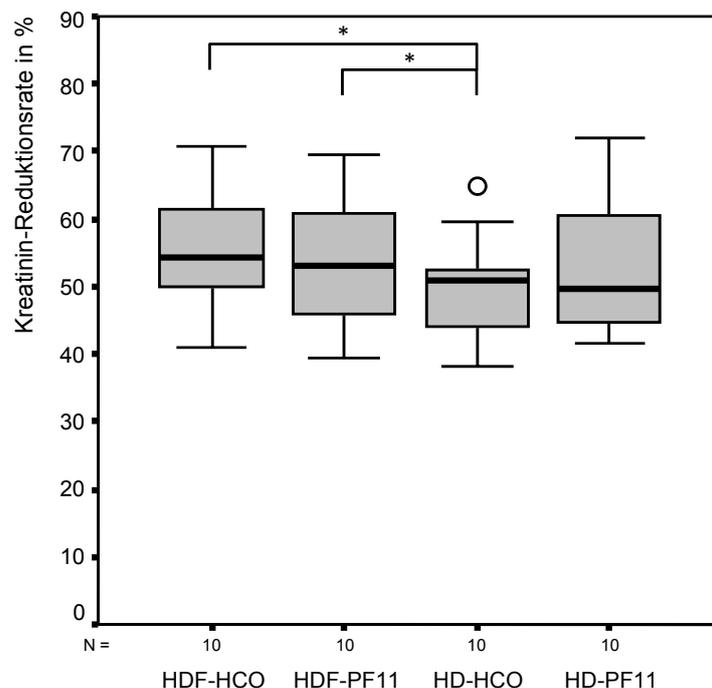


Abbildung 33: Kreatinin-Reduktionsrate in %
 Es ergaben sich folgende signifikante Unterschiede:
 HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,013$),
 HDF-PF11 vs. HD-HCO ($p=0,017$).

Ebenso ergaben sich bei der Reduktionsrate Abnahmen um mindestens 50%. Unter der HDF zeigten sich die höchsten Kreatinin-Reduktionen, mit 54,32% unter HDF-HCO und 53,04% unter HDF-PF11.

Die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,013$) und zwischen HDF-PF11 und HD-HCO ($p=0,017$) sind signifikant.

Die Varianzanalyse liefert einen signifikanten Unterschied zwischen den Methoden ($p=0,031$). Die Unterschiede zwischen den Filtern ($p=0,51$) und die Wechselwirkung zwischen Filtern und Methoden ($p= 0,095$) sind nicht signifikant.

4.14. Harnstoff im Serum

Tabelle 25: Harnstoff im Serum

	ER	Clearance in ml/min	Pre-Post-Rate	Reduktionsrate in %
HDF-HCO	0,80 (0,74-0,84)	129,91 (116,73-152,20)	2,33 (2,03-3,33)	57,06 (50,54-69,91)
HDF-PF11	0,85 (0,80-0,87)	136,94 (131,55-147,20)	2,24 (1,83-3,34)	55,28 (45,29-69,89)
HD-HCO	0,80 (0,77-0,82)	139,08 (129,13-147,72)	2,16 (1,95-3,13)	53,74 (48,65-68,00)
HD-PF11	0,81 (0,78-0,84)	142,49 (123,96-156,03)	2,26 (1,98-3,00)	55,75 (49,42-66,62)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Die Extraktionsraten für Harnstoff lagen mit etwa 0,8 bei allen Filtern und Methoden in demselben Bereich.

Der Wilcoxon-Test und die Varianzanalyse liefern erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede.

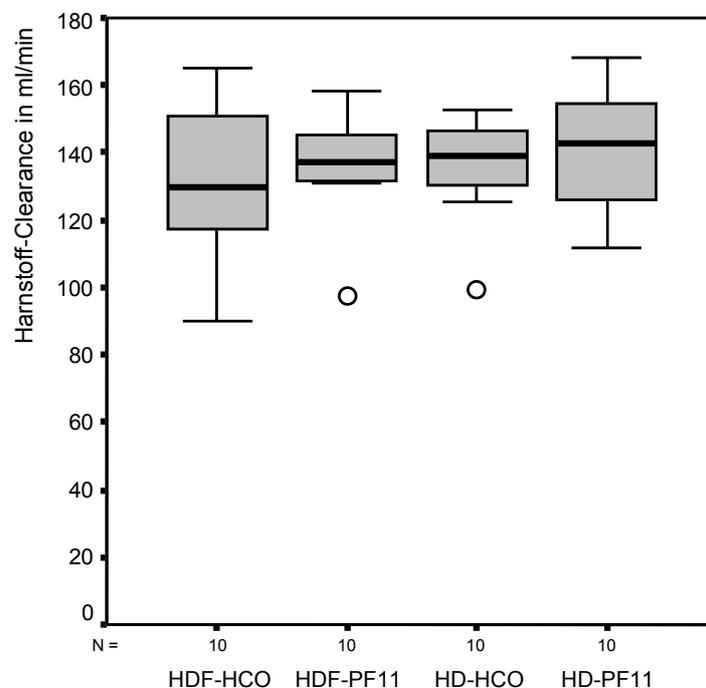


Abbildung 34: Harnstoff-Clearance in ml/min nach 1 h

Es zeigten sich Clearance-Werte zwischen 129,91 und 142,49 ml/min, der höchste Wert ergab sich bei HD-PF11.

Die Unterschiede sind im Wilcoxon-Test und in der Varianzanalyse nicht signifikant.

Sowohl unter HD als auch HDF sind die Harnstoff-Konzentrationen um mehr als die Hälfte gesunken. Unter HDF-HCO konnte mit 2,33 die höchste Konzentrationsänderung erreicht werden.

Der Unterschied zwischen HDF-HCO und HD-HCO ist signifikant ($p=0,047$). Die Varianzanalyse liefert dagegen keine signifikanten Unterschiede.

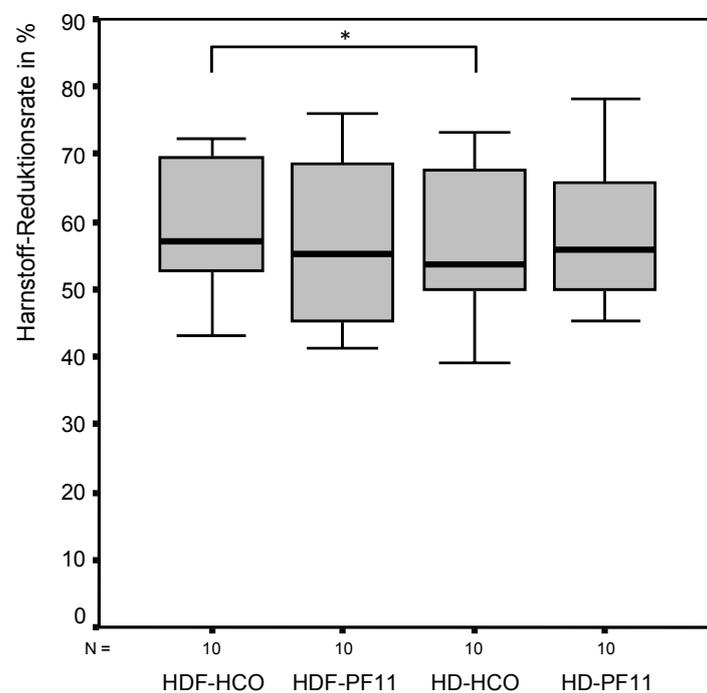


Abbildung 35: Harnstoff-Reduktionsrate in %.
Es ergab sich folgender signifikanter Unterschied:
HDF-HCO vs. HD-HCO ($p=0,047$).

Bei der prozentualen Konzentrationsänderung entstanden im Vergleich aller Verfahren nur minimale Unterschiede. Die höchste Reduktionsrate lieferte HDF-HCO mit 57,06%, die niedrigste lag bei 53,74% unter HD-HCO.

Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen HDF-HCO und HD-HCO ($p=0,047$). In der Varianzanalyse zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

4.15. IL-18, IL-1RA, IL-10

Die Plasma-Konzentrationen der jeweiligen Zytokine lagen unterhalb der Assay-Nachweisgrenzen, so dass eine Auswertung nicht erfolgen konnte.

5. Diskussion

Die Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten sind ungeachtet großer Fortschritte in der Dialysetechnologie sehr hoch. Die primäre Ursache stellen kardiovaskuläre Erkrankungen dar (13). Neben den traditionellen Risikofaktoren nehmen urämiespezifische Risikofaktoren ursächlich eine wichtige Rolle ein. Dabei kommt der Inflammation bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine entscheidende Bedeutung zu. Erhöhte CRP-Spiegel sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden und sind ein Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität (28). Der bei Dialysepatienten erhöhte IL-6-Spiegel (36) ist sogar von noch stärkerer prädiktiver Bedeutung für die Mortalität als CRP (38).

Der Einfluss der Flux-Eigenschaften von Dialysatoren auf die Mortalität wurde in verschiedenen Studien untersucht. In der prospektiv angelegten HEMO-Studie (46) war bei Patienten, die mit High-flux-HD behandelt wurden, verglichen mit Patienten, die eine Behandlung mit Low-flux HD erhalten haben, kein Überlebensvorteil zu beobachten. In Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch, dass das Auftreten der kardialen Mortalität in der High-flux-Gruppe signifikant niedriger war. Weiterhin war bei Patienten, die länger als 3,7 Jahre dialysiert wurden, die Gesamtmortalität reduziert (347). Zusätzlich wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und dem Mortalitätsrisiko demonstriert (250). In zwei anderen Studien war die Verwendung von High-flux-Membranen mit einem verbesserten Überleben assoziiert (348, 349). Die europäische MPO-Studie (*Membrane Permeability Outcome Study*) untersuchte den Einfluss der High-flux- vs. Low-flux-Membranen hinsichtlich der Mortalität bei hypoalbuminämischen und normalalbuminämischen Patienten. Bei Patienten mit Albuminspiegeln $\leq 4,0$ g/dl und bei diabetischen Patienten zeigte sich eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Verwendung von High-flux-Membranen (350).

In großen Beobachtungsstudien konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für die HDF demonstriert werden. In DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) (69) wurden die Mortalitätsraten von Patienten verglichen, die mit HDF oder HD behandelt wurden. Im Ergebnis sank unter HDF mit einem Substitutionsvolumen ≥ 15 l (*high-efficiency HDF*) im Vergleich zur Low-flux-HD die Mortalitätsrate um 35%. Patienten aus der *European Clinical database* (Euclid), die eine HDF erhielten, hatten eine um 35,3%

reduzierte Mortalitätsrate (70). In der RISCAVID-Studie (351) wurden 1,235 Mio dialysepflichtige Patienten prospektiv beobachtet. Patienten, die mit Online-HDF und HDF behandelt wurden, hatten einen signifikant erhöhten kumulativen Überlebensvorteil im Vergleich zu HD-Patienten. Die Ergebnisse dieser Studien müssen jedoch noch durch randomisierte, kontrollierte Studien bestätigt werden.

Hinsichtlich der Entfernung von Urämitoxinen stellt die Online-HDF im Postdilutionsmodus derzeit das effektivste Dialyseverfahren dar (352, 353). Trotz der Vorteile wurden in Deutschland im Jahr 2006 nur 7,3% der TNI-Patienten mit einer HDF behandelt (4).

Aufgrund der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei Dialysepatienten verdient die Weiterentwicklung und Optimierung der Nierenersatztechnik und der Dialysemembranen hinsichtlich einer möglichen Reduktion der inflammatorischen Antwort, unter anderem durch eine verbesserte Elimination inflammatorischer Substanzen, eine besondere Beachtung. Durch die Verwendung biokompatibler Membranen und ultrareinen Wassers kann die inflammatorische Reaktion gesenkt werden.

Eine Möglichkeit könnte ein neuer High-Cutoff Hämofilter mit einem erhöhten Porendurchmesser bieten. Im Rahmen einer Pilotstudie wurde diese High-Cutoff Membran anhand folgender Kriterien untersucht: Eliminationseigenschaften im Vergleich zum konventionellen Hämofilter, Unterschiede zwischen den Dialysemethoden HDF und HD sowie Wechselwirkungen zwischen den Filtern und den Dialysemethoden HDF und HD. Dabei wurde besonderer Wert auf die Frage des Albuminverlustes durch den großporigen Hämofilter gelegt.

5.1. Diskussion der Methoden

Die vorgelegte Studie weist Grenzen auf. Die Patientenzahl ist klein und limitiert die statistische Aussagekraft. Mögliche signifikante Unterschiede könnten daher nicht erfasst worden sein. Jedoch stellte jeder Patient seine eigene Kontrolle dar, dadurch, dass jeder Patient alle vier Behandlungsverfahren erhielt. Durch dieses homogene Studiendesign konnte die Variabilität vermindert werden, da die Analyse der Behandlungseffekte innerhalb jedes Patienten erfolgte.

Die Konzentrationen der Parameter wiesen vereinzelt starke Schwankungen auf, die zusätzlich zur kleinen Anzahl der Patienten die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Aufgrund der Anlage als Pilotprojekt wurde die Studie aber auf eine kleine Patientengruppe beschränkt, um eventuell auftretende Probleme, wie z.B. einen zu großen Proteinverlust oder hämodynamische Komplikationen, festzustellen.

7 der 12 Patienten wurden über einen Shaldon-Katheter dialysiert. Daher kann eine Rezirkulation aufgetreten sein, die zu einer verminderten Dialyseeffektivität geführt haben könnte. Die Rezirkulation wurde in dieser Studie aber generell nicht gemessen und würde jedoch auch nicht bei einem Patienten schwanken.

Die Ultrafiltration wurde bei jedem Patienten entsprechend dem jeweiligen Flüssigkeitsstatus festgelegt, so dass Unterschiede bei der Ultrafiltration auch zu Unterschieden bei der Mediatorelimination geführt haben könnten.

Eine generelle Fehlermöglichkeit bilden die Einfrier- und Auftauzyklen zur Bestimmung der einzelnen Parameter. Alle Proben wurden bei -20°C eingefroren und vor der Analyse mittels ELISA ausgefroren. Durch diese Auftau- und Einfrierzyklen könnten die Substanzen Interaktionen mit anderen Proteinen oder Enzymen eingegangen sein, die zu einer Veränderung der einzelnen Konzentrationen im Plasma geführt haben könnten.

Die Plasma-Konzentrationen von IL-18, IL-10 und IL-1RA lagen unterhalb der jeweiligen Assay-Nachweisgrenzen, so dass eine Auswertung der Ergebnisse nicht möglich war. Die eben beschriebenen Einfrier- und Auftauzyklen könnten dafür verantwortlich sein. Interleukin-18 und -10 könnten an Rezeptoren gebunden haben. In diesem Zusammenhang wäre auch eine Interaktion zwischen IL-1RA und IL-1 denkbar. Daneben kann die Möglichkeit des Proteinabbaus nicht ausgeschlossen werden.

Teilweise sind Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Clearance und der Reduktionsrate aufgetreten, wie z.B. bei IL-6. Hier ist unter der HCO-Membran in Kombination mit HDF – entgegen der sich aus der hohen Clearance ergebenden Erwartung – eine niedrigere Reduktionsrate aufgetreten als in Kombination mit HD. Diese Diskrepanz könnte durch die Sensitivität der ELISA-Kits begründet sein, da die

IL-6-Konzentrationen im pg-Bereich liegen. Eine kurz oberhalb der Meßgrenze des ELISAs liegende Konzentration des Parameters führt zu einem ungenauen Ergebnis.

Trotz regelmäßiger Eichung alle vier Wochen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Messergebnisse durch fehlerhaft arbeitende Blutpumpen beeinträchtigt wurden.

Die Elimination der Zytokine und die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen sind durch die kurzen Halbwertszeiten der zirkulierenden Zytokine, deren Bindung an Transportproteine oder Zielzellen und die Antagonisierung der Zytokine durch ihre Inhibitoren erschwert. Die im Vergleich zu anderen Studien aufgetretenen Konzentrationsunterschiede bei den Parametern können auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden und z.B. auf verschiedenen Assays oder analytischen Labormethoden beruhen. Wenn die Tests zu sensitiv sind, können die wahren Werte überschätzt werden. Andererseits können die wahren Werte unterschätzt werden, wenn im Verlauf der vorbereitenden oder analytischen Maßnahmen Anteile der Komponenten verloren gehen. Auch können Ergebnisse der Assays, z.B. für IL-6, durch lösliche Zytokininhibitoren beeinflusst werden.

5.2.Diskussion der Parameter

5.2.1. IL-6

In dieser Studie wurde mit dem HCO-Hämofilter in Kombination mit HDF die höchste Clearance (40 ml/min) nachgewiesen. Dabei stellten sich die Unterschiede zu HD-HCO und zu HD-PF11 als statistisch signifikant dar. Die Clearance-Werte für HDF-PF11 und HD-HCO waren mit 15,6 ml/min und 18,8 ml/min ähnlich. Die Unterschiede zwischen den Filtern und den Methoden waren statistisch signifikant.

Die höchsten Reduktionsraten imponierten bei Anwendung der HCO-Membran, mit 20,4% in Kombination mit HD und mit 13,8% in Kombination mit HDF. Unter Verwendung des PF11-Filters wurden keine Unterschiede bei den Reduktionsraten festgestellt. Die Unterschiede zwischen dem HCO- und dem PF11-Filter ergaben eine statistische Signifikanz.

Aus den gewonnenen Daten ergibt sich, dass der HCO-Hämofilter bei der Clearance und bei der Reduktionsrate von IL-6 dem PF11-Hämofilter überlegen ist. Dabei zeigt der

HCO-Hämofilter in Kombination mit der HDF bei der Clearance einen signifikanten Vorteil.

IL-6 wurde im Dialysat beider Dialysefilter nicht detektiert. Die Reduktion der IL-6-Konzentration könnte daher auf eine Adsorption an der Membran zurückgeführt werden. Große Moleküle könnten auch aufgrund der räumlichen Behinderung bei ihrer Passage durch die Poren hängen bleiben, was zu einer Konzentrationsabnahme führen würde (354). Möglicherweise spielen diese Mechanismen auch bei der Elimination des löslichen IL-6-Rezeptors, des löslichen TNF-RIs und Leptins, welche im Dialysat ebenfalls nicht nachweisbar waren, eine Rolle.

Panichi et al. (355) haben in einer Crossover-Studie mit 25 Patienten über 10 Monate die Effizienz der HFR (Doppel-Kammer-Dialysator mit zwei in Serie geschalteten Membranen mit Online-Regeneration des Ultrafiltrates) mit der Online-HDF im Postdilutionsverfahren bezüglich der Elimination von Inflammations- und Ernährungsparametern verglichen. Zu Beginn der Studie und zwischen dem Wechsel auf HFR bzw. HDF lag eine Auswaschperiode mit Low-flux HD¹.

Nach viermonatiger Behandlung mit HDF wurde eine IL-6-Reduktion von 21% (IL-6 sank von $12,1 \pm 4,2$ auf $9,6 \pm 3,7$ pg/ml) festgestellt, die jedoch nicht signifikant war. Mit der HFR wurden die IL-6-Spiegel nach vier Monaten signifikant um 32% gesenkt.

Die IL-6-Reduktion von 21% lag somit im Bereich der IL-6-Reduktionsrate von 20,4%, die durch HD-HCO erreicht wurde. Eine direkte Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Daten ist jedoch aufgrund von höheren Blut- und Dialysatflüssen sowie größeren Membranoberflächen nicht gegeben.

In einer randomisierten, prospektiven Studie verglichen Morgera et al. (356) an 24 Patienten mit sepsisinduziertem Nierenversagen den Einfluss der CVVH und CVVHD auf die Eliminationseigenschaften des HCO-Hämofilters P2SH. Es wurde eine niedrigvolumige (1 l/h) und eine hochvolumige (2,5 l/h) Therapie durchgeführt. Die durchschnittliche IL-6-Clearance lag nach 0,5 h bei 17 ml/min (8-45 ml/min), nach 4h bei 20 ml/min (8-43 ml/min) und nach 24 h bei 16 ml/min (9-39 ml/min). Es wurde

¹ Für die HDF wurden eine 1,7m² große High-flux Polyamidmembran und eine 1,8-2,0 m² große Polysulfonmembran verwendet. Der Blutfluss lag bei 330 ± 20 ml mit einem Dialysatfluss von 570 ± 85 ml/min und einer Behandlungszeit von 240 ± 15 min.

gezeigt, dass bei kontinuierlichen Verfahren die Konvektion der Diffusion diskret überlegen war, der Unterschied hatte jedoch keine statistische Signifikanz. In der vorliegenden Studie konnte im Gegensatz dazu jedoch nachgewiesen werden, dass mit P2SH die Konvektion im Rahmen der HDF gegenüber der HD signifikant höhere Clearance-Werte erbringt. Die Erhöhung des Ultrafiltrationsvolumens oder des Dialysatflusses in der Studie von Morgera et al. führte zu einer signifikanten Erhöhung der IL-6-Clearance, bis auf maximal 51 ml/min bei der CVVH.

Tabelle 26: Klinische Studien zur IL-6-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11
Studie	13,80 (-1,47-26,46)	-3,65 (-18,22-20,30)	20,44 (-10,69-43,89)	0,25 (-10,29-16,69)
Haase et al.	/	/	30,3 (8,3-53,4)	- 1,1 (- 32,8-14,3)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

Tabelle 27: Klinische Studien zur IL-6-Clearance in ml/min

	HDF-HCO	HDF-PF11	HD-HCO	HD-PF11
Studie	40,06 (20,70-60,78)	15,56 (-21,59-26,89)	18,75 (-9,21-36,16)	-3,82 (-11,48-7,36)
Haase et al.	/	/	14,1 (5,0-26,9)	6,6 (0-34,8)

Häufigkeitstabelle, Angaben als Median und Interquartildistanz

In einer doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie (siehe Tabellen 26 und 27) mit dem HCO-Filter P2SH untersuchten Haase et al. (357) an 10 septischen Patienten mit akutem Nierenversagen den Einfluss dieses Hämofilters auf die Zytokinelimination im Rahmen der intermittierenden HD verglichen mit dem High-flux Filter PF 11S². Die IL-6-Spiegel sanken unter dem HCO-Filter um 30,3%, wohingegen mit dem PF11-Filter keine Veränderung festgestellt wurde. Damit lag die Reduktionsrate bei HD-HCO in der hier vorgelegten Studie um 48,2% deutlich niedriger. Die IL-6-Clearance war bei Haase et al. mit 14,1 ml/min unter dem HCO-Filter signifikant höher als unter dem PF11-Filter (6,6 ml/min). Die Clearance-Werte der vorgelegten Studie lagen für den HCO-Filter um 9,4% höher, es ergaben sich im Vergleich zum PF11-Filter jedoch keine signifikanten Unterschiede.

² Der Blutfluss betrug 200 ml/min, der Dialysatfluss 300 ml/min bei einer Behandlungszeit von vier Stunden.

Der HCO-Hämofilter P2SH bietet in der Zusammenschau der hier vorgelegten Ergebnisse mit den Ergebnissen aus anderen Studien somit gute Clearancekapazitäten für IL-6, insbesondere in der Anwendung mit HDF, und reduziert IL-6 signifikant besser als der PF11-Hämofilter. Die durch den HCO-Filter bedingte erhöhte Elimination von IL-6 könnte die Mikroinflammation reduzieren und einen Überlebensvorteil für Dialysepatienten darstellen. Dies muss aber in langfristig angelegten Studien noch untersucht werden.

5.2.2. Löslicher IL-6-Rezeptor

In dieser Studie zeigte sich zunächst, dass unter HD in Kombination sowohl mit dem HCO- als auch mit dem PF11-Hämofilter sIL-6R nicht filtrierte wurde – es ergaben sich negative Clearance-Werte. Die Clearance-Werte unter HDF mit dem HCO-Filter lagen mit 6,5 ml/min niedrig und unter HDF mit dem PF11-Filter mit ca. 32 ml/min vergleichsweise sehr hoch. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und der deshalb notwendigen Verwendung des Medians anstelle des Mittelwertes ist die statistische Aussagekraft begrenzt. Die Clearance unter HDF-PF11 ist wahrscheinlich als zu hoch einzustufen.

Die höchsten Reduktionsraten konnten unter dem HCO-Hämofilter festgestellt werden. Sie lagen in Kombination mit HD bei 11,8% und mit HDF bei 5,98%. Unter HDF-PF11 stieg die Konzentration zum Ende der Behandlung an, unter HD-PF11 zeigte sich eine Reduktion um 5,71%. Die Unterschiede zwischen HDF-PF11 und HD-HCO sowie die Differenz zwischen den Filtern erwiesen sich als signifikant.

Zur Reduktion von sIL-6R durch Nierenersatztherapieverfahren wurde bisher nur eine Studie von Frieling et al. (358) veröffentlicht. Angaben zu Blut- und Dialysatfluss sowie Größe der Membranoberflächen wurden nicht gemacht. Die HD mit Low-flux Polysulfon- oder Hämophanmembranen führte zu keinen signifikanten Veränderungen der sIL-6R-Konzentrationen.

Zusammenfassend sind die Eliminationseigenschaften auf sIL-6R durch den HCO-Hämofilter für die Diffusion als auch für die kombinierte Diffusion und Konvektion als marginal einzustufen. Ursache dafür könnte sowohl die Molekülgröße von sIL-6R an sich sein als auch die aufgrund der Komplexbildung von sIL-6R mit IL-6 nochmals erhöhte Molekülgröße, die eine Elimination erschweren. Der Einsatz des HCO-Filters

bringt damit im Vergleich zum PF11-Filter keine entscheidenden Vorteile bei der Elimination von sIL-6R und kann deshalb nicht wesentlich dazu beitragen, die oben beschriebene mögliche Wirkungsverstärkung von IL-6 durch sIL-6R zu vermindern. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Rolle von sIL-6R bei TNI-Patienten zu untersuchen und die Eliminationseigenschaften der HCO-Membran auf eine breitere statistische Basis zu stellen.

5.2.3. Löslicher TNF-Rezeptor I

In der vorgelegten Studie wurden die höchsten Clearance-Werte unter HDF erreicht, mit 18,67 ml/min bei dem HCO-Filter und 15,38 ml/min bei dem PF11-Filter. In Kombination mit HD wurde sTNF-RI nicht filtrierte, es zeigten sich negative Clearance-Werte. Die Unterschiede zwischen HDF-HCO vs. HD-HCO und HDF-HCO vs. HD-PF11 waren signifikant. Bei der Varianzanalyse erwiesen sich die Unterschiede zwischen den Methoden als signifikant.

Die weitaus höchsten Reduktionsraten zeigten sich bei dem HCO-Filter, mit 68,02% bei HDF und 29,36% bei HD. Dieser Unterschied als auch die Unterschiede zum PF11-Filter sind signifikant. Unter dem PF11-Filter konnte sTNF-RI nicht eliminiert werden. Die Unterschiede zwischen den Methoden und den Filtern sind als signifikant einzustufen.

Die Eliminationseigenschaften des HCO-Filters bezüglich des sTNF-RI sind sehr gut. In Kombination mit der Konvektion konnte die Reduktionsrate sogar noch verdoppelt werden.

Frieling et al. (358) stellten bei HD-Patienten, die mit Low-flux Polysulfan- oder Hämophanmembranen behandelt wurden, keine signifikanten Veränderungen der sTNF-RI-Konzentrationen nach der HD fest.

Odamaki et al. (151) prüften die Eliminationscharakteristiken unter Low-flux HD (modifizierte regenerierte Zellulosemembran), Middle-flux HD (Zellulosetriazetatmembran) und High-flux HD (PS-Membran)³. Nur durch die PS-Membran unter High-flux HD wurden die löslichen TNF-Rezeptoren signifikant reduziert.

³ Jeweils 12, 15 und 13 Patienten wurden eingeschlossen. Der Blutfluss lag bei 170-200 ml/min, der Dialysatfluss bei 500 ml/min und die Behandlungszeit bei 4-5h.

Der sTNFR p55 (sTNF-RI) fiel von etwa 27 ng/ml auf etwa 19 ng/ml, was einer Reduktionsrate von 29,6% entspricht. Nahezu die gleiche Reduktionsrate wurde auch unter dem HCO-Filter in Kombination mit der HD erreicht (29,4%), wohingegen unter dem PF11-Filter sTNF-RI nicht eliminiert wurde. Diese Unterschiede zwischen beiden Studien können durch die verschiedenen Membrancharakteristika erklärt werden, zudem weisen die Studien unterschiedliche Designs auf, die eine direkte Vergleichbarkeit nicht ermöglichen.

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der Inflammation besteht in der gezielten immunmodulatorischen Therapie, wie sie schon bei anderen inflammatorischen Erkrankungen eingesetzt wird. TNF-Rezeptorblocker und TNF-Antikörper werden erfolgreich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und chronisch entzündlicher Darmerkrankung angewendet (359). Anti-TNF-Therapien bei Patienten mit Sepsis zeigen in individuellen Studien nur einen kleinen, nicht signifikanten Benefit. Metaanalysen aller randomisierten klinischen Studien wiesen eine leichte Verbesserung der Überlebensrate auf (360).

5.2.4. Faktor D

Die höchsten Reduktionsraten imponierten bei der HCO-Membran mit 55,47% bei HDF und 43,01% bei High-flux HD, dieser Unterschied und die Unterschiede zum PF11-Filter waren statistisch signifikant. Bei der PF11-Membran konnte eine Reduktionsrate von 10,56% bei HDF und 3,7% bei HD erreicht werden, diese Tendenz war nicht signifikant. Die im Dialysat gefundene Menge war am höchsten bei der HCO-Membran mit 20,64 mg bei HDF und einem signifikanten Unterschied zur HD mit 14,28 mg. Die entfernte Menge an Faktor D war bei Anwendung der PF11-Membran signifikant niedriger. Die Unterschiede zwischen den Membranen und den Methoden erwiesen sich bei den Reduktionsdaten als auch bei der entfernten Menge im Dialysat als signifikant. Zusammenfassend zeigt sich bei der Elimination von Faktor D eine deutliche Überlegenheit der HCO-Membran, die am prominentesten in Kombination mit der Hämodiafiltration ist.

Tabelle 28: Klinische Studien zur Faktor-D-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	55,47 (48,73-61,97)	10,56 (-5,29-27,09)	43,01 (33,55-48,42)	3,70 (-3,40-7,81)
Ward et al.^c	/	33 ± 6	/	-2 ± 8
Ouseph et al.^d	/	/	/	21 ± 3 / 31 ± 4

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede zwischen allen Verfahren außer Online-HDF mit PF11 vs. HD-PF11

^c Signifikanter Unterschied zwischen Online-HDF und High-flux HD

^d Vergleich zwischen zwei High-flux Membranen (PS und PAES), signifikanter Unterschied

Tabelle 29: Klinische Studien zu Faktor D im Dialysat in mg

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	20,64 (14,04-27,48)	4,20 (3,48-10,80)	14,28 (10,08-20,28)	1,68 (1,56-5,88)
Ouseph et al.^c	/	/	/	1,8 ± 0,4 / 9,0 ± 1,9

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede zwischen allen Verfahren außer Online-HDF mit PF11 vs. HD-PF11

^c Signifikanter Unterschied zwischen Membranen

In einer Langzeitstudie verglichen Ward et al. (361) High-flux HD mit Online-HDF im Postdilutionsverfahren unter Verwendung von Polyamidmembranen (1,4 und 1,7 m²)⁴. High-flux HDF war mit einer signifikant höheren Reduktionsrate (33 ± 6% vs. -2 ± 8%) assoziiert. Mit der HCO-Membran in der vorliegenden Studie konnten sogar noch höhere Reduktionsraten erzielt werden, die in Kombination mit HDF um 68,1% und mit HD um 30,3% höher lagen (siehe Tabelle 28). Nach einem Jahr konnten in der Studie von Ward et al. signifikant niedrigere Faktor-D-Spiegel aufgezeigt werden – bei HDF um 21% und bei HD um 13% niedrigere Spiegel. Die Autoren der Studie empfehlen jedoch beim Interpretieren dieser Ergebnisse Vorsicht walten zu lassen, weil möglicherweise verbleibendes Heparin mit dem Assay für Komplementfaktor D in der nach der Behandlung entnommenen Probe durch Bindung von Heparin an Faktor D interferiert (362).

Ouseph et al. (354) verglichen im Rahmen der Hämodialyse High-flux Membranen aus Polysulfon (PS, 1,6 m²) und Polyarylethersulfon (PAES, 1,7 m²) mit unterschiedlicher

⁴ Der Blutfluss betrug durchschnittlich 274 ml/min bei HDF und 281 ml/min bei High-flux HD, der Dialysatfluss 500 ml/min. Das Substitutionsvolumen lag zwischen 65 und 85 ml/min.

chemischer Komposition, Morphologie und Geometrie hinsichtlich ihrer Effizienz, kleine und große Urämietoxine zu eliminieren⁵. Für die PAES-Membran wurden signifikant höhere Reduktionsraten für Faktor D beschrieben als für die PS-Membran (31% vs. 21%). Es wurde dargestellt, dass sich High-flux Membranen, die aus scheinbar gleichen Polymeren bestehen, signifikant in ihrer Kapazität unterscheiden können, verschiedene Urämietoxine zu entfernen. Dieses zeigt sich auch mit Blick auf die vorliegenden Daten (siehe Tabelle 28). Hier lag die Reduktionsrate für die High-flux Membran in Kombination mit der HD nur bei 3,7%, ebenso war die Reduktionsrate dieser Membran in Kombination mit der HDF mit 10,6% deutlich niedriger als die Reduktionsraten, die in der Studie von Ouseph et al. erreicht wurden. Die größeren Reduktionsraten können auf höhere Flussraten und größere Membranoberflächen in der Studie von Ouseph et al. zurückgeführt werden – eine direkte Vergleichbarkeit ist nicht möglich. Durch die HCO-Membran konnten im Vergleich dazu höhere Reduktionsraten erreicht werden (55,47% in Kombination mit HDF und 43,01% mit HD).

In der Studie von Ouseph et al. wurden auch die Mengen an Komplementfaktor D im Dialysat gemessen, diese betragen $1,8 \pm 0,4$ für die PS-Membran und $9,0 \pm 1,9$ mg für die PAES-Membran und unterschieden sich signifikant. Erwartungsgemäß war die HCO-Membran den von Ouseph et al. untersuchten Membranen auch in diesem Bereich überlegen, wobei in Kombination mit der HDF signifikant höhere Mengen von Faktor D im Dialysat ermittelt wurden als in Kombination mit der HD (20,64 mg vs. 14,28 mg) (siehe Tabelle 29).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass durch die Anwendung des HCO-Filters im Vergleich zu einem High-flux Filter Faktor D signifikant besser entfernt werden kann. Die kombinierte Anwendung von Diffusion und Konvektion erbrachte im Gegensatz zur HD nochmals signifikant höhere Reduktionsraten. Die Resultate indizieren, dass die HCO-Membran in Kombination mit der HDF eine Möglichkeit bietet, Faktor D zu entfernen und dadurch die Komplementreaktion zu limitieren.

⁵ Die Behandlungszeit lag zwischen 210 und 229 min, der Blutfluss bei 375 bis 389 ml/min und der Dialysatfluss bei 800 ml/min.

5.2.5. Leptin

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob der neu entwickelte großporige HCO-Filter in Kombination mit HD bzw. HDF gegenüber einem konventionellen High-flux Hämofilter bei der Elimination von Urämietoxinen überlegen ist. Bezüglich Leptin hat sich diese Hypothese bestätigt. Durch die HCO-Membran konnten die Ausgangskonzentrationen signifikant um 36,99% in Kombination mit HDF und um 30,8% in Kombination mit HD reduziert werden, bei der konventionellen Membran lagen diese Werte bei 15,64 und 18,86%. Die großporige Membran erreichte auch die signifikant höchste Clearance, sowohl bei Anwendung der HDF (49,71 ml/min) als auch der HD (41,6 ml/min). Diese Unterschiede der Filter erwiesen sich auch in der Varianzanalyse als signifikant.

Tabelle 30: Klinische Studien zur Leptin-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	36,99 (18,87-47,78)	15,64 (-13,05-27,20)	30,80 (21,76-33,04)	18,86 (3,73-24,22)
Widjaja et al.	/	24 ± 17	/	/
Van Tellingen et al.^c	/	/	/	63,1 ± 5,7 68,7 ± 8,2 52,7 ± 6,4
Mandolfo et al.	/	39,8	/	/
Ouseph et al.^d	/	/	/	26 ± 4 / 23 ± 11

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11, HDF-PF11 vs. HD-HCO

^c Vergleich zwischen drei Membranen (High-flux PS, Super-flux PS, Super-flux aus Cellulosetriacetat)

^d Vergleich zwischen zwei High-flux Membranen (PS und PAES)

Tabelle 31: Klinische Studien zur Leptin-Clearance in ml/min

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	49,71 (29,04-106,17)	30,73 (-36,27-47,19)	41,60 (21,61-84,01)	2,13 (-4,01-22,43)
Mandolfo et al.	/	56,2	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11, HDF-HCO vs. HD-PF11, HD-HCO vs. HD-PF11

In einer Studie von Widjaja et al. (180) (siehe Tabelle 30) wurde gezeigt, dass nicht proteingebundenes Leptin um 24 ± 17% durch HDF mit einem High-flux Polyamid-Hämofilter reduziert werden kann, wohingegen nach Anwendung von HD mit einem

Low-flux Polysulfon-Hämofilter keine Veränderungen auftraten⁶. Eine gleichzeitige Messung des proteingebundenen Leptins ergab, dass im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nur das freie Leptin bei Patienten mit TNI erhöht war, und dass die Spiegel von proteingebundenem Leptin durch HDF nicht reduziert werden können. Die Leptin-Reduktionsrate bei Widjaja et al. liegt somit um 53,5% höher als unter HDF-PF11 in der vorgelegten Studie, was unter anderem auf unterschiedliche Hämofilter und längere Dialysezeiten zurückgeführt werden kann. Unter HDF-HCO konnte jedoch eine um 54,1% höhere Reduktionsrate im Vergleich zur High-flux Membran bei Widjaja et al. erreicht werden.

Van Tellingen et al. (363) (siehe Tabelle 30) untersuchten an 10 TNI-Patienten in einer prospektiven, randomisierten Studie die Einwirkung von vier Hämofiltern (Low-flux, High-flux und Super-flux aus Polysulfon, Super-flux aus Cellulosetriacetat) auf die Leptinkonzentrationen nach einer HD-Sitzung und abschließend nach 12 Wochen⁷. Die Eliminationsraten waren sehr hoch, die Leptinspiegel wurden durch High-flux um ca. 63%, durch Super-flux PS um ca. 69% und durch Super-flux aus Cellulosetriacetat um ca. 53% jeweils signifikant gesenkt. Die Low-flux Membran hatte keinen Einfluss. Nach 12 Wochen waren die Leptinkonzentrationen mit der Super-flux PS im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen signifikant niedriger. Die Reduktionsraten lagen somit noch höher als die Reduktionsraten, die mit dem HCO-Filter erreicht wurden. Auch hier sind die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Membrankonfigurationen nicht miteinander vergleichbar.

Sowohl van Tellingen als auch Widjaja korrigierten die Leptinkonzentration nach durchgeführter Dialyse entsprechend den Hämatokritveränderungen, die unter der Dialyse stattfanden, um so den Einfluss der Hämokonzentration durch Ultrafiltration zu vermindern. In der hier vorgelegten Studie wurde mit den Rohdaten gearbeitet, so dass Unterschiede in den Eliminationswerten dahingehend berücksichtigt werden müssen.

⁶ Der Blutfluss lag bei 236 ± 26 ml/min, der Dialysatfluss bei 500 ml/min, die Dialysezeit war mit 289 ± 26 min höher als in der hier vorgelegten Studie.

⁷ Der Blutfluss lag zwischen 200 und 250 ml/min, der Dialysatfluss bei 500 ml/min. Die Leptinkonzentrationen wurden nach drei Stunden gemessen.

Jedoch ist der Einfluß der Hämokonzentration auf die Konzentrationen einzelner Parameter als eher gering einzustufen (364).

Vergleichbare Ergebnisse konnten auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet werden, die nach Anwendung von High-flux Membranen mit HD oder HDF eine Reduktion der Leptinspiegel um 23-37% erreichten (365, 366).

Mandolfo et al. (367) erreichten bei Verwendung einer High-flux Membran in Kombination mit HDF eine Leptinreduktion von 39,8%, die Leptin-Clearance nach 60 Minuten lag bei 56,2 ml/min (siehe Tabellen 30 und 31). Damit lagen diese Werte im Bereich von HCO-HDF.

In der schon im Abschnitt zu Faktor D vorgestellten Studie von Ouseph et al. (354) lagen die Leptin-Reduktionsraten für beide High-flux Membranen bei $26 \pm 4\%$ und $23 \pm 11\%$ ohne signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 30). Im Vergleich dazu war die Reduktionsrate bei HD-PF11 mit 18,86% niedriger. Mit der HCO-Membran konnten dagegen höhere Reduktionsraten erreicht werden (36,99% in Kombination mit HDF und 30,8% mit HD).

Bezüglich der Elimination des Urämietoxins Leptin konnte in dieser Studie demonstriert werden, dass der HCO-Filter in Kombination mit HDF effektiv erhöhte Leptinspiegel senkt. Mit welchen klinischen Konsequenzen – Verbesserung des Ernährungszustandes, Verminderung des kardiovaskulären Risikos und der Inflammation – eine längerfristige Erniedrigung der erhöhten Leptin-Konzentrationen verbunden ist, muss Gegenstand weiterer Forschung sein.

5.2.6. CCL5

In dieser Studie wurde erstmalig unter HDF und HD in Kombination mit dem HCO- und dem PF11-Filter ein Konzentrationsanstieg von CCL5 nachgewiesen. Dieser war mit 195,94% unter HDF-HCO am deutlichsten. Im Vergleich dazu erhöhten sich die Konzentrationen bei HDF-PF11 um 99,17%, bei HD-HCO um 87,73% und bei HD-PF11 um 82,74%. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz, auch die Wechselwirkungen zwischen den Methoden und den Filtern waren nicht signifikant.

Bis dato existiert nur eine weitere Arbeit, in welcher die pre- und post-HD-Konzentrationen von CCL5 gemessen wurden. 27 dialysepflichtige Patienten mit oder ohne KHK erhielten in der Studie eine vierstündige HD mit einer modifizierten Zellulosemembran. Verglichen mit einer Kontrollgruppe waren die CCL5-Spiegel bei den TNI-Patienten niedriger. Die CCL5-Spiegel bei den KHK-Patienten waren höher als bei den Patienten ohne KHK. Die Konzentrationen lagen nach HD bei beiden Patientengruppen um 33,6% niedriger. Zudem konnten die Autoren einen möglichen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und CC-Chemokin-Spiegeln bei HD-Patienten darstellen (368).

Die hier vorgestellten Ergebnisse, die einen Konzentrationsanstieg unter beiden Filtern und mit beiden Methoden nachweisen, stehen dazu im Widerspruch. Mit dem niedrigen Molekulargewicht von 7,8 kDa ist es unwahrscheinlich, dass CCL5 nicht durch die biokompatiblen Polyamidmembranen filtriert wird. Eher könnten die erhöhten Konzentrationen eine selektive Hochregulation widerspiegeln, die auf einer Induktion der Inflammation unter der Dialyse basieren. In diesem Zusammenhang könnte die Biokompatibilität (siehe auch Kapitel 1.4.7.) ein wesentlicher Faktor sein. Der Begriff Biokompatibilität beschreibt biologische Reaktionen, die durch den Kontakt des Blutes mit der Dialysemembran stattfinden. Nach Kontakt mit der Membran kommt es zur Aktivierung von Plasmaproteinen, Leukozyten, Thrombozyten, der Gerinnungskaskade und des Komplementsystems. Synthetische Membranen gelten als biokompatibler als Zellulosemembranen, da intradialytisch die Komplementaktivierung geringer ist (167, 168) und es zu einer geringeren Leukopenie kommt (369). Synthetische Membranen und Membranen aus modifizierter Zellulose können das relative Mortalitätsrisiko um etwa 20% reduzieren (370).

Der Konzentrationsanstieg von CCL5 suggeriert, dass von der Nierenersatztherapie aktivierte Zellen CCL5 ausschütten. Durch das Nierenersatzverfahren werden Leukozyten und Thrombozyten aktiviert, die CCL5 sezernieren können. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden ebenfalls erhöhte CCL5-Spiegel festgestellt, was durch die akute Abgabe von CCL5 aus aktivierten Thrombozyten, welche bei Patienten mit instabiler APS und akutem Myokardinfarkt auftreten, erklärt werden kann (229). Da das Chemokin von aktivierten Thrombozyten schnell sezerniert wird, ist die Messung zirkulierender CCL5-Konzentrationen jedoch schwierig, zumal der gemessene CCL5-

Spiegel nicht mit den lokalen Konzentrationen am geschädigten Endothel, z.B. in arteriosklerotischen Läsionen, korreliert (371). Von welchen unter dem Nierenersatzverfahren aktivierten Zellen CCL5 exprimiert wird, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

Eine weitere Erklärung könnte die Hämokonzentration bieten, die unter der Dialyse auftritt. Die nach der Behandlung ermittelten Konzentrationen von CCL5 wurden nicht entsprechend der Hämokonzentration korrigiert. Es scheint aber unwahrscheinlich, dass ein Konzentrationsanstieg um 83-196% allein auf die Hämokonzentration zurückzuführen ist, zumal ein derartiger Konzentrationsanstieg bei den anderen Parametern nicht aufgetreten ist.

Weitere Studien sollten folgen, um die hier vorgelegten Daten zu bestätigen und die Rolle von CCL5 im Rahmen der Nierenersatztherapie näher zu analysieren. Sollten die hier gefundenen Ergebnisse bestätigt werden, müssten die mit dem Konzentrationsanstieg von CCL5 verbundenen Auswirkungen bei der Wahl des Filters berücksichtigt werden.

5.2.7.β₂-Mikroglobulin

In der vorliegenden Studie wurde nachgewiesen, dass der HCO-Filter kombiniert mit HDF und HD die signifikant größten β₂M-Reduktionsraten mit 61,34% und 54,26% erreicht. Entsprechend waren auch die im Dialysat gemessenen β₂M-Mengen unter HDF-HCO mit 158,4 mg signifikant am höchsten. Unter HD-PF11 waren noch 93,6 mg messbar. Die Unterschiede zwischen den Methoden und den Filtern waren signifikant.

Damit konnte gezeigt werden, dass die Elimination mit dem großporigen Filter gegenüber dem konventionellen High-flux Filter unabhängig von der Dialysemethode besser ist.

Tabelle 32: Klinische Studien zur β_2 -Mikroglobulin-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	61,34 (46,57-65,73)	46,83 (41,67-52,87)	54,26 (44,39-62,10)	25,23 (22,16-32,96)
Lornoy et al.^c	/	72,7	/	49,7
Samtleben et al.^d	/	71 ± 1 bzw. 77 ± 1	/	/
Krieter et al.^e	/	78 ± 5 bzw. 78 ± 6	/	68 ± 6
Meert et al.^f	/	75	/	59

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11, HDF-HCO vs. HD-PF11, HDF-PF11 vs. HD-PF11, HD-HCO vs. HD-PF11

^c Signifikanter Unterschied zwischen HDF und HD

^d Signifikanter Unterschied zwischen Membranen

^e Signifikanter Unterschied zwischen HDF und HD

^f Auswahl von zwei Membranen mit signifikantem Unterschied

Tabelle 33: Klinische Studien zu β_2 -Mikroglobulin im Dialysat in mg

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	158,40 (89,70-232,50)	121,80 (58,50-165,30)	114,00 (88,20-172,50)	93,60 (40,20-120,00)
Lornoy et al.^c	/	292	/	201
Samtleben et al.^d	/	230 ± 14 / 186 ± 13 / 147 ± 13	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HDF-PF11, HDF-HCO vs. HD-PF11, HD-HCO vs. HD-PF11

^c Signifikanter Unterschied zwischen HDF und HD

^d Signifikanter Unterschied zwischen Membranen

In einer prospektiven Studie mit acht Patienten (372) (siehe Tabellen 32 und 33) konnte durch High-flux HD mit einem Polysulfonfilter eine β_2 M-Reduktionsrate von 49,7% erreicht werden⁸. Die Reduktionsrate lag damit um etwa das Doppelte höher als mit HD-PF11 und um 9,2% niedriger als mit HD-HCO. Die Anwendung von Online-HDF im Postdilutionsverfahren mit zunehmendem Substitutionsvolumen resultierte bei Lornoy et al. in höheren Reduktionsraten. Die Reduktionsrate lag bei einem Substitutionsvolumen von 100 ml/min bei 72,7% und war damit höher als die in der hier vorgelegten Studie erreichten Reduktionsraten mit HDF-PF11 und HDF-HCO. Eine Erhöhung des Substitutionsvolumens auf 120 ml/min, des Blutflusses auf 350 ml/min und des

⁸ Die Membran hatte eine effektive Membranoberfläche von 1,8 m². Der Blutfluss lag bei 300 ml/min und der Dialysatfluss bei 600 ml/min.

Dialysatflusses von 600 auf 800 ml/min erbrachten eine signifikante Steigerung der Clearance, jedoch keine weitere Steigerung der Reduktionsrate. Dabei betrug die im Dialysat gemessene β_2 M-Menge 292 mg pro Behandlung und war damit fast doppelt so hoch wie mit HDF-HCO. Beim Vergleich der beiden Studien hinsichtlich der β_2 M-Eliminationsraten müssen auch hier die unterschiedlichen Membrankonfigurationen und Studiendesigns in Betracht gezogen werden.

Samtleben et al. (373) untersuchten in einer prospektiven und randomisierten Crossover-Studie mit 10 Patienten unter Online-HDF im Postdilutionsverfahren die Eliminationskapazitäten von drei verschiedenen High-flux Membranen mit jeweils deutlich größeren Membranoberflächen im Vergleich zur vorliegenden Studie⁹. Die β_2 M-Spiegel nach Dialyse wurden entsprechend der Hämokonzentration korrigiert. Die Reduktionsraten betrugen $71 \pm 1\%$ bei der Polyamidmembran und $77 \pm 1\%$ bei den anderen Membranen (siehe Tabelle 32). Im Vergleich dazu waren die in der vorgelegten Studie erreichten β_2 M-Reduktionsraten bei HDF-HCO um 15,7-25,5% niedriger. Die β_2 M-Mengen im Dialysat lagen in der Studie von Samtleben et al. bei 230 ± 14 , 186 ± 13 und 147 ± 13 mg und unterschieden sich jeweils signifikant (siehe Tabelle 33). Die β_2 M-Menge im Dialysat lag bei HDF-HCO höher als bei der Polyamidmembran, jedoch niedriger im Vergleich zu den anderen von Samtleben et al. untersuchten Membranen.

Krieter et al. (374) (siehe Tabelle 32) prüften in einer prospektiven Crossover-Studie mit 8 Patienten die Eliminationskapazitäten von zwei auf Polyethersulfon basierenden, sich nur in der Albuminpermeabilität unterscheidenden, High-flux Membranen mittels HD und Online-HDF im Postdilutionsverfahren¹⁰. Für die beiden Membranen lagen die β_2 M-Reduktionsraten bei $68 \pm 6\%$ bei HD und bei 78 ± 5 bzw. $78 \pm 6\%$ bei HDF, dieser Unterschied zwischen den Verfahren war signifikant. Im Vergleich dazu waren die β_2 M-Reduktionsraten mit der HCO-Membran um 25,3% bei der HD und um 27,2% bei der

⁹ Die drei Membranen bestanden aus Polyethersulfon (EMO 1,8 m²), Polysulfon (EMO mit 1,8 m²) und Polyamid (EMO mit 1,7 m²). Der Blutfluss lag bei 250 ml/min, das Substitutionsvolumen zwischen 14,6-14,9 l bei einer Behandlungsdauer von 240 min.

¹⁰ Die Behandlungszeit betrug 229 ± 22 min, der Blutfluss 378 ± 33 ml/min und der Dialysatfluss 500 ml/min. Die Substitutionsrate bei HDF lag bei 94 ± 9 ml/min.

HDF niedriger. Diese niedrigeren Werte können auf die unterschiedlichen Behandlungsparameter, wie einen höheren Blutfluss und die mit $1,9\text{ m}^2$ deutlich größeren Membranoberflächen der von Krieter et al. verwendeten Membranen, zurückgeführt werden.

Meert et al. (375) verglichen in einer prospektiven Crossover-Studie mit 14 Patienten die Eliminationskapazitäten von zwei verschiedenen, auf Polyethersulfon basierenden High-flux Membranen im Rahmen der HD und Online-HDF im Postdilutionsverfahren¹¹. Für die beiden Membranen lagen die $\beta_2\text{M}$ -Reduktionsraten zwischen 59% bei HD und 75% bei HDF. Damit sind die Reduktionsraten im Vergleich zu den vorgelegten Daten höher. Hier lag die Reduktionsrate für die HD-HCO um 8,7% niedriger als bei der High-flux HD in der Studie von Meert et al. Die Kombination der HCO-Membran mit HDF ergab eine um 22,3% niedrigere Reduktionsrate im Vergleich zu High-flux HDF (siehe Tabelle 32). Die von Meert et al. nachgewiesenen höheren Eliminationsraten könnten durch die mit $1,7\text{ m}^2$ größeren Membranoberflächen und höheren Flussraten (vgl. Fussnote 11) erklärt werden. Die Porendurchmesser der Membranen lagen mit 7,5 und 7,8nm zwischen der Porengröße der hier verwendeten Membranen (5 bzw. 10nm). Aufgrund dieser unterschiedlichen Behandlungsparameter ist ein Vergleich der Studien schwierig.

In einer Studie von Ward et al. (376) lagen bei Online-HDF im Postdilutionsverfahren¹² die $\beta_2\text{M}$ -Reduktionsraten bei $68 \pm 2\%$. Nach 90 min stieg die $\beta_2\text{M}$ -Konzentration wieder um $32 \pm 3\%$ an. Dieses kann durch einen Wiederanstieg („rebound“-Mechanismus) erklärt werden, der durch den Ausgleich (Äquilibrium) der $\beta_2\text{M}$ -Konzentrationen zwischen den Kompartimenten Plasmawasser und Interstitium entsteht. Dabei kann durch die intradialytische Konzentrationsänderung die eigentliche $\beta_2\text{M}$ -Elimination überschätzt werden (376, 377). Dass die $\beta_2\text{M}$ -Elimination durch den „rebound“-Mechanismus limitiert wird, zeigt sich auch in anderen Studien, in denen nach Langzeit-

¹¹ Die Behandlungszeit lag bei etwa 250 min, der Blutfluss bei 300 ml/min und der Dialysatfluss unter HD bei 500 ml/min und unter HDF bei 800 ml/min.

¹² Der Blutfluss betrug 280 ml/min, der Dialysatfluss 500 ml/min, die Behandlungszeit 4h und das Substitutionsvolumen 18l. Es wurde eine Polyamidmembran mit einer Membranoberfläche von $1,7\text{ m}^2$ verwendet.

Online-HDF die β_2 M-Konzentrationen bei etwa 20 mg/l blieben und damit nicht deutlich unter die Werte fielen, die mit High-flux-HD erreicht wurden, wenn die Dialyseparameter (Blutfluss und Membranoberflächen) vergleichbar waren (361, 378–381).

Raj et al. (382) beobachteten bei 13 Patienten, die über neun Monate acht Stunden mit High-flux HD 6 Nächte pro Woche behandelt wurden, eine Reduktion der β_2 M-Konzentrationen auf 14 mg/l. Eine längere Behandlungsdauer und häufigere Behandlungen könnten damit eine Möglichkeit bieten, die β_2 M-Konzentrationen weiter abzusenkten.

Die beste Maßnahme zur Prävention der $A\beta_2$ M-Amyloidose stellt die Nierentransplantation dar. Auch durch die Verwendung von mikrobiologisch hochreinem Dialysat und synthetischen High-flux Membranen konnte bisher eine gute Prävention erreicht werden, mit der Folge, dass die $A\beta_2$ M-Amyloidose in zunehmendem Maße seltener auftritt. Zur β_2 M-Elimination wurden auch Adsorbersäulen verwendet, die aber aufgrund der unspezifischen Proteinadsorption mit unbekanntem Langzeiteffekten und zusätzlichen Kosten bisher nicht verbreitet eingesetzt wurden (383).

Zusammenfassend können die im Vergleich zu den hier vorgelegten Studiendaten höheren Reduktionsraten der oben diskutierten Studien durch verschiedene Parameter erklärt werden. In-vitro-Studien zeigten, dass etwa 50% der β_2 M-Elimination bei High-flux Polysulfonmembranen auf Adsorption zurückzuführen sind (384), wohingegen Polyamidmembranen nur eine geringe Adsorption erreichen (385). Des Weiteren hatten die verwendeten Membranen größere effektive Membranoberflächen, die somit eine größere Austauschfläche bieten. In vielen Studiendesigns wurden zusätzlich höhere Blut- und Dialysatflüsse und Substitutionsvolumina angesetzt. Außerdem können unterschiedlich hohe Konzentrationen auf verschiedenen Test-Kits oder Labormethoden beruhen.

Die neue HCO-Membran bietet sowohl in Anwendung mit HDF als auch mit HD aufgrund der höheren β_2 M-Reduktionsraten eine gute Alternative zu konventionellen Membranen. Langzeitstudien und Studien mit höheren Patientenzahlen sind notwendig, um die hier erhobenen Daten zu bestätigen und Langzeitwirkungen der HCO-

Membranen hinsichtlich der Verzögerung der A β ₂M-Amyloidose-Inzidenz zu untersuchen.

5.2.8. AGE

Durch den HCO-Hämofilter wurden im Vergleich mit dem PF11-Filter die höheren Reduktionen der AGE-Fluoreszenzintensität erreicht. In Kombination mit HDF lag die Reduktionsrate bei 23,29%, gefolgt von HD mit 19,88%. Dabei waren sowohl die Unterschiede zwischen HDF-HCO und HD-PF11 als auch zwischen HD-HCO und HD-PF11 signifikant. Auch die Unterschiede, die sich zwischen den Filtern darstellten, waren signifikant.

Die höchsten Fluoreszenzintensitäten im Dialysat zeigten sich unter HDF-HCO und HD-PF11. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren waren aber nicht signifikant, jedoch die Wechselwirkungen zwischen den Filtern und den Methoden.

Um die Eliminationscharakteristika der beiden Filter weiter zu untersuchen, wurde eine gröÙenselektive Gelpermeationschromatographie der Dialysatproben durchgeführt. In der GPC eluieren die größeren Moleküle zuerst. In der ersten Fraktion nach einer Retentionszeit von 13,4-21,6 min sind hochmolekulare AGE mit Molekulargewichten ab 50 kDa enthalten. Die anhand der gemessenen Fluoreszenzintensität gewonnenen Daten demonstrieren, dass durch den HCO-Filter diese hochmolekularen AGE besser eliminiert wurden als mit dem PF11-Filter. Durch Kombination des HCO-Filters mit der HDF wurde der signifikant höchste Intensitätswert erreicht.

Auch in der zweiten Fraktion nach einer Retentionszeit von 24,4-28,5 min, in der AGE mit einem Molekulargewicht zwischen 10 und 20 kDa enthalten sind, imponierte im Dialysat die höchste Fluoreszenzintensität unter HDF-HCO, gefolgt von HDF-PF11. Die erreichten Intensitätsunterschiede von HDF-HCO zu den anderen Behandlungen sind jeweils signifikant. Ebenfalls sind die Unterschiede zwischen den beiden Filtern und auch den Methoden signifikant.

In den weiteren Fraktionen sind kleine AGE (<2 kDa) enthalten. Die Fluoreszenzintensitäten im Dialysat zeigen keine Unterschiede auf, was darauf schließen lässt, dass diese AGE von beiden Filtern und beiden Methoden gleich gut entfernt wurden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich durch den HCO-Hämofilter hochmolekulare AGE signifikant besser eliminieren lassen als mit dem PF11-Filter.

Tabelle 34: Klinische Studien zur Reduktionsrate der AGE-Fluoreszenzintensitäten im Plasma in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	23,29 (16,60-40,41)	18,72 (12,42-36,04)	19,88 (7,04-42,20)	10,21 (-0,58-33,33)
Henle et al.	/	/	/	30
Gerdemann et al. 2000	/	/	/	~25
Gerdemann et al. 2002	/	23,3 ± 8	/	24,2 ± 6,6

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HD-PF11 und HD-HCO vs. HD-PF11

Henle et al. (80) (siehe Tabelle 34) stellten dar, dass unter High-flux HD die Spiegel fluoreszierender AGE um bis zu 30% gesenkt werden können¹³. Damit liegt diese Reduktionsrate im Vergleich zu HDF-HCO um 28,8%, zu HD-HCO um 50,9% und zu HD-PF11 um 193,8% höher. Unterschiede bei den Behandlungsparametern, welche die höheren RR-Werte bei Henle et al. erklären könnten, zeigen sich in einer erhöhten Blutflussrate bis zu 300 ml/min, einer größeren Membranoberfläche und längeren Behandlungszeit.

Bei der molekulargewichtsspezifischen Analyse der fluoreszierenden Komponenten im Plasma mittels GPC konnte der Niedrigmolekulargewichtsanteil (<2 kDa) um etwa 50% gesenkt werden. Dabei wurde dieser Niedrigmolekulargewichtsanteil nur in urämischen Patienten gefunden. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Hochmolekulargewichtsanteile, deren Fluoreszenzspitzen bei etwa 70 und 14 kDa lagen, während der Dialyse konstant blieben und auch im Plasma gesunder Kontrollpersonen gefunden wurden. Dieser Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigmolekulargewichtsanteilen könnte darauf schließen lassen, dass das Vorhandensein der Niedrigmolekulargewichtsanteile bei urämischen Patienten von großer Bedeutung für die Entwicklung AGE-bedingter Komplikationen ist (79, 259).

In der vorliegenden Studie konnte durch die Messung der GPC Fluoreszenzintensität im Dialysat gezeigt werden, dass hochmolekulare AGE durch den großporigen HCO-Filter am besten in Kombination mit HDF, aber auch mit HD entfernt werden können. Ob sich

¹³ Die HD wurde mit einer Polyamidmembran (EMO 1,4m²), einem Blutfluss von 250-300 ml/min, einem Dialysatfluss von 500 ml/min und einer Behandlungszeit von 5h mit 20 Patienten durchgeführt.

dadurch die Plasmaspiegel der hochmolekularen AGE reduzieren, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Gerdemann et al. (276) konnten in einer weiteren Studie durch High-flux HD mit synthetischen Membranen eine Reduktion der AGE-abhängigen Fluoreszenz um bis zu 25% beobachten, dabei wurde die Fluoreszenz bei 370/440 nm gemessen (siehe Tabelle 34). Diese Reduktionsrate lag im gleichen Bereich wie in der sogleich beschriebenen weiteren Studie von Gerdemann et al. aus dem Jahr 2002 und lag damit auch im Bereich von HDF-HCO aus der vorgelegten Studie. Die Analyse der Molekulargewichtsverteilung durch Gelfiltration und Fluoreszenzdetektion zeigte, dass die AGE-Elimination vorrangig auf die Reduktion von AGE-Peptiden mit einer Molekülmasse < 12 kDa zurückzuführen ist. Im Unterschied dazu konnte in der vorgelegten Studie nachgewiesen werden, dass mit dem HCO-Filter hochmolekulare AGE sehr gut entfernt werden können.

Gerdemann et al. (386) untersuchten den Einfluss verschiedener Dialyseverfahren (HD mit ultrareinem Dialysat (UDF) und Standarddialysat (SDF) sowie HDF und HF)¹⁴ auf die AGE-Spiegel bei insgesamt 71 Patienten. Es wurden High-flux Polysulfonmembranen verwendet. Durch die konvektiven Verfahren und die Verwendung ultrareinen Dialysats bei der HD konnten die anhand der Fluoreszenzintensität vor Beginn der Dialyse gemessenen AGE-Spiegel reduziert werden. Die Reduktionsraten der AGE waren jedoch bei allen Verfahren ähnlich und unterschieden sich nicht signifikant. Dieses Ergebnis wurde durch die Verwendung ultrareinen Dialysats, den dadurch verminderten oxidativen Stress, die vermehrte Entfernung von AGE-Vorläufern und der damit verbundenen reduzierten AGE-Produktion erklärt. Die Reduktionsraten lagen mit $23,3 \pm 8\%$ bei HDF und $24,2 \pm 6,6\%$ bei UDF im Bereich von HDF-HCO (siehe Tabelle 34). Dieses könnte durch die höhere Blutflussrate, durch das höhere Substitutionsvolumen und durch größere effektive

¹⁴ Bei HD lagen der Blutfluss bei 250-300 ml/min und der Dialysatfluss bei 500 ml/min bei einer Behandlungszeit von etwa 4,5h. Die Online-HDF wurde bei einem Blutfluss von 300-350 ml/min, einem Dialysatfluss von 650 ml/min, einer Behandlungszeit von 4,5h und einer Infusionsrate von etwa 100 ml/min durchgeführt.

Membranoberflächen erklärbar sein. In der vorgelegten Studie unterschieden sich im Gegensatz zur Studie von Gerdemann et al. die Reduktionsraten jedoch signifikant.

Stein et al. (387) untersuchten in einer Crossover-Studie über sechs Monate mit 20 TNI-Patienten die Eliminationskapazitäten einer Super-flux PS-Membran im Vergleich zu einer High-flux PS-Membran im Rahmen der HD auf AGE-Spiegel (proteingebundenes Pentosidin, freies Pentosidin, AGE-Peptide <30 kDa, AGE- β_2 M) mittels HPLC und ELISA¹⁵. Zuvor wurde eine Behandlung mit einer Low-flux Membran durchgeführt. Die Reduktionsraten der AGE waren unter der SF-Membran gegenüber der HF-Membran signifikant höher. Sie lagen bei dem freien Pentosidin jeweils bei 82,4 vs. 76,6%, bei den AGE-Peptiden bei 79,7 vs. 62,3% und bei AGE- β_2 M bei 64 vs. 45,4%. Nur die Serum-Spiegel des proteingebundenen Pentosidins blieben während einer Dialysebehandlung konstant. Nach sechsmonatiger Anwendung der SF-Membran wurden im Vergleich zu der LF-Membran verminderte prädialytische Serumspiegel bei proteingebundenem Pentosidin, freiem Pentosidin und bei AGE-Peptiden gemessen. Unter der HF-Membran wurden nur geringe Konzentrationsänderungen der AGE beobachtet. Zusammenfassend scheint eine Behandlung mit der hoch permeablen SF-Membran hinsichtlich der Entfernung von AGE gegenüber der LF-Membran von Vorteil zu sein, die HF-Membran brachte dagegen keine wesentlichen Vorteile.

Aufgrund der unterschiedlichen Membranen, die von Stein et al. und in der hier vorgelegten Studie verwendet wurden, und der verschiedenen Messmethoden sind die Daten nicht direkt miteinander vergleichbar. Sie zeigen jedoch, dass durch hoch permeable Membranen (SF- und HCO-Membran) höhere Eliminationswerte erreicht werden können und sich die HCO-Membran im Rahmen der Online-HDF insbesondere durch die Elimination von hochmolekularen AGE auszeichnet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass durch Filter mit einer erhöhten Permeabilität und durch Online-HDF in Kombination mit High-flux Membranen signifikant höhere AGE-Eliminationsraten erreicht werden.

¹⁵ Der Blutfluss lag bei 250 ml/min und der Dialysatfluss bei 500 ml/min bei einer Behandlungszeit von etwa 4-5,5 h.

5.2.9. Albumin

In der vorgelegten Studie ergaben sich bis auf HDF-PF11 negative Clearance-Werte nach einer Stunde. Mit HDF-HCO wurde eine Reduktionsrate von 4,78% nachgewiesen, bei den anderen Kombinationen zeigte sich ein Konzentrationsanstieg von bis zu 6,35% (bei HDF-PF11) nach Beendigung der Dialyse. Dabei waren die Unterschiede zwischen den Filtern signifikant. Der Konzentrationsanstieg von Albumin nach der Dialysebehandlung kann auf den Flüssigkeitsentzug durch die Dialyse und auf die Umverteilung von Albumin zwischen den Kompartimenten zurückgeführt werden.

Die Verwendung des HCO-Filters ging mit einem erheblichen Albuminverlust einher (25 g unter HDF und 5 g unter HD). Unter dem PF11-Filter lag der Albuminverlust mit HDF bei 48 mg und mit HD bei 12 mg. In der Varianzanalyse waren die Unterschiede zwischen den Filtern, den Methoden und die Interaktion zwischen den Filtern und den Methoden signifikant. Der Albuminverlust führte nur unter HDF-HCO zu einer signifikanten Albuminreduktion um 4,8%, allerdings ohne eine hämodynamische Instabilität bei den Patienten zu verursachen.

Durch diese signifikante Albuminelimination besteht unter dem HCO-Filter in Kombination mit HDF ein erhebliches Risiko. Da Albumin 60% des Gesamteiweißgehaltes im Blut präsentiert, könnte ein größerer Albuminverlust durch eine Verkleinerung des effektiven arteriellen Blutvolumens zu einer Kreislaufdysregulation mit konsekutivem Blutdruckabfall führen. Mit der gesteigerten Elimination von Albumin ist auch ein erhöhter Verlust von Gerinnungsfaktoren verbunden, wodurch hämostaseologische Probleme auftreten könnten. Der Verlust von Albumin könnte außerdem zur Hypalbuminämie und Malnutrition bei TNI-Patienten beitragen.

Morgera et al. (356) verglichen in einer randomisierten, prospektiven Studie an 24 Patienten mit sepsisinduziertem Nierenversagen den Einfluss der CVVH und CVVHD auf die Eliminationseigenschaften septischer Mediatoren und auf den Proteinverlust unter Einsatz des HCO-Hämofilters P2SH. Es wurde eine niedrigvolumige (1 l/h) und eine hochvolumige (2,5 l/h) Therapie durchgeführt. Der Albuminverlust war jeweils in der initialen Phase der Nierenersatztherapie am höchsten und nahm im Verlauf ab. Nach 24h lag der Albuminverlust unter der 1 l/h-CVVH bei 100 mg/h und unter der 2,5 l/h-CVVH bei 300 mg/h. Bei der 1 l/h-CVVHD lag der Albuminverlust nach 24 h bei 40

mg/h und unter 2,5 l/h-CVVHD bei 80 mg/h. Die Albumin-Clearance war nach 0,5h bei der hochvolumigen CVVH mit 1,7 ml/min am höchsten und reduzierte sich nach 24 h auf 0,21 ml/h. Die 2,5 l/h-Hämofiltration war mit einem signifikant höheren Albuminverlust assoziiert als die Hämodialyse. Der im Verlauf abnehmende Albuminverlust wurde durch eine dynamische Reduktion des Cutoff-Punkts des Hämofilters erklärt. Es zeigte sich bezüglich des Albuminverlustes ein deutlicher Vorteil für die Diffusion.

Tabelle 35: Klinische Studien zum Albuminverlust in g

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	25 (10,7-34,1)	0,048 (0,00-0,58)	5 (2,27-6,70)	0,012 (0,00-0,26)
Haase et al.^c	/	/	7,7 (4,8-19,6)	<1,0
Hutchison et al. (2008)^d	9,2	/	6	/
Samtleben et al.^e	/	5,7 ± 0,4 / 3,5 ± 0,4 / 1,0 ± 0,4	/	/
De Smet et al.	/	/	/	3,4 ± 1,3

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HD-PF11 und HD-HCO vs. HD-PF11

^c Bei High-flux HD Verwendung des PF11-Filters, signifikanter Unterschied zwischen Verfahren

^d Signifikanter Unterschied zwischen Methoden

^e Signifikante Unterschiede zwischen den drei Membranen

Haase et al. (357) untersuchten in der bereits bei IL-6 vorgestellten Crossover-Studie an 10 septischen Patienten mit akutem Nierenversagen den Einfluss der intermittierenden HD mit dem HCO-Filter P2SH auf die Zytokin- und Albuminelimination im Vergleich mit dem High-flux-Filter (PF 11S). Der Einsatz des HCO-Filters im Rahmen der HD führte mit 7,7 g zu einem etwas höheren Albuminverlust als in der vorgelegten Studie (siehe Tabelle 35). Unter dem PF11-Filter lag dagegen der Albuminverlust auch bei weniger als 1,0 g ($p < 0,01$). Damit zeigten sich hinsichtlich der Diffusion ähnliche Werte für den Albuminverlust wie in der hier vorgestellten Studie.

Bei fünf Patienten mit multiplen Myelom und akutem Nierenversagen aufgrund einer Cast-Nephropathie wurden freie Leichtketten bei verlängerten Dialysezeiten (bis zu 12 Stunden) und teilweise in Serie geschalteten HCO-Filtern (P2SH) begleitend zu einer Chemotherapie eliminiert (siehe auch Kapitel 5.6.). Dieses führte jedoch auch zu

signifikanten Albuminverlusten zwischen 20 und 40 g pro Dialysebehandlung und machte reguläre Albuminsubstitutionen notwendig (388).

In einer weiteren Studie untersuchten Hutchison et al. (389) den HCO-Filter P2SH bei der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom hinsichtlich der Elimination von freien Leichtketten¹⁶. Bei fünf Patienten wurde der dabei entstandene Albuminverlust gemessen; dieser war zu Beginn der Dialyse am größten und nahm im Verlauf ab. Bei Anwendung der HDF stieg der Albuminverlust signifikant an und vervierfachte sich fast bei Serienschaltung der Filter. Bei HDF-HCO betrug der Albuminverlust 2,3 g/h. Selbst wenn man nicht berücksichtigt, dass der Albuminverlust im Verlauf der Dialyse abnimmt, lag der von Hutchison ermittelte, auf eine vierstündige HDF hochgerechnete Albuminverlust bei lediglich 9,2 g (siehe Tabelle 35). In der vorgelegten Studie wurde jedoch ein um das 2,5fache höherer Wert gemessen. Diese Differenz könnte auf einer unterschiedlichen Verarbeitung der HCO-Membran beruhen, da im Gegensatz zu Hutchison et al. in der hier vorgelegten Studie ein Prototyp der HCO-Membran verwendet wurde. Vom Hersteller vorgenommene Veränderungen bei der Membranverarbeitung könnten demzufolge Veränderungen der Eliminationseigenschaften nach sich ziehen.

Aufgrund der Ergebnisse von Hutchison et al. konnten in Abhängigkeit vom Albuminverlust pro Stunde, Methode und Dialysedauer Empfehlungen zur Albuminsubstitution gegeben werden. Diese lagen bei achtstündiger HD bei 12 g, bei HDF bei 18 g und bei Serienschaltung der Filter im Rahmen der HD bei 45 g. In Folgestudien erhielten daher 84-100% der mit HD-HCO nach einem intensiven Therapieschema (8h) behandelten Patienten Albuminsubstitutionen (390, 391).

In der schon bei β_2 -Mikroglobulin diskutierten Studie von Samtleben et al. (373) wurde auch die Elimination von Albumin im Rahmen der Online-HDF im Postdilutionsmodus unter Verwendung von drei High-flux Membranen (Polyamid mit 1,7 m², Polysulfon mit 1,8 m² und Polyethersulfon mit 1,8 m²) untersucht. Die Albuminverluste lagen bei einer Behandlungszeit von 4 h zwischen 1,0 und 5,7 g (siehe Tabelle 35). Der höchste Wert entspricht damit in etwa dem in der vorliegenden Studie für HD-HCO ermittelten Wert (5

¹⁶ Der Blutfluss lag bei 250 ml/min und der Dialysatfluss bei 500 ml/min bei einer Behandlungszeit von 2-12 h.

g). Insgesamt war der Albuminverlust in der Studie von Samtleben et al. deutlich höher als unter HDF-PF11 in der hier vorgestellten Studie, was durch die höheren Membranoberflächen der verwendeten Filter erklärbar wäre. Unabhängig von den verwendeten Membranen stieg die Albuminkonzentration in der Studie von Samtleben et al. nach der HDF wieder an, was auf den Flüssigkeitsentzug zurückgeführt werden kann.

In einer prospektiven Crossover-Studie von De Smet et al. (392) mit 11 Patienten wurden mittels HD die Eliminationseigenschaften von zwei Zellulose-Triacetat-Membranen (LF mit Porengröße von 5 nm und SF mit 7,8 nm, Membranoberfläche jeweils 1,5 m²) miteinander verglichen¹⁷. Der Albuminverlust lag zwischen 0 bei LF und 3,4 ± 1,3 g bei SF (siehe Tabelle 35). Zusätzlich zeigte die SF-Membran mit einem größeren Porendurchmesser höhere Reduktionsraten für die meisten proteingebundenen Komponenten, insbesondere für AGE und Indoxylsulfat. Der größere Porendurchmesser der SF-Membran, die größere Membranoberfläche und die höheren Flussraten können zu einem höheren Albuminverlust im Vergleich zu dem PF11-Filter geführt haben.

Ahrenholz et al. (393) untersuchten in einer prospektiven Crossover-Studie den Albuminverlust mittels Online-HDF im Postdilutionsverfahren in Abhängigkeit von der Ultrafiltrationsrate mit 8 verschiedenen High-flux Membranen¹⁸. Die Albuminelimination betrug bei einer Ultrafiltrationsrate von 30 ml/min weniger als 2 g/4h und stieg bei einer Ultrafiltrationsrate von 90 ml/min bei den verschiedenen Membranen von 300 mg/4h auf bis zu 7 g/4h an. Diese Werte lagen somit im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie in dem Bereich zwischen HD-PF11 und HD-HCO. Der Albuminverlust führte bei Ahrenholz et al. zu keinem signifikanten Einfluss auf die Albuminspiegel.

¹⁷ Der Blutfluss lag bei 340 ml/min und der Dialysatfluss bei 500 ml/min bei einer Behandlungszeit von 4,5 h.

¹⁸ Der Blutfluss wurde bei 292 ± 21 ml/min und der Dialysatfluss bei 800 ml/min konstant gehalten. Die Ultrafiltrationsraten lagen bei 0, 30, 60 oder 90 ml/min.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der oben diskutierten Studien lassen sich dadurch erklären, dass die Höhe des Albuminverlustes von verschiedenen Parametern abhängt. Dazu gehören die Porosität der Membran, das Membranmaterial und die Membranoberfläche, die Behandlungslänge, die Ultrafiltrationsrate und der Konvektionsanteil einer Methode.

Im Vergleich mit dem CRP-Wert und der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis wurde festgestellt, dass der Serum-Albuminspiegel der wichtigste Prädiktor für Mortalität bei HD-Patienten ist (394). Die Höhe des Albuminverlustes gehört deshalb zu den wichtigsten und kritischsten Eigenschaften einer Dialysemembran.

Die Serum-Albuminkonzentration ist von Syntheserate, Abbaurrate, Verteilung zwischen den Kompartimenten, dem Ernährungszustand und von externen Verlusten abhängig (395). Durch eine Erhöhung der hepatischen Albuminsynthese und Reduktion der Abbaurrate kann ein Albuminverlust kompensiert werden. Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist die absolute Albumin-Syntheserate im Vergleich zu Kontrollen um 73% erhöht (396). Normalalbuminämische HD-Patienten, die mit Low-flux Membranen ohne Albuminverlust behandelt wurden, hatten eine um 35% erhöhte Albuminsyntheserate. Diese Erhöhung könnte eine Kompensation zur Aufrechterhaltung des intravaskulären onkotischen Druckes bei Patienten mit einem vergrößerten Plasmavolumen darstellen (397, 398). Bei einer täglich synthetisierten Albuminmenge bei einem Mann von 120-200 mg/kg Körpergewicht (8,4-14 g/70kg) und bei einer Frau von 120-150 mg/kg Körpergewicht (8,4-10,5 g/70 kg) (399) erscheint bei guter Leberfunktion und gutem Appetit der Patienten ein Albuminverlust von 25 g als vertretbar.

Die Albuminsynthese ist abhängig vom Inflammationsstatus, dem Grad der Urämie und der Dialyседosis. Eine Erhöhung der Dialyседosis, welche durch die Verwendung durchlässigerer Membranen oder die Umstellung von HD auf HDF erreicht werden kann, ermöglicht eine Erhöhung des Albuminspiegels (400-402). Der Einsatz der HD anstelle der HDF würde unter dem HCO-Filter den Albuminverlust auf etwa 5 g pro Dialysebehandlung reduzieren.

CAPD-Patienten verlieren zwischen 2,7 und 6,6 g Albumin pro Tag (403). Dieser Albuminverlust in das Dialysat kann sich durch eine Peritonitis deutlich erhöhen (404). Der Proteinverlust kann durch eine adäquate diätetische Proteinzufuhr und durch eine

gesteigerte hepatische Albuminsynthese kompensiert werden. Jedoch ist durch den bei CAPD-Patienten häufig vorkommenden mangelnden Appetit die Proteinzufuhr limitiert. Patienten mit einer hohen peritonealen Transportrate haben gegenüber Patienten mit einer niedrigen peritonealen Transportrate einen höheren peritonealen Albuminverlust und niedrigere Albuminspiegel sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität (405–407). Der peritoneale Albuminverlust mit konsekutiver Hypoalbuminämie kann im Vergleich zum nephrotischen Syndrom, mit einer Proteinurie $> 3\text{--}3,5$ g/d, ähnliche pathogenetische Effekte hervorrufen. Dazu gehören ein erhöhtes Thrombose- und Infektionsrisiko und eine Hyperlipoproteinämie. Die Hypoalbuminämie kann bei Peritonealdialysepatienten auch zu einer endothelialen Dysfunktion und zu dem Malnutrition-Inflammation-Arteriosklerose-Syndrom führen (408–411).

Eine ausreichende Proteinzufuhr und gute Leberfunktion vorausgesetzt, ist wahrscheinlich ein mäßiger Albuminverlust akzeptabel (412). Wie hoch jedoch der maximale Albuminverlust bei TNI-Patienten sein darf, muss noch bestimmt werden (403), da bis jetzt noch keine Langzeitstudien vorliegen, in denen untersucht wurde, welchen Einfluss der Albuminverlust unter großporigen Membranen auf die Albuminkonzentration hat. Aufgrund des hohen Albuminverlustes von 25 g unter der HDF sollte die HCO-Membran nur bei ausgewählten Patienten, z.B. bei hohem kardiovaskulärem Risiko, hohem Inflamationsgrad und bei Patienten mit akutem Nierenversagen bei Cast-Nephropathie (siehe Kapitel 5.6.), eingesetzt werden, bzw. ist der Einsatz der Membran im diffusiven Stofftransport vorzuziehen. Eine Anwendung der HCO-Membran in Kombination mit HDF sollte bei Patienten, die den Albuminverlust nicht ausreichend kompensieren können, und bei Patienten mit Malnutrition limitiert werden. Wird die HCO-Membran wegen ihrer Eliminationscharakteristika in Verbindung mit HDF eingesetzt, muss Albumin gegebenenfalls substituiert werden.

Die HCO-Membran zeigt gegenüber konventionellen Membranen eine Alternative auf. Prospektive, randomisierte Studien mit großen Patientenzahlen und Langzeitstudien sind jedoch notwendig, um festzustellen, ob die effektivere Entfernung von Urämietoxinen trotz des damit einhergehenden erhöhten Albuminverlustes mit einem klinischen Nutzen assoziiert ist.

5.2.10. Kreatinin

In dieser Studie lagen die Clearance-Werte nach einer Stunde zwischen 113 und 122 ml/min, wobei die geringen Unterschiede nicht signifikant waren. Die höchsten Reduktionsraten imponierten unter der Hämodiafiltration, mit 54,32% unter HDF-HCO und 53,04% unter HDF-PF11, mit jeweils signifikantem Unterschied zu HD-HCO. Auch die Unterschiede zwischen den Methoden waren in der Varianzanalyse signifikant. Diese Ergebnisse verdeutlichen einen signifikanten Vorteil der HDF gegenüber der HD.

Tabelle 36: Klinische Studien zur Kreatinin-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	54,32 (48,31-62,39)	53,04 (44,68-62,71)	50,75 (42,78-54,14)	49,79 (44,76-61,20)
Ward et al.^c	/	64 ± 1	/	60 ± 1
Lornoy et al.	/	68,12	/	61,12
De Smet et al.	/	/	/	69,5 ± 5,1 / 71,2 ± 7,3
Meert et al.	/	73,0 ± 4,9	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HD-HCO, HDF-PF11 vs. HD-HCO

^c Signifikanter Unterschied zwischen den Methoden

Tabelle 37: Klinische Studien zur Kreatinin-Clearance in ml/min

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	115,17 (96,74-133,51)	119,56 (112,05-136,03)	122,06 (106,67-130,80)	113,01 (99,23-136,75)
Lornoy et al.^c	/	229,2	/	202,6
De Smet et al.	/	/	/	136 ± 21 / 139 ± 18
Meert et al.	/	179,4 ± 48,3	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Keine signifikanten Unterschiede

^c Signifikanter Unterschied zwischen den Methoden

Ward et al. (361) verglichen in der Langzeitstudie, die schon bei Faktor D beschrieben wurde, High-flux HD mit Online-HDF im Postdilutionsverfahren unter Verwendung von Polyamidmembranen (1,4 und 1,7 m²) (siehe Tabelle 36). Die Kreatinin-Reduktionsrate war bei HDF signifikant höher als bei der High-flux HD (64 ± 1% vs. 60 ± 1%). Die Kreatinin-Konzentrationen waren nach einem Jahr bei HDF und HD signifikant niedriger, diese Reduktion war aber in beiden Gruppen ähnlich. Die Reduktionsraten

lagen durchschnittlich etwa 20% höher als in der hier vorgelegten Studie, was auf die größeren Membranoberflächen und den höheren Blutfluss zurückzuführen sein könnte.

In der auch bei β_2 M beschriebenen Studie von Lornoy et al. (372) (siehe Tabellen 36 und 37) wurden die Unterschiede zwischen HD und Online-HDF im Postdilutionsverfahren unter Verwendung eines High-flux Polysulfonfilters untersucht¹⁹. Im Vergleich zur vorliegenden Studie zeigten sich höhere Clearance-Werte. Bei HDF mit einem Substitutionsvolumen von 100 ml/min ergab sich eine Clearance von 229,2 ml/min und bei HD eine signifikant niedrigere Clearance mit 202,6 ml/min. Die Reduktionsraten lagen jeweils bei 68,1 und 61,1% und damit bis zu 25,4% höher als unter HDF-HCO in der vorgelegten Studie. Auch dieser Unterschied kann auf die größere Membranoberfläche, den höheren Blut- und Dialysatfluss und das höhere Substitutionsvolumen zurückzuführen sein.

In der bei Albumin beschriebenen Studie von De Smet et al. (392) lagen die Reduktionsraten für Kreatinin bei den beiden High-flux Membranen in Kombination mit HD zwischen 69,5 und 71,2% und damit im Vergleich zu der PF11- und der HCO-Membran um 39,6-43% und 36,9-40,3% höher (siehe Tabelle 36). Die Clearances der beiden High-flux Membranen aus der Studie von De Smet et al. lagen im Vergleich zu HD-PF11 um 20,4-23% höher und im Vergleich zu HD-HCO um 11,5-13,9% höher (siehe Tabelle 37). Der größere Porendurchmesser der Membranen, die größeren Membranoberflächen und die höheren Flussraten können zu der höheren Elimination geführt haben.

Meert et al. (375) verglichen in einer prospektiven Crossover-Studie bei 14 Patienten die Post-HDF mit Pre-HDF und Pre-HF. Polyflux 170 (1,7 m²) wurde für die HDF verwendet und Polyflux 210 (2,1 m²) für die HF²⁰. Die Kreatinin-Reduktionsrate lag unter Post-HDF um 37,6% höher als mit HDF-PF11 und um 34,4% höher als mit HDF-HCO in der vorgelegten Studie (siehe Tabelle 36). Auch die Clearance war ca. 50%

¹⁹ Die Membran hatte eine effektive Membranoberfläche von 1,8 m². Der Blutfluss lag bei 300 ml/min und der Dialysatfluss bei 600 ml/min.

²⁰ Die Behandlungszeit lag bei 248 ± 13 min, der Blutfluss bei 311 ± 17 ml/min, der Dialysatfluss unter Post-HDF bei 619 ± 4 ml/min und das Infusionsvolumen unter Post-HDF bei 20,1 ± 1,7 ml/min.

höher als mit HDF-PF11 und HDF-HCO (siehe Tabelle 37). Als Ursache für diese höheren Eliminationsraten kommen vor allem die mit 1,7 m² deutlich größere Membranoberfläche und die höheren Flussraten in Betracht.

Zusammengefasst ergeben sich hinsichtlich der Elimination von Kreatinin durch den HCO-Hämofilter keine Vorteile, was aufgrund der Größe bei kleinen wasserlöslichen Stoffen zu erwarten war. Durch die HDF lässt sich jedoch gegenüber der HD signifikant mehr Kreatinin eliminieren.

5.2.11. Harnstoff

Die Clearancewerte für Harnstoff lagen in der vorgelegten Studie zwischen 129,91 und 142,49 ml/min, die höchste Clearance wurde mit HD-PF11 erreicht. Die geringen Unterschiede waren nicht signifikant. Die Reduktionsraten ergaben Werte zwischen 53,74 und 57,06%, die höchste Reduktionsrate imponierte unter HDF-HCO mit einem signifikanten Unterschied zu HD-HCO. Die Unterschiede zwischen den Hämofiltern und den Methoden waren minimal und zeigten keine Signifikanz.

Tabelle 38: Klinische Studien zur Harnstoff-Reduktionsrate in %

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	57,06 (50,54-69,91)	55,28 (45,29-69,89)	53,74 (48,65-68,00)	55,75 (49,42-66,62)
Lonneman et al.	/	/	/	73,6 ± 2,1
Haase et al.^c	/	/	41,0 (34,9-53,6)	40,5 (34,1-50,9)
Meert et al.	/	80,3 ± 3,9	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Signifikante Unterschiede: HDF-HCO vs. HD-HCO, HDF-PF11 vs. HD-HCO

^c Bei High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

Tabelle 39: Klinische Studien zur Harnstoff-Clearance in ml/min

	HDF-HCO	High-flux Online-HDF	HD-HCO	High-flux HD
Studie^{a, b}	129,91 (116,73-152,20)	136,94 (131,55-147,20)	139,08 (129,13-147,72)	142,49 (123,96-156,03)
Meert et al.	/	243,0 ± 18,7	/	/

^a Angaben als Median und Interquartildistanz, bei Online-HDF und High-flux HD Verwendung des PF11-Filters

^b Keine signifikanten Unterschiede

Lonnemann et al. (413) erzielten in einer prospektiven Studie mit 12 TNI-Patienten²¹ unter High-flux HD (effektive Membranoberfläche 2,2m²) Harnstoff-Reduktionsraten, die mit 73,6 ± 2,1% um etwa 30% höher waren als in der vorgelegten Studie (siehe Tabelle 38). Diese höheren Reduktionsraten können am ehesten auf die größere Membranoberfläche des High-flux Hämofilters zurückgeführt werden.

In der schon im Kapitel zu IL-6 vorgestellten Arbeit von Haase et al. (357) betrug die Harnstoffreduktion unter HD-HCO 41%, ein ähnlicher Wert wurde für den PF11-Filter beschrieben (siehe Tabelle 38). Diese gegenüber der vorliegenden Studie um 31% im Vergleich zu HD-HCO und 37,7% im Vergleich zu HD-PF11 niedrigeren Reduktionsraten könnten durch den niedrigeren Blut- und Dialysatfluss in der Studie von Haase et al. erklärbar sein.

In der bereits mehrfach erwähnten Studie von Meert et al. (375) zeigten sich unter Post-HDF höhere Reduktionsraten (um 45,3% gegenüber HDF-PF11 und 40,7% gegenüber HDF-HCO) und höhere Clearancewerte (um 77,4% gegenüber HDF-PF11 und 87,1% gegenüber HDF-HCO) (siehe Tabellen 38 und 39). Durch die Verwendung einer mit 1,7 m² deutlich größeren Membran und die Anwendung höherer Flussraten im Vergleich zur vorliegenden Studie können diese höheren Werte erklärt werden.

Die Anwendung des HCO-Filters ergab keine signifikanten Vorteile bei der Eliminierung von Harnstoff, ebenfalls gibt es keine Vorteile durch die Konvektion. Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da die Clearance bei kleinen, gut diffusiblen, wasserlöslichen Komponenten, wie Kreatinin und Harnstoff, hauptsächlich von der Diffusion abhängig ist, so dass die HDF und die Verwendung großporiger Filter nur einen kleinen Vorteil bringen.

5.3.Diskussion der Mediatorelimination

Proinflammatorische Zytokine interagieren mit anderen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen und deren Inhibitoren auf verschiedenen Ebenen, um eine physiologische Balance aufrechtzuerhalten. Aufgrund der Unspezifität des Nierenersatzverfahrens können sowohl inflammatorische als auch anti-inflammatorische Mediatoren eliminiert

²¹ Der Blutfluss lag bei 250-300 ml mit einem Dialysatfluss von 500 ml/min.

werden. In diesem Sinne könnte eine signifikante Reduktion von löslichen Zytokin-Rezeptoren durch den HCO-Filter in einer verstärkten Aktivität der jeweiligen Zytokine resultieren und die Inflammation intensivieren.

Da viele Zytokine jedoch nur kurze Halbwertszeiten haben, ist fraglich, ob eine erhöhte extrakorporale Clearance, die durch den HCO-Filter erreicht wird, die endogene Clearance der Zytokine erhöht (10). Die Elimination eines Mediators ist zusätzlich abhängig von der Bindung an Transportproteine oder Zielzellen, vom Verteilungsvolumen und von der Molekülgröße, die unterhalb der Ausschlussgrenze der Membran liegen muss. Eine schlechte Elimination tritt z.B. bei einem hohen Verteilungsvolumen und bei niedrigen Transferraten zwischen den Kompartimenten auf (414). So zeigte sich in der vorliegenden Studie bei den niedermolekularen Substanzen Kreatinin und Harnstoff eine höhere Clearance bei Harnstoff. Die Ursache dafür liegt bei Harnstoff im schnelleren Konzentrationsausgleich zwischen Erythrozyten und Plasmawasser durch Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten (415). Mittelmoleküle, wie z.B. β_2 M, haben im Gegensatz zu niedermolekularen Substanzen eine niedrigere Diffusionsrate (416).

β_2 M verteilt sich in den Flüssigkeitskompartimenten Plasmawasser und Interstitium. Nach der Dialyse findet ein Wiederanstieg (Rebound) der β_2 M-Konzentration statt, der durch die β_2 M-Verteilung in den Kompartimenten erklärt werden kann und durch den Ausgleich (Äquilibrium) der β_2 M-Konzentrationen zwischen den Kompartimenten entsteht. Somit ist die Elimination von Substanzen wie β_2 M nicht nur abhängig von der extrakorporalen Clearance sondern auch von dem Transfer zwischen den Kompartimenten (376). Eine effektive Absenkung der β_2 M-Konzentration lässt sich durch eine längere Behandlungsdauer und häufigere Behandlungen erreichen (382).

Zudem muss eine hohe Eliminationsrate eines Mediators nicht zwangsläufig zu erniedrigten Konzentrationen im Intra- und Extrazellularraum und zu dessen verminderter biologischer Aktivität, welche auch von der Rezeptordichte abhängt, führen. Bei terminaler Niereninsuffizienz sind häufig die Rezeptoren der urämischen Metabolite erhöht. So ist z.B. der Rezeptor für AGE (RAGE) überexprimiert. Das bedeutet, dass trotz einer hohen Eliminationsrate noch eine hohe biologische Wirkung erzielt werden kann. Im Langzeitverlauf könnte diese hohe Rezeptordichte jedoch

aufgrund reduzierter Konzentrationen der urämischen Metabolite bzw. der inflammatorischen Mediatoren und aufgrund von Veränderungen auf Rezeptorebene abnehmen und so zu einer verminderten biologischen Wirkung führen, was aber durch weiterführende Studien noch untersucht werden muss.

Bei der Elimination der Mediatoren kann auch die Adsorption eine Rolle spielen. In-vitro-Studien zeigten, dass etwa 50% der β_2 M-Elimination bei High-flux Polysulfonmembranen auf Adsorption zurückzuführen sind (384), wohingegen Polyamidmembranen nur eine geringe Adsorption aufweisen (385, 417). In der hier vorgelegten Studie bestanden beide Membranen jedoch aus demselben Material und wiesen auch dieselben Membranoberflächen auf, sodass die adsorptiven Kapazitäten sich nicht unterschieden.

Eine immunmodulatorische Wirkung des HCO-Filters muss nicht allein auf der Elimination von inflammatorischen Mediatoren beruhen – bei Sepsis spielt auch der Einfluß auf Immunzellen eine wichtige Rolle, so dass eine unselektive Entfernung von Mediatoren die Leukozytenfunktion verbessern könnte (418-420).

Die Plasma-Konzentrationen von IL-18, IL-10 und IL-1RA lagen überwiegend unterhalb der jeweiligen Assay-Nachweisgrenzen, so dass eine Auswertung der Ergebnisse nicht möglich war. Folgende Ursachen könnten dafür verantwortlich sein: Die Messungen der Interleukine wurden an Proben vorgenommen, die bei -20°C gelagert wurden. Durch die Auftau- und Einfrierzyklen zur Bestimmung der einzelnen Substanzen könnten die Interleukine Interaktionen mit anderen Proteinen oder Enzymen eingegangen sein, die zu einer Verminderung der einzelnen Konzentrationen geführt haben. Interleukin-18 und -10 könnten an Rezeptoren gebunden haben. In diesem Zusammenhang wäre auch eine Interaktion zwischen IL-1RA und IL-1 denkbar. Daneben kann die Möglichkeit des Proteinabbaus nicht ausgeschlossen werden.

In prospektiven, randomisierten Langzeitstudien muss daher evaluiert werden, ob die Elimination von inflammatorischen Parametern durch die Verwendung des HCO-Filters einen Einfluss auf die Inflammation und biologische Aktivität von inflammatorischen Mediatoren und die erhöhte Morbidität und Mortalität von TNI-Patienten hat.

5.4.Klinische Benefits durch HCO-Therapie

Eine relevante Elimination von inflammatorischen Mediatoren durch die HCO-Membran könnte die chronische Inflammation bei TNI mildern und das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. Ob die Entfernung dieser Mediatoren die inflammatorische Antwort modifiziert, muss in Studien noch gezeigt werden.

Durch die größere Eliminationskapazität großporiger Membranen wäre es denkbar, dass die Membran bei septischen Patienten zur Reduktion von Spitzenspiegeln pro- und antiinflammatorischer Mediatoren führen und somit die inflammatorische Reaktion abgeschwächt werden könnte (356, 421, 422). Ob durch die großporige Membran der Krankheitsverlauf septischer Patienten positiv beeinflusst werden kann, wird aktuell in Studien untersucht.

β_2 -M kann durch die großporige Membran im Vergleich zur High-flux Membran signifikant besser eliminiert werden. Somit könnte durch die Anwendung der HCO-Membran im Langzeitverlauf das Auftreten der β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose reduziert werden. Durch die Anwendung der Online-HDF kann ein zusätzlicher Benefit bei der Elimination von β_2 -M erreicht werden.

Der Filter P2SH wird seit kurzem unter dem Namen HCO 1100 bei der Therapie von Patienten mit multiplen Myelom und akutem Nierenversagen aufgrund einer Cast-Nephropathie eingesetzt (siehe dazu das Kapitel „Weitere Indikationen für den HCO-Filter“).

5.5.Mögliche Nachteile der HCO-Therapie

Durch den vergrößerten Porendurchmesser der HCO-Membran kommt es bei der Therapie mit diesem Filter zu signifikanten Albuminverlusten. Diese betragen in der vorgelegten Studie unter HDF 25g. Nur unter HDF-HCO führt dieser Albuminverlust zu einer signifikanten Albuminreduktion um 4,8%, allerdings ohne eine hämodynamische Instabilität bei den Patienten zu verursachen. Ein Monitoring der Albuminspiegel muss durchgeführt werden, um ggf. Albumin zu substituieren. In großen Langzeitstudien muss untersucht werden, ob die signifikant effektivere Entfernung von Urämietoxinen, die auch proteingebundene Uämietoxine mit einschließt, trotz des damit einhergehenden erhöhten Albuminverlustes mit einem klinischen Nutzen assoziiert ist.

Aufgrund der Unspezifität der Nierenersatzverfahren können durch die HCO-Membran auch andere Stoffe eliminiert werden. Zu diesen gehören Gerinnungsfaktoren, durch deren Elimination das Auftreten hämostaseologischer Probleme möglich wäre. Eine Beschränkung auf die HD könnte den Proteinverlust vermindern. Zusätzlich ist ein Verlust von Spurenelementen, Hormonen und Vitaminen zu beachten, der entsprechend ausgeglichen werden müsste.

Die erweiterte Porengröße könnte im Rahmen der Rückfiltration die Permeabilität für inflammatorisch wirkende Substanzen – unter dem Begriff CIS (*cytokine inducing substances*) zusammengefasst – erhöhen. Die infolgedessen entstehenden inflammatorischen Reaktionen können aber durch die Verwendung ultrareinen Dialysats reduziert werden (54, 423). Damit kann eine hohe Biokompatibilität gewährleistet werden. In-vitro-Studien zeigen auch, dass synthetische High-flux Membranen, insbesondere Polysulfon- und Polyamidmembranen, CIS retinieren, was auf die schwammartige Struktur und die dadurch entstehende Oberflächenvergrößerung der Membranen zurückgeführt wird (424-426).

5.6.Weitere Indikationen für den HCO-Filter

Der in dieser Arbeit vorgestellte High-Cutoff-Filter P2SH wird seit kurzem unter dem Namen HCO 1100 in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt. Die Cast-Nephropathie (Myelomniere) stellt die häufigste Ursache für ein Nierenversagen bei multiplem Myelom dar. Die glomeruläre Filtration freier κ - und λ -Leichtketten führt zur Überschreitung der Resorptionsfähigkeit des proximalen Tubulus. Im distalen Tubulus ko-präzipitieren die freien Leichtketten mit Tamm-Horsfall Proteinen und bilden Protein-Casts, die den Urinfluss blockieren und über eine interstitielle Entzündung eine Fibrose verursachen (427).

Durch die im Vergleich zu konventionellen High-flux Membranen erweiterte Porengröße des HCO 1100 konnten κ - und λ -Leichtketten (Monomer mit 22,5 kDa und Dimer mit 45 kDa) bei verlängerten Dialysezeiten und teilweise in Serie geschalteten HCO-Filtern effektiv eliminiert werden. Aufgrund dessen führte der HCO-Filter jedoch auch zu

signifikanten Albuminverlusten zwischen 20 und 40 g pro Dialysebehandlung und machte reguläre Albuminsubstitutionen notwendig (388).

In Kombination mit einer effektiven Chemotherapie wurden anhaltende Reduktionen der freien Leichtketten-Konzentrationen erreicht. Auch eine Verbesserung der Nierenfunktion bis zur Dialyseunabhängigkeit wurde in verschiedenen Studien dokumentiert (388, 390, 391, 428, 429).

In der hier vorgelegten Studie lagen die Albuminverluste zwischen 5 g bei HD und 25 g bei HDF und damit niedriger als in der Studie von Hutchinson et al. Eine Albuminsubstitution wird nach diesen Ergebnissen – vor allem bei der HD – nicht in jedem Fall erforderlich sein. Dennoch sollten die Albumin-Konzentrationen wegen der Gefahr der hämodynamischen Instabilität überwacht werden.

Die notwendige Albuminsubstitution ist abhängig von dem Albuminverlust pro Stunde, der Methode und der Dialysedauer. Hutchison et al. (389) entwickelten daraufhin Empfehlungen zur Albuminsubstitution, die bei achtstündiger HD bei 12g und bei HDF bei 18g liegen.

Die prospektive, randomisierte EuLITE-Studie (*European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Hemodialysis in Cast Nephropathy*) wird derzeit multizentrisch durchgeführt, um zu untersuchen, ob es bei Patienten mit Cast Nephropathie und Nierenversagen einen klinischen Vorteil bei der Eliminierung von freien Leichtketten durch Hämodialyse mit Standardfilter oder HCO-Filter zusätzlich zu einer effektiven Chemotherapie gibt (430).

6. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen früh im Verlauf der Niereninsuffizienz und stellen die Hauptursache der im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität bei Dialysepatienten dar. Die Optimierung der Nierenersatztherapie einschließlich einer verbesserten Elimination von Urämietoxinen mit einer dadurch bedingten Reduktion der inflammatorischen Antwort verdient somit eine besondere Beachtung.

In einer prospektiven und kontrollierten Studie im Crossover-Design wurde daher an 12 Dialysepatienten untersucht, ob eine neu entwickelte High-Cutoff Polyamidmembran mit größeren Poren urämische Substanzen und inflammatorische Mediatoren effektiver entfernen kann als die konventionelle High-flux Polyamidmembran PF 11. Außerdem wurde der Einfluss der Online-HDF im Postdilutionsverfahren und der HD jeweils in Kombination mit den beiden Hämofiltern geprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass die HCO-Membran IL-6, sTNF-R1, Leptin, β_2 -Mikroglobulin, Faktor D und hochmolekulare AGE signifikant besser entfernen kann als die PF11-Membran. Durch Anwendung der HDF konnten die Eliminationsraten im Vergleich zur HD teilweise noch signifikant gesteigert werden. SIL-6R konnte aufgrund seiner Größe durch alle Filter und Methoden nur marginal eliminiert werden. Die Konzentrationen von IL-18, IL-10, IL-1RA lagen unterhalb der Assay-Nachweisgrenzen, so dass eine Auswertung nicht möglich war. Bei der Elimination der niedermolekularen Substanzen Kreatinin und Harnstoff durch die HCO-Membran ergaben sich im Vergleich zu PF 11 keine Vorteile, was aufgrund der Größe der kleinen, gut diffusiblen wasserlöslichen Stoffe zu erwarten war. Die Unterschiede bei den Reduktionsraten fielen bei Kreatinin nur gering aus, trotzdem wurden durch die HDF signifikant höhere Eliminationsraten erreicht.

Der Einsatz der HCO-Membran ging nach 4 h mit einem erheblichen und signifikanten Albuminverlust mit 25 g unter HDF und mit 5 g unter HD einher. Jedoch führte dieser Albuminverlust nur unter HDF-HCO zu einer signifikanten Albumin-Reduktion um 4,8%. Wegen der Gefahr der hämodynamischen Instabilität ist bei Verwendung der HCO-Membran eine Überwachung der Albumin-Konzentration notwendig. Ein Einsatz der HCO-Membran mit der HDF sollte nur bei ausgewählten Patienten stattfinden. Die

Kombination der HCO-Membran mit der HD limitiert den Albuminverlust bei guten Eliminationswerten hinsichtlich der Urämietoxine.

In der vorliegenden Studie konnte dargestellt werden, dass durch die HCO-Membran mit vergrößertem Porendurchmesser verschiedene Mediatoren aus dem mittelmolekularen Bereich signifikant besser eliminiert werden als durch eine konventionelle Membran. In Langzeitstudien muss untersucht werden, ob durch die effektivere Entfernung von Urämietoxinen die bei Dialysepatienten vorliegende chronische Inflammation reduziert und dadurch die mit der Inflammation einhergehende erhöhte Morbidität und Mortalität vermindert werden kann.

Literaturverzeichnis

- 1 K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39[2]:S46-S75.
- 2 Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F et al. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1993;39[6]:312-320.
- 3 Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y et al. Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10[8]:1353-1360.
- 4 Frei, U., Schober-Halstenberg, H.-J. Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007*, Berlin, Deutschland.
- 5 Vanholder R, De Smet R, Glorieux G et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63[5]:1934-1943.
- 6 Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J Nephrol* 2008;21[2]:146-160.
- 7 Weissinger EM, Kaiser T, Meert N et al. Proteomics: a novel tool to unravel the patho-physiology of uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[12]:3068-3077.
- 8 Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24[10]:695-725.
- 9 Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K et al. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44[2]:278-285.
- 10 Schindler R, Senf R, Frei U. Influencing the inflammatory response of haemodialysis patients by cytokine elimination using large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17[1]:17-19.
- 11 US Renal Data System, *USRDS Annual Data Report, Volume 1, Chapter three: Morbidity and Mortality, 2011*.
- 12 Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351[13]:1296-1305.
- 13 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.
- 14 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9 (Suppl 12):S16-S23.

- 15 Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20[6]:1048-1056.
- 16 Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342[20]:1478-1483.
- 17 Van Biesen W, De BD, Verbeke F et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007;28[4]:478-483.
- 18 Lindner A, Charra B, Sherrard DJ et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290[13]:697-701.
- 19 Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58[1]:353-362.
- 20 Ross R. Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;340[2]:115-126.
- 21 Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49[5]:1304-1313.
- 22 Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993;23 [Suppl 1]:118-126.
- 23 Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L et al. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999;51[4]:233-241.
- 24 Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen KT et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161[5]:2524-2532.
- 25 Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Res* 1998;29[1]:1-11.
- 26 Galli F, Canestrari F, Bellomo G. Pathophysiology of the oxidative stress and its implication in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol* 1999;127:1-31.
- 27 Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A et al. Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron* 1990;56[4]:364-367.
- 28 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55[2]:648-658.
- 29 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336[14]:973-979.

- 30 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97[5]:425-428.
- 31 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342[12]:836-843.
- 32 Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-Reactive Protein Complexes with the Complement System: I. Consumption of Human Complement Associated with the Reaction of C-Reactive Protein with Pneumococcal C-Polysaccharide and with the Choline Phosphatides, Lecithin and Sphingomyelin. *J Immunol* 1974;112[6]:2135-2147.
- 33 Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S et al. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996;157[1]:473-479.
- 34 Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985;27:83-111.
- 35 Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4[5]:361-368.
- 36 Herbelin A, Urena P, Nguyen AT et al. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1991;39[5]:954-960.
- 37 Bologa RM, Levine DM, Parker TS et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32[1]:107-114.
- 38 Panichi V, Maggiore U, Taccola D et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[5]:1154-1160.
- 39 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55[5]:1899-1911.
- 40 Schindler R, Boenisch O, Fischer C et al. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000;53[6]:452-459.
- 41 Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[Suppl 5]:34-40.
- 42 Schindler R, Linnenweber S, Schulze M et al. Gene expression of interleukin-1[beta] during hemodialysis. *Kidney Int* 1993;43[3]:712-721.
- 43 Girndt M, Sester U, Kaul H et al. Production of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single-cell level. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[9]:1689-1696.

- 44 Girndt M, Sester M, Sester U et al. Molecular aspects of T - and B-cell function in uremia. *Kidney Int* 2001;59[Suppl 78]:206-211.
- 45 Petrie JJ, Ng TG, Hawley CM. Review Article: is it time to embrace haemodiafiltration for centre-based haemodialysis? *Nephrology* 2008;13[4]:269-277.
- 46 Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347[25]:2010-2019.
- 47 Gurland HJ, Davison AM, Bonomini V et al. Definitions and Terminology in Biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:4-10.
- 48 Kaplow LS, Goffinet JA. Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 1968;203[13]:1135-1137.
- 49 Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP et al. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 1977;59[5]:879-888.
- 50 Henderson LW, Chenoweth DE. Cellulose membranes--time for a change? *Contrib Nephrol* 1985;44:112-126.
- 51 Tonnesen MG, Smedly LA, Henson PM. Neutrophil-endothelial cell interactions. Modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine in vitro. *J Clin Invest* 1984;74[5]:1581-1592.
- 52 Bennett JS, Vilaire G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest* 1979;64[5]:1393-1401.
- 53 International Organization for Standardization: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies ISO 11663, 2009.
- 54 Sitter T, Bergner A, Schiffil H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[8]:1207-1211.
- 55 Schiffil H, Lang SM, Stratakis D et al. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial. Transplant.* 2001;16[9]:1863-1869.
- 56 Henderson LW, Colton CK, Ford CA. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* 1975;85[3]:372-391.
- 57 Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G et al. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol* 1978;9[3]:115-121.

- 58 Ledebro I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif Organs* 1998;22[1]:20-25.
- 59 Wizemann V, Kramer W, Knopp G et al. Ultrashort hemodiafiltration: efficiency and hemodynamic tolerance. *Clin Nephrol* 1983;19[1]:24-30.
- 60 Mion M, Kerr PG, Argiles A et al. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7[5]:453-454.
- 61 Canaud B, N'Guyen QV, Lagarde C et al. Clinical evaluation of a multipurpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contrib Nephrol* 1985;46:184-186.
- 62 Lonnemann G. Technik der Hämodialyse. *Nephrologe* 2007;2:252-260.
- 63 Henderson LW. Biophysics of ultrafiltration and hemofiltration. In: Jacobs, C, Kjellstrand, CM, Koch, KM et al., eds. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. 4th ed. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1996: 114-145.
- 64 Rockel A, Hertel J, Fiegel P et al. Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. *Kidney Int* 1986;30[3]:429-432.
- 65 Van Laecke S, De Wilde K, Vanholder R. Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006;30[8]:579-585.
- 66 Krieter DH, Collins G, Summerton J et al. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20[1]:155-160.
- 67 Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V et al. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol* 2005;149:107-114.
- 68 Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999;55[1]:286-293.
- 69 Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69[11]:2087-2093.
- 70 Jirka T, Cesare S, Di BA et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70[8]:1524-1525.
- 71 Schütt C, Bröker B. Zytokine und Zytokinrezeptoren. In: Schütt, C, Bröker, B, eds. *Grundwissen Immunologie*. 3th ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2011: 71-74.
- 72 Balakrishnan VS, Schmid CH, Jaber BL et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Synthesis by Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Novel Predictor of Morbidity among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11[11]:2114-2121.

- 73 Dinarello CA. Cytokines: agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992;41[3]:683-694.
- 74 Kimmel PL, Phillips TM, Phillips E et al. Effect of renal replacement therapy on cellular cytokine production in patients with renal disease. *Kidney Int* 1990;38[1]:129-135.
- 75 Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67[4]:1216-1233.
- 76 Borth W, Urbanski A, Prohaska R et al. Binding of recombinant interleukin-1 beta to the third complement component and alpha 2-macroglobulin after activation of serum by immune complexes. *Blood* 1990;75[12]:2388-2395.
- 77 Svenson M, Hansen MB, Bendtzen K. Binding of cytokines to pharmaceutically prepared human immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993;92[5]:2533-2539.
- 78 Papanastasiou P, Grass L, Rodela H et al. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney Int* 1994;46[1]:216-222.
- 79 Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994;343[8912]:1519-1522.
- 80 Henle T, Deppisch R, Beck W et al. Advanced glycated end-products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compounds. *Nephrol DialTransplant* 1999;14[8]:1968-1975.
- 81 Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y et al. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J* 1987;6[10]:2939-2945.
- 82 Poupart P, Vandenabeele P, Cayphas S et al. B cell growth modulating and differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF). *EMBO J* 1987;6[5]:1219-1224.
- 83 Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990;8:253-278.
- 84 Hirano T. The biology of interleukin-6. *Chem Immunol.* 1992;51:153-180.
- 85 Hirano T, Taga T, Matsuda T et al. Interleukin 6 and its receptor in the immune response and hematopoiesis. *Int J Cell Cloning* 1990;8 Suppl 1:155-166.
- 86 Andus T, Geiger T, Hirano T et al. Action of recombinant human interleukin 6, interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha on the mRNA induction of acute-phase proteins. *Eur J Immunol* 1988;18[5]:739-746.
- 87 Bank U, Kupper B, Reinhold D et al. Evidence for a crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation. *FEBS Lett.* 1999;461[3]:235-240.

- 88 Yamasaki K, Taga T, Hirata Y et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science* 1988;241[4867]:825-828.
- 89 Hibi M, Murakami M, Saito M et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell* 1990;63[6]:1149-1157.
- 90 Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819.
- 91 Murakami M, Hibi M, Nakagawa N et al. IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* 1993;260[5115]:1808-1810.
- 92 Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O et al. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 2002[80]:103-108.
- 93 Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17[Suppl 8]:33-38.
- 94 Bolton CH, Downs LG, Victory JG et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16[6]:1189-1197.
- 95 Panichi V, Migliori M, De PS et al. C reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.* 2001;23[3-4]:551-562.
- 96 Takahashi T, Kubota M, Nakamura T et al. Interleukin-6 gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2000;22[3]:345-354.
- 97 Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B et al. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000;58[1]:417-424.
- 98 Panichi V, Tetta C, Rindi P et al. Plasma C-reactive protein is linked to backfiltration associated interleukin-6 production. *ASAIO J* 1998;44[5]:M415-M417.
- 99 Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002;62[4]:1408-1416.
- 100 Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Cytomegalovirus infection with interleukin-6 response predicts cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;103[24]:2915-2921.
- 101 Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27[5]:1201-1206.
- 102 Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94[5]:874-877.

- 103 Axelsson J, Rashid QA, Suliman ME et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80[5]:1222-1229.
- 104 Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86[3]:1154-1159.
- 105 Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101[15]:1767-1772.
- 106 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106[5]:506-512.
- 107 Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005;112[7]:976-983.
- 108 Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[1]:113-119.
- 109 Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis*. 2002;39[2]:274-282.
- 110 Huber SA, Sakkinen P, Conze D et al. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19[10]:2364-2367.
- 111 Bruun JM, Lihn AS, Verdich C et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285[3]:E527-E533.
- 112 Elhage R, Clamens S, Besnard S et al. Involvement of interleukin-6 in atherosclerosis but not in the prevention of fatty streak formation by 17beta-estradiol in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2001;156[2]:315-320.
- 113 Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;205[2]:182-185.
- 114 Oka M, Yamamoto K, Takahashi M et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56[12]:2776-2780.
- 115 Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42[2]:295-302.
- 116 Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31[1]:93-100.

- 117 Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80[2]:299-307.
- 118 Taga T, Hibi M, Hirata Y et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell* 1989;58[3]:573-581.
- 119 Rose-John S, Ehlers M, Grotzinger J et al. The soluble interleukin-6 receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995;762:207-220.
- 120 Mullberg J, Oberthur W, Lottspeich F et al. The soluble human IL-6 receptor. Mutational characterization of the proteolytic cleavage site. *J Immunol* 1994;152[10]:4958-4968.
- 121 Lust JA, Jelinek DF, Donovan KA et al. Sequence, expression and function of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor (sIL-6R). *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;194:199-206.
- 122 Rose-John S, Schooltink H. Cytokines are a therapeutic target for the prevention of inflammation-induced cancers. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:57-66.
- 123 Gaillard J, Pugniere M, Tresca J et al. Interleukin-6 receptor signaling. II. Bioavailability of interleukin-6 in serum. *Eur Cytokine Netw* 1999;10[3]:337-344.
- 124 Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*. 2001;14[6]:705-714.
- 125 Rose-John S, Heinrich PC. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochem J* 1994;300 (Pt 2):281-290.
- 126 Narazaki M, Yasukawa K, Saito T et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood* 1993;82[4]:1120-1126.
- 127 Müller-Newen G, Küster A, Hemmann U et al. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *J Immunol*. 1998;161[11]:6347-6355.
- 128 Li SP, Goldman ND. Regulation of human C-reactive protein gene expression by two synergistic IL-6 responsive elements. *Biochemistry* 1996;35[28]:9060-9068.
- 129 Weinhold B, Ruther U. Interleukin-6-dependent and -independent regulation of the human C-reactive protein gene. *Biochem J* 1997;327 (Pt 2):425-429.
- 130 Jones SA, Novick D, Horiuchi S et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J ExpvMed* 1999;189[3]:599-604.
- 131 Carswell EA, Old LJ, Kassel RL et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1975;72[9]:3666-3670.

- 132 Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987;262[15]:6951-6954.
- 133 Semenzato G. Tumour necrosis factor: a cytokine with multiple biological activities. *Br J Cancer* 1990;61[3]:354-361.
- 134 Hohmann HP, Remy R, Brockhaus M et al. Two different cell types have different major receptors for human tumor necrosis factor (TNF alpha). *J Biol Chem* 1989;264[25]:14927-14934.
- 135 Brockhaus M, Schoenfeld HJ, Schlaeger EJ et al. Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cell lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1990;87[8]:3127-3131.
- 136 Engelmann H, Novick D, Wallach D. Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *J Biol Chem* 1990;265[3]:1531-1536.
- 137 Schall TJ, Lewis M, Koller KJ et al. Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 1990;61[2]:361-370.
- 138 Beutler B, Mahoney J, Le TN et al. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells. *J Exp Med* 1985;161[5]:984-995.
- 139 Schütt C, Bröker B. Die Entzündungsreaktion. In: Schütt, C, Bröker, B, eds. *Grundwissen Immunologie*. 3th ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2012: 63-64.
- 140 Fong Y, Lowry SF. Tumor necrosis factor in the pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55[2]:157-170.
- 141 Sharma VK, Dellinger RP. Recent developments in the treatment of sepsis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12[2]:139-152.
- 142 Lindsay JO, Sandison A, Cohen P et al. IL-10 gene therapy is therapeutic for dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *Dig Dis Sci* 2004;49[7-8]:1327-1334.
- 143 Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 2005;115[1]:1-20.
- 144 Clauss M, Sunderkotter C, Sveinbjornsson B et al. A permissive role for tumor necrosis factor in vascular endothelial growth factor-induced vascular permeability. *Blood* 2001;97[5]:1321-1329.
- 145 Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol*. 1995;154[2]:882-892.

- 146 Pereira BJ, Shapiro L, King AJ et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994;45[3]:890-896.
- 147 Brockhaus M, Bar-Khayim Y, Gurwicz S et al. Plasma tumor necrosis factor soluble receptors in chronic renal failure. *Kidney Int* 1992;42[3]:663-667.
- 148 Aguilera A, Codoceo R, Selgas R et al. Anorexigen (TNF-alpha, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[6]:1476-1483.
- 149 Grunfeld C, Zhao C, Fuller J et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996;97[9]:2152-2157.
- 150 Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54[1]:236-244.
- 151 Odamaki M, Kato A, Takita T et al. Role of soluble receptors for tumor necrosis factor alpha in the development of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002;22[1]:73-80.
- 152 Tintut Y, Patel J, Parhami F et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* 2000;102[21]:2636-2642.
- 153 Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96[9]:3042-3047.
- 154 Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102[9]:1000-1006.
- 155 Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95[5]:2409-2415.
- 156 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102[25]:3060-3067.
- 157 Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005;23[6]:488-493.
- 158 Salles G, Bienvenu J, Bastion Y et al. Elevated circulating levels of TNFalpha and its p55 soluble receptor are associated with an adverse prognosis in lymphoma patients. *Br J Haematol* 1996;93[2]:352-359.
- 159 Gabay C, Cakir N, Moral F et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24[2]:303-308.

- 160 Turan B, Gallati H, Erdi H et al. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Bechcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24[1]:128-132.
- 161 Itoh Y, Okanoue T, Ohnishi N et al. Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors and effects of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1999;94[5]:1332-1340.
- 162 Godfried MH, Romijn JA, van der PT et al. Soluble receptors for tumor necrosis factor are markers for clinical course but not for major metabolic changes in human immunodeficiency virus infection. *Metabolism* 1995;44[12]:1564-1569.
- 163 Volanakis JE, Barnum SR, Giddens M et al. Renal filtration and catabolism of complement protein D. *N Engl J Med* 1985;312[7]:395-399.
- 164 Pascual M, Paccaud JP, Macon K et al. Complement activation by the alternative pathway is modified in renal failure: the role of factor D. *Clin Nephrol* 1989;32[4]:185-193.
- 165 Balke N, Holtkamp U, Horl WH et al. Inhibition of degranulation of human polymorphonuclear leukocytes by complement factor D. *FEBS Lett.* 1995;371[3]:300-302.
- 166 Schütt C, Bröker B. Das Komplementsystem. In: Schütt, C, Bröker, B, eds. *Grundwissen Immunologie.* 3th ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2011: 15-21.
- 167 Ward RA, Buscaroli A, Schmidt B et al. A comparison of dialysers with low-flux membranes: significant differences in spite of many similarities. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12[5]:965-972.
- 168 Ward RA, Schaefer RM, Falkenhagen D et al. Biocompatibility of a new high-permeability modified cellulose membrane for haemodialysis. *Nephrol Dial. Transplant.* 1993;8[1]:47-53.
- 169 Pascual M, Schifferli JA. Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993;43[4]:903-911.
- 170 Pascual M, Schifferli JA, Pannatier JG et al. Removal of complement factor D by adsorption on polymethylmethacrylate dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8[11]:1305-1306.
- 171 Pascual M, Steiger G, Estreicher J et al. Metabolism of complement factor D in renal failure. *Kidney Int* 1988;34[4]:529-536.
- 172 Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98[6]:1277-1282.
- 173 Stephens TW, Basinski M, Bristow PK et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995;377[6549]:530-532.

- 174 Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003;362[9395]:1572-1574.
- 175 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334[5]:292-295.
- 176 Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348[9021]:159-161.
- 177 Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8[9]:1423-1430.
- 178 Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12[11]:2318-2323.
- 179 Nordfors L, Lonnqvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;54[4]:1267-1275.
- 180 Widjaja A, Kielstein JT, Horn R et al. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[6]:846-850.
- 181 Sharma K, Considine RV, Michael B et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51[6]:1980-1985.
- 182 Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[9]:2276-2280.
- 183 Fouque D, Juillard L, Lasne Y et al. Acute leptin regulation in end-stage renal failure: the role of growth hormone and IGF-1. *Kidney Int* 1998;54[3]:932-937.
- 184 Stenvinkel P, Heimbürger O, Lonnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12[7]:1321-1325.
- 185 Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21[2]:125-137.
- 186 Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998;53[3]:773-782.
- 187 Wolfson M. Nutrition in elderly dialysis patients. *Semin Dial* 2002;15[2]:113-115.
- 188 Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[7]:953-960.

- 189 Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001;19[2]:143-151.
- 190 Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in Serum Leptin Levels during Peritoneal Dialysis Are Associated with Inflammation and a Decrease in Lean Body Mass. *J Am Soc Nephrol* 2000;11[7]:1303-1309.
- 191 Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6[10]:772-783.
- 192 Scholze A, Rattensperger D, Zidek W et al. Low Serum Leptin Predicts Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 5. *Obesity* 2007;15[6]:1617-1622.
- 193 Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63[3]:793-808.
- 194 Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 2005;81[6]:1257-1266.
- 195 Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15[2]:442-453.
- 196 Port FK, Ashby VB, Dhingra RK et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13[4]:1061-1066.
- 197 Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol*. 2000;76[2-3]:117-122.
- 198 Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ et al. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999;82[3]:352-356.
- 199 Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59[3]:1114-1120.
- 200 Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002;32[11]:811-817.
- 201 Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115[5]:1111-1119.
- 202 Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol* 1997;15:675-705.

- 203 Strieter RM, Standiford TJ, Huffnagle GB et al. "The good, the bad, and the ugly." The role of chemokines in models of human disease. *J Immunol*. 1996;156[10]:3583-3586.
- 204 Murphy PM. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu Rev Immunol* 1994;12:593-633.
- 205 Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354[6]:610-621.
- 206 Schall TJ, Jongstra J, Dyer BJ et al. A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. *J Immunol* 1988;141[3]:1018-1025.
- 207 Gear AR, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*. 2003;10[3-4]:335-350.
- 208 Pattison JM, Nelson PJ, Huie P et al. RANTES chemokine expression in transplant-associated accelerated atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15[12]:1194-1199.
- 209 Veillard NR, Kwak B, Pelli G et al. Antagonism of RANTES Receptors Reduces Atherosclerotic Plaque Formation in Mice. *Circ Res* 2004;94[2]:253-261.
- 210 Hayes IM, Jordan NJ, Towers S et al. Human vascular smooth muscle cells express receptors for CC chemokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18[3]:397-403.
- 211 Kameyoshi Y, Dorschner A, Mallet AI et al. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med* 1992;176[2]:587-592.
- 212 Schall TJ, Bacon K, Toy KJ et al. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990;347[6294]:669-671.
- 213 Bischoff SC, Krieger M, Brunner T et al. RANTES and related chemokines activate human basophil granulocytes through different G protein-coupled receptors. *Eur J Immunol* 1993;23[3]:761-767.
- 214 Alam R, Stafford S, Forsythe P et al. RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 1993;150[8 Pt 1]:3442-3448.
- 215 Song A, Nikolcheva T, Krensky AM. Transcriptional regulation of RANTES expression in T lymphocytes. *Immunol Rev*. 2000;177:236-245.
- 216 Kuna P, Reddigari SR, Schall TJ et al. RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol*. 1992;149[2]:636-642.
- 217 Bacon KB, Premack BA, Gardner P et al. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES. *Science* 1995;269[5231]:1727-1730.

- 218 Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* 2001;2[2]:102-107.
- 219 Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A et al. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995;270[5243]:1811-1815.
- 220 Dragic T, Litwin V, Allaway GP et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996;381[6584]:667-673.
- 221 Deng H, Liu R, Ellmeier W et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381[6584]:661-666.
- 222 Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272[5270]:1955-1958.
- 223 Choi SW, Hildebrandt GC, Olkiewicz KM et al. CCR1/CCL5 (RANTES) receptor-ligand interactions modulate allogeneic T-cell responses and graft-versus-host disease following stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110[9]:3447-3455.
- 224 Grone HJ, Weber C, Weber KS et al. Met-RANTES reduces vascular and tubular damage during acute renal transplant rejection: blocking monocyte arrest and recruitment. *FASEB J* 1999;13[11]:1371-1383.
- 225 Yun JJ, Whiting D, Fischbein MP et al. Combined blockade of the chemokine receptors CCR1 and CCR5 attenuates chronic rejection. *Circulation* 2004;109[7]:932-937.
- 226 von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation* 2001;103[13]:1772-1777.
- 227 Braunersreuther V, Steffens S, Arnaud C et al. A Novel RANTES Antagonist Prevents Progression of Established Atherosclerotic Lesions in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28[6]:1090-1096.
- 228 Cavusoglu E, Eng C, Chopra V et al. Low Plasma RANTES Levels Are an Independent Predictor of Cardiac Mortality in Patients Referred for Coronary Angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27[4]:929-935.
- 229 Nomura S, Uehata S, Saito S et al. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2003;89[3]:506-512.
- 230 Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ et al. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms. *Circulation* 2007;116[17]:1931-1941.
- 231 Cockwell P, Howie AJ, Adu D et al. In situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54[3]:827-836.

- 232 Peterson PA, Evrin PE, Berggard I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein. *J Clin Invest* 1969;48[7]:1189-1198.
- 233 Vincent C, Revillard JP, Galland M et al. Serum beta2-microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978;21[5]:260-268.
- 234 Floege J, Ketteler M. beta2-microglobulin-derived amyloidosis: an update. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S164-S171.
- 235 Floege J, Ehlerding G. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996;72[1]:9-26.
- 236 Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22[Suppl 2]:ii5-ii21.
- 237 Gejyo F, Yamada T, Odani S et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129[3]:701-706.
- 238 Gorevic PD, Casey TT, Stone WJ et al. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *J Clin Invest* 1985;76[6]:2425-2429.
- 239 Jadoul M, Garbar C, Noel H et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997;51[6]:1928-1932.
- 240 Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1992;41[5]:1416-1429.
- 241 Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K et al. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[9]:1723-1735.
- 242 van Ypersele de SC, Jadoul M, Malghem J et al. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991;39[5]:1012-1019.
- 243 Bellotti V, Gallieni M, Giorgetti S et al. Dynamic of beta(2)-microglobulin fibril formation and reabsorption: the role of proteolysis. *Semin Dial* 2001;14[2]:117-122.
- 244 Niwa T. Beta2-Microglobulin dialysis amyloid and its formation: role of 3-deoxyglucosone and advanced glycation end products. *Nephron* 1997;76[4]:373-391.
- 245 Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S et al. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1997;51[1]:187-194.
- 246 Miyata T, Taneda S, Kawai R et al. Identification of pentosidine as a native structure for advanced glycation end products in beta-2-microglobulin-containing amyloid fibrils in patients with dialysis-related amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1996;93[6]:2353-2358.

- 247 Niwa T, Sato M, Katsuzaki T et al. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl)lysine in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1996;50[4]:1303-1309.
- 248 Motomiya Y, Iwamoto H, Uji Y et al. Potential value of CML-Hb in predicting the progression of bone cysts in dialysis-related amyloidosis. *Nephron* 2001;89[3]:286-290.
- 249 Miyata T, Hori O, Zhang J et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta2microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. Implications for the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *J Clin Invest* 1996;98[5]:1088-1094.
- 250 Cheung AK, Rocco MV, Yan G et al. Serum beta-2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17[2]:546-555.
- 251 Maillard LC. Action des acides aminés sur les sucres. Formation des mélanoides par voi méthodique. *C R Acad Sci Ser* 1912;154:66-68.
- 252 Westwood ME TP. Glycation and advanced glycation end products; in Colacao C (ed): *The Glycation Hypothesis.*: Landes Bioscience, 1997: 59-87.
- 253 Monnier VM, Sell DR, Nagaraj RH et al. Maillard reaction-mediated molecular damage to extracellular matrix and other tissue proteins in diabetes, aging, and uremia. *Diabetes* 1992;41 Suppl 2:36-41.
- 254 Münch G, Thome J, Foley P et al. Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23[1-2]:134-143.
- 255 Sell DR, Lapolla A, Odetti P et al. Pentosidine formation in skin correlates with severity of complications in individuals with long-standing IDDM. *Diabetes* 1992;41[10]:1286-1292.
- 256 McCance DR, Dyer DG, Dunn JA et al. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91[6]:2470-2478.
- 257 Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[9]:1681-1688.
- 258 Miyata T, Kurokawa K, Van Ypersele DS. Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11[9]:1744-1752.
- 259 Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991;325[12]:836-842.
- 260 Miyata T, Ueda Y, Horie K et al. Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. *Kidney Int.* 1998;53[2]:416-422.

- 261 Gugliucci A, Bendayan M. Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia* 1996;39[2]:149-160.
- 262 Miyata T, Kurokawa K, Van Ypersele DS. Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney Int Suppl* 2000;76:S120-S125.
- 263 Miyata T, Van Ypersele DS, Kurokawa K et al. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int.* 1999;55[2]:389-399.
- 264 Miyata T, Inagi R, Asahi K et al. Generation of protein carbonyls by glycooxidation and lipoxidation reactions with autoxidation products of ascorbic acid and polyunsaturated fatty acids. *FEBS Lett.* 1998;437[1-2]:24-28.
- 265 Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R et al. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37[3]:586-600.
- 266 Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC et al. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis.* 2000;35[3]:365-380.
- 267 Vlassara H, Striker LJ, Teichberg S et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1994;91[24]:11704-11708.
- 268 Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S et al. Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes* 1997;46[5]:895-899.
- 269 Brownlee M, Vlassara H, Kooney A et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. *Science* 1986;232[4758]:1629-1632.
- 270 Miyata T, Ueda Y, Asahi K et al. Mechanism of the inhibitory effect of OPB-9195 [(+/-)-2-isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-yl] acetanilide on advanced glycation end product and advanced lipoxidation end product formation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11[9]:1719-1725.
- 271 Nishino T, Horii Y, Shiiki H et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end products within the vascular lesions and glomeruli in diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 1995;26[3]:308-313.
- 272 Kume S, Takeya M, Mori T et al. Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta with a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1995;147[3]:654-667.
- 273 Abel M, Ritthaler U, Zhang Y et al. Expression of receptors for advanced glycosylated end-products in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10[9]:1662-1667.

- 274 Miyata T, Oda O, Inagi R et al. beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1993;92[3]:1243-1252.
- 275 Schinzel R, Munch G, Heidland A et al. Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron* 2001;87[4]:295-303.
- 276 Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A et al. Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol* 2000;54[4]:276-283.
- 277 Münch G, Keis R, Wessels A et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35[9]:669-677.
- 278 Wadman SK, De Bree PK, Van Sprang FJ et al. N-Epsilon-(Carboxymethyl)Lysine, a constituent of human urine. *Clin Chim Acta* 1975;59[3]:313-320.
- 279 Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N epsilon-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J Biol Chem* 1986;261[11]:4889-4894.
- 280 Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ et al. The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *J Biol Chem* 1996;271[17]:9982-9986.
- 281 Miyata T, Fu MX, Kurokawa K et al. Autoxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma: is there oxidative stress in uremia? *Kidney Int* 1998;54[4]:1290-1295.
- 282 Miyata T, Ueda Y, Shinzato T et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996;7[8]:1198-1206.
- 283 Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R et al. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62[1]:301-310.
- 284 Wagner Z, Wittmann I, Molnar M et al. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;47[2]:294-300.
- 285 Roberts MA, Thomas MC, Fernando D et al. Low molecular weight advanced glycation end products predict mortality in asymptomatic patients receiving chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21[6]:1611-1617.
- 286 Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987;79[6]:1635-1641.
- 287 Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC et al. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995;48[2]:510-516.

- 288 Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1990;15[5]:458-482.
- 289 Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993;329[14]:1001-1006.
- 290 Pifer TB, Mccullough KP, Port FK et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62[6]:2238-2245.
- 291 Dwyer JT, Larive B, Leung J et al. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int* 2005;68[4]:1766-1776.
- 292 Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15[5]:458-482.
- 293 De Deyn PP, Macdonald RL. Guanidino compounds that are increased in cerebrospinal fluid and brain of uremic patients inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Ann Neurol.* 1990;28[5]:627-633.
- 294 D'Hooge R, Pei YQ, Marescau B et al. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J Neurol Sci* 1992;112[1-2]:96-105.
- 295 Weisensee D, Low-Friedrich I, Riehle M et al. In vitro approach to 'uremic cardiomyopathy'. *Nephron* 1993;65[3]:392-400.
- 296 Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995;96[5]:2126-2132.
- 297 Moeslinger T, Friedl R, Volf I et al. Urea induces macrophage proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis. *Kidney Int* 1999;56[2]:581-588.
- 298 Kuhlmann MK, Riegel W. Quantifizierung der Dialyседosis. In: Hörl, WH, Wanner, C, eds. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. 6th ed.: Georg Thieme Verlag, 1973: 202-212.
- 299 Röckel A, Heidbreder E. Intradialytische Komplikationen. In: Hörl, WH, Wanner, C, eds. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. 6th ed.: Georg Thieme Verlag, 1973: 361-373.
- 300 Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985;28[3]:526-534.
- 301 National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S2-90.
- 302 Held PJ, Port FK, Wolfe RA et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996;50[2]:550-556.

- 303 Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996;50[2]:557-565.
- 304 Bazan JF, Timans JC, Kastelein RA. A newly defined interleukin-1? *Nature* 1996;379[6566]:591.
- 305 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378[6552]:88-91.
- 306 Dao T, Mehal WZ, Crispe IN. IL-18 augments perforin-dependent cytotoxicity of liver NK-T cells. *J Immunol* 1998;161[5]:2217-2222.
- 307 Takeda K, Tsutsui H, Yoshimoto T et al. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*. 1998;8[3]:383-390.
- 308 Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K et al. IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996;157[9]:3967-3973.
- 309 Robinson D, Shibuya K, Mui A et al. IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-gamma production and activates IRAK and NFkappaB. *Immunity*. 1997;7[4]:571-581.
- 310 Tone M, Thompson SA, Tone Y et al. Regulation of IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) gene expression. *J Immunol* 1997;159[12]:6156-6163.
- 311 Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104[14]:1598-1603.
- 312 Morel JC, Park CC, Woods JM et al. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001;276[40]:37069-37075.
- 313 Blankenberg S, Tiret L, Bickel C et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106[1]:24-30.
- 314 Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001;89[7]:E41-E45.
- 315 Gangemi S, Mallamace A, Minciullo PL et al. Involvement of interleukin-18 in patients on maintenance haemodialysis. *Am J Nephrol* 2002;22[5-6]:417-421.
- 316 Uchimura T, Motomiya Y, Okamura H et al. Marked increases in macrophage colony-stimulating factor and interleukin-18 in maintenance hemodialysis patients: comparative study of advanced glycation end products, carboxymethyllysine and pentosidine. *Nephron* 2002;90[4]:401-407.
- 317 Chiang CK, Huang JW, Hsu SP et al. Plasma interleukin-18 levels in hemodialysis patients: increased by dialysis process and association with interleukin-6 and tumor necrotic factor-alpha. *Blood Purif*. 2006;24[2]:174-179.

- 318 Chiang CK, Hsu SP, Pai MF et al. Interleukin-18 is a strong predictor of hospitalization in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[11]:2810-2815.
- 319 Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77[8]:1627-1652.
- 320 Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature* 1990;343[6256]:341-346.
- 321 Gabay C, Smith MF, Eidlen D et al. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest* 1997;99[12]:2930-2940.
- 322 Pereira BJ, Poutsiaka DD, King AJ et al. In vitro production of interleukin-1 receptor antagonist in chronic renal failure, CAPD and HD. *Kidney Int* 1992;42[6]:1419-1424.
- 323 Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16[11]:2181-2187.
- 324 Vaslaki LR, Berta K, Major L et al. On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a multicenter cross-over study. *Artif Organs* 2005;29[5]:406-412.
- 325 Balakrishnan VS, Jaber BL, NATOV SN et al. Interleukin-1 receptor antagonist synthesis by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54[6]:2106-2112.
- 326 Isoda K, Sawada S, Ishigami N et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24[6]:1068-1073.
- 327 Waehre T, Yndestad A, Smith C et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004;109[16]:1966-1972.
- 328 Olofsson PS, Sheikine Y, Jatta K et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1beta:interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis. *Circ J* 2009;73[8]:1531-1536.
- 329 Hung AM, Ellis CD, Shintani A et al. IL-1 Receptor Antagonist Reduces Inflammation in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2011.
- 330 Jenkins JK, Malyak M, Arend WP. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13[1]:47-54.

- 331 Hart PH, Hunt EK, Bonder CS et al. Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1996;157[8]:3672-3680.
- 332 de Waal MR, Haanen J, Spits H et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991;174[4]:915-924.
- 333 Rousset F, Garcia E, Defrance T et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1992;89[5]:1890-1893.
- 334 de Waal MR, Abrams J, Bennett B et al. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174[5]:1209-1220.
- 335 Brunet P, Capo C, Dellacasagrande J et al. IL-10 synthesis and secretion by peripheral blood mononuclear cells in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13[7]:1745-1751.
- 336 Meisel C, Vogt K, Platzer C et al. Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. *Eur J Immunol* 1996;26[7]:1580-1586.
- 337 Eskdale J, Gallagher G. A polymorphic dinucleotide repeat in the human IL-10 promoter. *Immunogenetics* 1995;42[5]:444-445.
- 338 Girndt M, Sester U, Sester M et al. The interleukin-10 promoter genotype determines clinical immune function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60[6]:2385-2391.
- 339 Girndt M, Kaul H, Sester U et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002;62[3]:949-955.
- 340 Song S, Ling-Hu H, Roebuck KA et al. Interleukin-10 inhibits interferon-gamma-induced intercellular adhesion molecule-1 gene transcription in human monocytes. *Blood* 1997;89[12]:4461-4469.
- 341 Olszyna DP, Pajkrt D, Lauw FN et al. Interleukin 10 inhibits the release of CC chemokines during human endotoxemia. *J Infect.Dis* 2000;181[2]:613-620.
- 342 Storr M. Siebkoeffizienten im Plasma (Personal Communication), 2008.
- 343 Storr M. Aufbau der HCO-Membran unter dem Rasterelektronenmikroskop (Personal Communication), 2008.
- 344 Oppermann M, Baumgarten H, Brandt E et al. Quantitation of components of the alternative pathway of complement (APC) by enzyme-linked immunosorbent assays. *J Immunol Methods* 1990;133[2]:181-190.

- 345 Beck W, Deppisch R, Göhl H. May Albumin Loss through Dialyzer Membranes Contribute to Low Serum Albumin Levels in Hemodialysis Patients? *Blood Purif* 1998;16[4]:231-231 (Abstract).
- 346 Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Designs.*: New York, Wiley, 2001.
- 347 Cheung AK, Levin NW, Greene T et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14[12]:3251-3263.
- 348 Krane V, Krieter DH, Olschewski M et al. Dialyzer membrane characteristics and outcome of patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49[2]:267-275.
- 349 Chauveau P, Nguyen H, Combe C et al. Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45[3]:565-571.
- 350 Locatelli F, Gaulty A, Czekalski S et al. The MPO Study: just a European HEMO Study or something very different? *Blood Purif.* 2008;26[1]:100-104.
- 351 Panichi V, Rizza GM, Paoletti S et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23[7]:2337-2343.
- 352 Meert N, Eloit S, Waterloos MA et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24[2]:562-570.
- 353 Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W et al. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997;20[2]:81-90.
- 354 Ouseph R, Hutchison CA, Ward RA. Differences in solute removal by two high-flux membranes of nominally similar synthetic polymers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23[5]:1704-1712.
- 355 Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21[3]:756-762.
- 356 Morgera S, Slowinski T, Melzer C et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis.* 2004;43[3]:444-453.
- 357 Haase M, Bellomo R, Baldwin I et al. Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Cytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50[2]:296-304.
- 358 Frieling JT, van Hamersvelt HW, Wijdenes J et al. Circulating concentrations of soluble interleukin 6 receptors gp80 and gp130 in chronic renal failure and effects of renal replacement therapy. *Am J Nephrol* 1999;19[5]:571-575.

- 359 Maini RN, Feldmann M. Cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;348[9030]:824-825.
- 360 Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med* 2001;29[Suppl 7]:S121-S125.
- 361 Ward RA, Schmidt B, Hullin J et al. A Comparison of On-Line Hemodiafiltration and High-Flux Hemodialysis: A Prospective Clinical Study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11[12]:2344-2350.
- 362 Keil LB, Jimenez E, Guma M et al. Biphasic response of complement to heparin: fluid-phase generation of neoantigens in human serum and in a reconstituted alternative pathway amplification cycle. *Am J Hematol.* 1995;50[4]:254-262.
- 363 van Tellingen A, Grooteman MPC, Schoorl M et al. Enhanced long-term reduction of plasma leptin concentrations by super-flux polysulfone dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19[5]:1198-1203.
- 364 Schindler R. Hämokonzentration während der Hämodialyse (Personal Communication), 2012.
- 365 Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S et al. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32[6]:1031-1035.
- 366 Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC et al. Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci.(Lond)* 1998;94[4]:431-435.
- 367 Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities. *Int J Artif Organs* 2006;29[10]:949-955.
- 368 Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Oxidative stress influences CC-chemokine levels in hemodialyzed patients. *Nephron Physiol* 2004;96[4]:105-112.
- 369 Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol* 1990;1[2]:150-161.
- 370 Hakim RM, Held PJ, Stannard DC et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;50[2]:566-570.
- 371 Gallo RC, Garzino-Demo A, DeVico AL. HIV infection and pathogenesis: what about chemokines? *J Clin Immunol.* 1999;19[5]:293-299.
- 372 Lornoy W, Beaus I, Billioux JM et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of {beta}2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[Suppl 1]:49-54.
- 373 Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B et al. Comparison of the new polyethersulfone high-flux membrane DIAPES(R) HF800 with conventional high-flux membranes during on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[11]:2382-2386.

- 374 Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25[1]:212-218.
- 375 Meert N, Eloot S, Schepers E et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26[8]:2624-2630.
- 376 Ward RA, Greene T, Hartmann B et al. Resistance to intercompartmental mass transfer limits [beta]2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2006;69[8]:1431-1437.
- 377 Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW et al. Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999;10[3]:601-609.
- 378 Wizemann V, Lotz C, Techert F et al. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[Suppl 1]:43-48.
- 379 Lin CL, Yang CW, Chiang CC et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2001;19[3]:301-307.
- 380 Kerr PB, Argiles A, Flavier JL et al. Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 1992;41[4]:1035-1040.
- 381 Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996;50[4]:1293-1302.
- 382 Raj DSC, Ouwendyk M, Francoeur R et al. Beta-2-Microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[1]:58-64.
- 383 Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Long-term complications of dialysis: pathogenic factors with special reference to amyloidosis. *Kidney Int Suppl* 1993;41:S78-S82.
- 384 Randoux C, Gillery P, Georges N et al. Filtration of native and glycated beta2-microglobulin by charged and neutral dialysis membranes. *Kidney Int* 2001;60[4]:1571-1577.
- 385 Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif.* 1998;16[5]:261-268.
- 386 Gerdemann A, Wagner Z, Solf A et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17[6]:1045-1049.
- 387 Stein G, Franke S, Mahiout A et al. Influence of dialysis modalities on serum AGE levels in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16[5]:999-1008.

- 388 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[3]:886-895.
- 389 Hutchison CA, Harding S, Mead G et al. Serum Free-Light Chain Removal by High Cutoff Hemodialysis: Optimizing Removal and Supportive Care. *Artificial Organs* 2008;32[12]:910-917.
- 390 Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4[4]:745-754.
- 391 Hutchison CA, Heyne N, Airia P et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;published online ahead of print.
- 392 De Smet R, Dhondt A, Eloit S et al. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22[7]:2006-2012.
- 393 Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A et al. Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration: the beta₂-microglobulin/albumin relationship. *Clin Nephrol* 2004;62[1]:21-28.
- 394 Kato A, Takita T, Furuhashi M et al. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010;14[2]:226-232.
- 395 Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[12]:2368-2376.
- 396 Giordano M, De FP, Lucidi P et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int* 2001;60[1]:235-242.
- 397 Giordano M, De FP, Lucidi P et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis in hemodialysis patients with normal nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2001;12[2]:349-354.
- 398 Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG et al. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61[6]:2240-2249.
- 399 Petrides P. Blut. In: Löffler, G, Petrides, P, Heinrich, P, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Heidelberg: Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2006: 951-1000.
- 400 Bergström J. Anorexia in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1996;16[3]:222-229.
- 401 Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334[7]:420-425.

- 402 Yang C-S, Chen S-W, Chiang C-H et al. Effects of increasing dialysis dose on serum albumin and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27[3]:380-386.
- 403 Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[4]:651-654.
- 404 Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD et al. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981;19[4]:593-602.
- 405 Cooper S, Iliescu EA, Morton AR. The relationship between dialysate protein loss and membrane transport status in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001;17:244-247.
- 406 Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD et al. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[7]:1285-1292.
- 407 Heaf J. CAPD adequacy and dialysis morbidity: detrimental effect of a high peritoneal equilibration rate. *Ren Fail.* 1995;17[5]:575-587.
- 408 Heaf J. Pathogenic effects of a high peritoneal transport rate. *Semin Dial.* 2000;13[3]:188-193.
- 409 Kim SB, Yang WS, Park JS. Role of hypoalbuminemia in the genesis of cardiovascular disease in dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19[Suppl 2]:S144-S149.
- 410 Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA et al. Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2003;19:240-245.
- 411 Heaf JG, Sarac S, Afzal S. A high peritoneal large pore fluid flux causes hypoalbuminaemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20[10]:2194-2201.
- 412 Ward RA. Protein-Leaking Membranes for Hemodialysis: A New Class of Membranes in Search of an Application? *J Am Soc Nephrol* 2005;16[8]:2421-2430.
- 413 Lonnemann G, Novick D, Rubinstein M et al. A switch to high-flux helixone membranes reverses suppressed interferon-gamma production in patients on low-flux dialysis. *Blood Purif.* 2003;21[3]:225-231.
- 414 Riegel W. Kontinuierliche Entgiftungsverfahren. In: Hörl, WH, Wanner, C, eds. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. 6th ed.: Georg Thieme Verlag, 1973: 107-115.
- 415 Cheung AK, Alford MF, Wilson MM et al. Urea movement across erythrocyte membrane during artificial kidney treatment. *Kidney Int* 1983;23[6]:866-869.

- 416 Kuhlmann MK, Riegel W. Quantifizierung von Blutreinigungsverfahren. In: Hörl, WH, Wanner, C, eds. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. 6th ed.: Georg Thieme Verlag, 1973: 202-212.
- 417 Göhl H, Buck R, Strathmann H. Basic features of the polyamide membranes. *Contrib Nephrol* 1992;96:1-25.
- 418 Morgera S, Haase M, Rocktaschel J et al. Intermittent high-permeability hemofiltration modulates inflammatory response in septic patients with multiorgan failure. *Nephron Clin Pract.* 2003;94[3]:c75-c80.
- 419 Morgera S, Haase M, Rocktaschel J et al. High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18[12]:2570-2576.
- 420 Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30[6].
- 421 Haase M, Bellomo R, Baldwin I et al. Beta2-microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2007;30[5]:385-392.
- 422 Morgera S, Haase M, Kuss T et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006;34[8]:2099-2104.
- 423 Arizono K, Nomura K, Motoyama T et al. Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22 Suppl 2:26-29.
- 424 Schindler R, Christ-Kohlrausch F, Frei U et al. Differences in the permeability of high-flux dialyzer membranes for bacterial pyrogens. *Clin Nephrol* 2003;59[6]:447-454.
- 425 Schindler R, Krautzig S, Lufft V et al. Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in-vitro dialysis with whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11[1]:101-108.
- 426 Lonnemann G, Behme TC, Lenzner B et al. Permeability of dialyzer membranes to TNF alpha-inducing substances derived from water bacteria. *Kidney Int* 1992;42[1]:61-68.
- 427 Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89[2]:630-639.
- 428 Bachmann U, Schindler R, Storr M et al. Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma. *NDT Plus* 2008;1[2]:106-108.
- 429 Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S et al. Early Reduction of Serum-Free Light Chains Associates with Renal Recovery in Myeloma Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22[6]:1129-1136.

430 Hutchison CA, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials* 2008;9:55.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Ralf Schindler für die Überlassung des Themas bedanken sowie für die fachliche Anleitung, viele wertvolle Anregungen, kritische Hinweise und für die kontinuierliche Betreuung der Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Raimund Senf und den Mitarbeitern der Dialysestation für die praktische Hilfe bei der Patientenbetreuung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Heidi Wilde für die exzellente Betreuung bei den Laborarbeiten. Bei Frau Dr. Tania Schink bedanke ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Vor allem aber danke ich meiner Familie für alle Unterstützung und Hilfe, die zu beschreiben noch nicht einmal im Ansatz möglich ist.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Poster bei wissenschaftlicher Tagung:

R. Schindler, W. Beck, C. Kneis, F. Kleefisch, and U. Frei. Randomized in vivo study on the elimination of inflammatory mediators by modified high-flux dialysis membranes. 20th Annual Meeting of the International Society of Blood Purification (ISBP), 5.-7. September 2002, Celle, Deutschland

Artikelmanuskript zum Thema der Dissertation in Vorbereitung

Selbständigkeitserklärung

Ich, Cordula Kneis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Dialysemembran-Modifikationen und Konvektion auf die Elimination von Mittelmolekülen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift