

J. Kaden¹, D. Abendroth²,
M. Marzinzig², G. May²

Untersuchungen zur Dynamik der Indolamin 2,3-Dioxygenase bei Patienten mit unterschiedlichen Verläufen nach Nierentransplantation

Die Aktivierung der Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO), dem Hauptenzym für die Katabolisierung von Tryptophan, führt zur Bildung immunsuppressiv wirkender Metabolite, wodurch der initialen Immunaktivierung entgegengewirkt wird. Das Interesse der Transplantationsimmunologen an diesem Regelmechanismus stieg sprunghaft an, nachdem im Mäusemodell gezeigt werden konnte, dass die IDO-Aktivität für die Akzeptanz semiallogener Feten von kritischer Bedeutung ist. Auf Basis experimenteller Daten wurde die Hypothese aufgestellt, dass die regulatorischen T-Zellen ihre immunsuppressive Funktion über eine IDO-Aktivitätssteigerung ausüben. Diese grundlegenden Erkenntnisse machen damit den Tryptophanstoffwechsel auch für die klinische Transplantation interessant. In einer retrospektiven Pilotstudie wurden 379 Seren von 40 Patienten mit definierten postoperativen Verläufen auf ihren Gehalt an L-Kynurenin als Maß für die IDO-Aktivität untersucht und zur Nierentransplantatfunktion in Beziehung gesetzt. Alle Patienten wiesen unmittelbar vor der Nierentransplantation signifikant erhöhte Kynureninwerte auf ($17,5 \pm 5$ nmol/ml; Gesunde: $4,3 \pm 1,5$; Organspender: $6,5 \pm 5,5$). Die postoperative Sofortfunktion der Transplantate ist mit einer Normalisierung der Kynureninwerte innerhalb von 3 – 5 Tagen assoziiert. Eine verzögerte Funktionsaufnahme der Transplantate ist immer mit erhöhten Kynureninwerten verbunden, die sich jedoch mit Funktionsaufnahme ebenfalls normalisieren. Bei einer fehlenden Funktionsaufnahme des Transplantates bleiben die präoperativ erhöhten Kynurenin Spiegel erhalten. Jeder zur Dialysepflicht führende Einbruch der Transplantatfunktion ist mit einer deutlichen Erhöhung des Kynurenin Spiegels assoziiert. Diese Befunde belegen einen engen Zusammenhang zwischen IDO-Aktivität und Nierentransplantatfunktion. Eine Erweiterung dieser Studie unter Einbeziehung von 156 Patientenverläufen zur endgültigen Klärung der Relevanz der Bestimmung der IDO-Aktivität steht vor dem Abschluss.

¹Vivantes Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinikum im Friedrichshain, Berlin; ²Chirurgische Klinik, Universität Ulm

Schlüsselwörter:

Nierentransplantation, Indolamin 2,3-Dioxygenase, Kynurenin

Kaden J, Abendroth D, Marzinzig M, May G (2007) Untersuchungen zur Dynamik der Indolamin 2,3-Dioxygenase bei Patienten mit unterschiedlichen Verläufen nach Nierentransplantation. Tx Med 19: 110-116

Study of Indolamine 2,3-Dioxygenase in Kidney Allograft Recipients with Different Postoperative Courses

The activation of indolamine 2,3-dioxygenase (IDO), the main enzyme involved in the catabolism of tryptophan, generates immuno-

suppressive metabolites which counter-regulates immune activation. The interest of transplant immunologists to this control circuit rose sharply after it could be shown that IDO activity is of critical importance for immunologic acceptance of semiallogeneic fetuses in a mouse model. Experimental data leads to the hypothesis that regulatory T-cells exert their immunosuppressive function by initiation of IDO activity. This basic findings made the tryptophan metabolism also interesting for clinical transplantation. In a retrospective pilot study the L-kynurenine levels were determined in 379 sera from 40 recipients with well defined postoperative courses. The level of kynurenine reflects the degree of IDO activation. All recipients showed pre renal transplant significant elevated kynurenine levels ($17,5 \pm 5$ nmol/ml; healthy people: $4,3 \pm 1,5$; organ donors: $6,5 \pm 5,5$). In recipients with immediately functioning renal grafts the kynurenine levels returned to normal within 3-5 days. Every delayed graft function was associated with elevated kynurenine levels, which also returned to normal after the beginning of graft function. In recipients with primarily functionless grafts the preoperative elevated kynurenine levels did not change. In recipients with primarily functioning grafts a breakdown of graft function was promptly associated with a significant elevation of kynurenine level. These findings give evidence for the importance of IDO activity also in clinical renal transplantation. An extended study enrolling 156 recipients is drawing to a close and should finally clarify the clinical relevance of IDO activity.

Key words:

kidney transplantation, indolamine 2,3-dioxygenase, kynurenine

Einleitung

Die essentielle Aminosäure Tryptophan spielt sowohl bei der Proteinsynthese als auch bei der Bildung von Serotonin eine wesentliche Rolle. Das Hauptenzym, das den Tryptophanabbau katalysiert, ist die Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO). Der primäre Metabolit, das Kynurenin, dient nach Bildung der Zwischenprodukte 3-Hydroxykynurenin, 3-Hydroxyanthranilsäure und Quinolinsäure zur Biosynthese von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD). Von wesentlicher Bedeutung ist dabei, dass die Indolamin 2,3-Dioxygenase durch Entzündungsmediatoren induziert wird (z.B. Interferon gamma [IFN γ], Tumornekrosefaktor alpha [TNF α], Lipopolysaccharidbindung an Toll-like-Rezeptoren), damit zu einem verstärkten Tryptophanabbau und einer Anhäufung der immunsuppressiv (proapoptotisch) wirkenden Metabolite

führt, wodurch der initialen Immunaktivierung entgegengewirkt wird. Während der Tryptophanstoffwechsel ursprünglich als angeborener Abwehrmechanismus bei Infektionen (z.B. Toxoplasmen, Chlamydien) beschrieben wurde (Übers.b. [1]), stieg das Interesse der Transplantationsimmunologen daran sprunghaft an, nachdem Munn et al. 1998 [2] im Mausmodell zeigen konnten, dass die IDO-Aktivität für das Überleben semiallogener Feten von kritischer Bedeutung ist. Aus den bislang vorliegenden experimentellen Daten wurde die Hypothese abgeleitet, dass die regulatorischen T-Zellen ihre immunsuppressive Funktion über eine IDO-Aktivitätssteigerung ausüben [3]. Die aktuelle Datenlage macht damit den Tryptophanstoffwechsel auch für die klinische Transplantationsimmunologie interessant (Übers.b. [1,4,5]). In Erweiterung der 2006 von Abendroth u. Marzinzig [6] vorgestellten Ergebnisse

wurden in einer umfangreichen retrospektiven Studie insgesamt 2011 tiefgefrorene Seren von 156 Patienten aus dem ehemaligen Nierentransplantationszentrum Berlin-Friedrichshain auf ihren Gehalt an L-Kynurenin als Maß für die IDO-Aktivität untersucht und zur Nierentransplantatfunktion in Beziehung gesetzt. In der vorliegenden Teilanalyse sollen ausschließlich die Ergebnisse der Patienten mit Transplantatsofortfunktion und komplikationsfreiem Verlauf bis zur stationären Entlassung, der Patienten mit verzögerter Aufnahme der Transplantatfunktion, aber ansonsten komplikationsfreiem Verlauf bis zur stationären Entlassung, sowie der Patienten ohne Funktionsaufnahme des Transplantates bzw. Funktionsverlust nach Sofortfunktion vorgestellt werden. Zum Vergleich werden auch die IDO-Aktivitäten der dazugehörigen Spender präsentiert.

Patientengut und Methoden

Patientengut

In die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 40 Patienten (19 Frauen, 21 Männer) eingeschlossen, denen im Nierentransplantationszentrum Berlin-Friedrichshain Nieren Verstorbener zwischen Februar 1990 und Juli 1993 übertragen wurden. Das mittlere Alter der Rezipienten betrug $42,6 \pm 12,1$ Jahre. Die Basisimmunsuppression bestand aus einer Dreifachkombination (Triple-Drug-Therapie, TDT) von Ciclosporin A, Steroiden und Azathioprin. Als Induktionstherapie bekamen diese Patienten entweder eine intraoperative, hochdosierte Gabe polyklonaler antilymphozytärer Globuline (9mg/kg ATG Fresenius, ATG-F, Gräfelfing, Deutschland) oder eine achttägige Gabe von jeweils 3mg/kg Körpergewicht ATG-F, ebenfalls intraoperativ beginnend.

Die angewandten Therapieschemata wurden bereits detailliert publiziert [7,8]. Zur Vermeidung eines 'Zytokinrelease'-Syndroms bekamen alle Patienten etwa eine Stunde vor Beginn der ATG-Infusion 500 mg Methylprednisolon appliziert. Die ATG-Infusionen wurden im Operationsaal unter Narkosebedingungen gestartet und vor Öffnen der Anastomosen beendet.

Studiendesign

Für den vorliegenden Studienteil wurden 379 Seren von 40 Patienten mit folgenden definierten postoperativen Verläufen analysiert, um einen Einblick in die Dynamik der Enzymaktivität zu erhalten:

- A) Sofortfunktion, keine Komplikationen, TDT+ATG-F-Bolus, 10 Patienten, 87 Seren.
- B) Sofortfunktion, keine Komplikationen, TDT+8d ATG-F, 6 Patienten, 41 Seren.
- C) Verzögerte Funktionsaufnahme, keine Komplikationen, TDT+ATG-F-Bolus, 7 Patienten, 81 Seren.
- D) Verzögerte Funktionsaufnahme, keine Komplikationen, TDT+8d ATG-F, 7 Patienten, 81 Seren.
- E) Keine Funktionsaufnahme des Transplantates mit nachfolgender Ektomie, TDT+ATG-F-Bolus (n=3), TDT+8d ATG-F (n=3), ohne Induktion (n=1), 7 Patienten, 41 Seren.
- F) Sofortfunktion mit nachfolgendem Funktionsverlust des Transplantates, Dialysepflicht und Transplantatektomie, TDT+ATG-F-Bolus (n=1), TDT+8d ATG-F (n=2), 3 Patienten, 32 Seren.

Zusätzlich standen für vergleichende Betrachtungen insgesamt 52 Seren von Organspendern und 67 Seren von Rezipienten unmittelbar vor der Transplantation zur Verfügung.

Methoden

Die Blutentnahmen für das routinemäßige Monitoring erfolgten jeweils montags, mittwochs und freitags zwischen 7 und 8 Uhr, alle Serumreste wurden portioniert und bei -30 °C eingefroren.

Die retrospektive Bestimmung derIDO-Aktivität erfolgte indirekt durch Messung der L-Kynureninkonzentration in den Seren.

Die routinemäßige Konzentrationsermittlung des C-reaktiven Proteins im Serum erfolgte am Nephelometer BN100 (Behringwerke AG, Marburg, Deutschland) am Tag der Blutentnahme.

Ergebnisse

1. Vergleich der Kynureninwerte bei Gesunden, Organspendern und Patienten unmittelbar vor der Nierentransplantation

Die mittleren Kynureninspiegel der drei Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 1 ausgewiesen. Diese Daten belegen eindeutig einen signifikant erhöhten Kynureninspiegel bei den Patienten unmittelbar vor der Transplantation, d.h. im Status des Dialysepatienten. Eine Analyse der in Tabelle 2 dargestellten postoperativen Funktionen von Nieren, die von Organspendern mit eindeutig erhöhten ($>x+3s$ der Messwerte bei Gesunden) Kynureninspiegeln stammten, zeigt eine Häufung von verzögerten oder fehlenden Funktionsaufnahmen (7 der 9 Fälle). Andererseits liegt der durchschnittliche Kynureninspiegel der hier untersuchten Spender von Nieren mit Sofortfunktion (n=16) bei $5,2 \pm 3,1$ nmol/ml. Dieser mögliche Zusammenhang zwischen dem Kynureninspiegel

der Organspender und der postoperativen Transplantatfunktion muss aber anhand einer größeren Patientenzahl erhärtet werden. Die mittleren kalten Ischämiezeiten (KIZ) beider Gruppen (hohe Kynureninwerte der Spender [n=9] versus Rezipienten mit Sofortfunktion [n=16]) unterscheiden sich trotz einer mittleren Differenz von 320min nicht signifikant (1299 ± 343 versus 1079 ± 618).

2. Kynureninwerte bei Patienten mit Transplantatsofortfunktion

In dieser Gruppe befinden sich 16 Patienten, die entweder einen intraoperativen ATG-Bolus (n=10) erhalten haben, oder über 8 Tage mit ATG behandelt wurden (n=6). Kriterien für die Aufnahme in diese Gruppe waren sowohl die Sofortfunktion ohne Dialysebedarf als auch ein Serumcreatininspiegel <200 $\mu\text{mol/L}$ bereits am 5. postoperativen Tag. Unter diesen Bedingungen ist in beiden Therapiegruppen ein schneller

Tab. 1: L-Kynureninspiegel (nmol/ml) bei verschiedenen Probandengruppen

Probanden	Anzahl	L-Kynureninspiegel $\bar{x} \pm s$
Gesunde [6]	50	$4,3 \pm 1,5$
Organspender	52	$6,5 \pm 5,5$
Nierentransplantatempfänger vor der Operation	67	$17,4 \pm 5,0$

Tab. 2: Die postoperative Funktion der Nieren von Spendern mit erhöhten Kynureninkonzentrationen ($>x+3s$ vom Mittelwert Gesunder)

Patient Nr.	Frau/ Mann	Alter (a)	KIZ (min)	Kynurenin (nmol/ml)	Funktion der Nieren post op	Entlassung	
						Tag	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)
1430	M	39	669	13,3	SF	33	99
1354	F	33	1644	26,1	SF	Exitus letalis d26 nach Blutung	
1286	F	31	760	10,3	DGF, 6 D	50	171
1290	M	36	1320	20,6	DGF, 9 D	30	277
1431	F	35	1427	19,5	DGF, 4 D	87	109
1225	M	49	1460	10,6	DGF, 22 D	59	364
1255	M	47	1495	20,5	DGF, 6 D	44	160
1242	M	44	1430	14,8	DGF, 5 D	Rejektion, Ektomie d30	
1368	M	25	1491	11,4	oF	Ruptur, Ektomie d9	

Abkürzungen : KIZ = kalte Ischämiezeit (min), SF = Sofortfunktion, DGF = Delayed Graft Function, oF = ohne Funktionsaufnahme, 6 D = 6 postoperative Dialysen, d26 = Tag 26

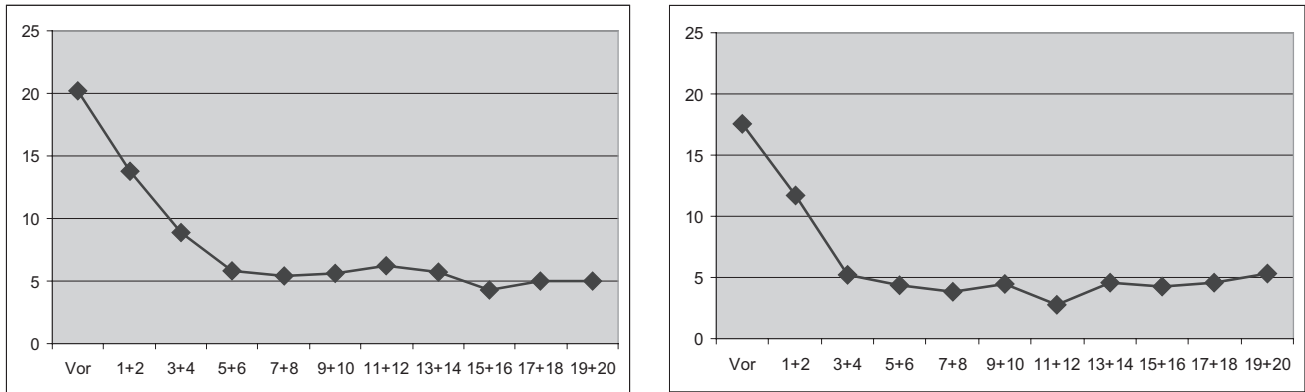


Abb. 1: Kynureninspiegel bei Patienten mit Sofortfunktion der Nierentransplantate (n=16)
linkes Bild: ATG-Bolus zur Induktion (n=10), rechtes Bild: ATG an 8 Tagen (n=6)
Ordinate: nmol/ml L-Kynurenin; Abszisse: Tage nach Nierentransplantation

Abfall der präoperativ erhöhten Werte (ATG-Bolus versus ATG 8d = $20,2 \pm 7,2$ versus $17,5 \pm 4,4$ nmol/ml) mit einer Normalisierung zwischen dem 3. bis 5. postoperativen Tag zu verzeichnen (Abb. 1). Bei fehlenden Komplikationen blieben die Kynureninspiegel stabil auf diesem Niveau.

3. Kynureninspiegel bei Patienten mit verzögerter Aufnahme der Transplantatfunktion

In dieser Gruppe befinden sich 14 Patienten, die entweder einen intraoperativen ATG-Bolus (n=7) erhalten haben oder über 8 Tage mit ATG behandelt wurden (n=7). Kriterium für die Aufnahme in diese Gruppe waren die Notwendigkeit einer postoperativen Dialysebehandlung bei Erreichung einer Dialysefreiheit bis zum 15. postoperativen Tag. In beiden Therapiegruppen erhielten die Patienten zwischen 4 bis 7 Dialysen in den ersten zwei Wochen. Die

präoperativen Kynureninwerte waren in beiden Therapiegruppen ebenfalls signifikant erhöht (ATG-Bolus-Gruppe versus ATG 8d = $16,6 \pm 2,6$ versus $20,2 \pm 3,7$ nmol/ml). Der postoperative Abfall der Kynureninkonzentration verzögerte sich erheblich im Vergleich zur Patientengruppe mit Sofortfunktion und zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Anzahl der jeweils noch dialysepflichtigen Patienten. Mit Erreichen der Dialysefreiheit kam es bei fehlenden Komplikationen in beiden Therapiegruppen zu einer Normalisierung der Kynureninspiegel, zuerst in der ATG-Bolusgruppe (nach 3–5 Tagen, danach auch in der 8d-ATG-Gruppe (Abb. 2).

4. Kynureninspiegel bei Patienten ohne Aufnahme der Transplantatfunktion bzw. Funktionsverlust nach Sofortfunktion

In dieser Gruppe befinden sich 7 Patienten ohne Aufnahme der Transplan-

tatfunktion und 3 Patienten, bei denen die Transplantatfunktion nach Sofortfunktion mit Dialysefreiheit zusammenbrach und zur Transplantatektomie führte. In Abb. 3 sind die mittleren Kynureninwerte der Patienten ohne Transplantatfunktion dargestellt. Die wiederum präoperativ erhöhten Kynureninspiegel ($19,1 \pm 5,5$ nmol/ml) blieben bei diesen Patienten im Verlauf auf dieser Höhe bestehen, obwohl durch die kleine Probandenzahl gewisse Abweichungen zu verzeichnen sind. Selbstverständlich waren alle Patienten in der postoperativen Phase dialysepflichtig. Die Transplantate wurden bei diesen Patienten nach 8 bis 25 Tagen, im Mittel nach 15,8 Tagen, wieder entfernt. In Abb. 4 sind drei Patientenverläufe dargestellt, die sowohl den Abfall der präoperativ erhöhten Kynureninwerte bis zum 4. postoperativen Tag in den Normbereich als auch den unverzüglichen erneuten Konzentrationsanstieg des Kynurenins bei dialysepflichtiger Verschlechterung der Transplantatfunk-

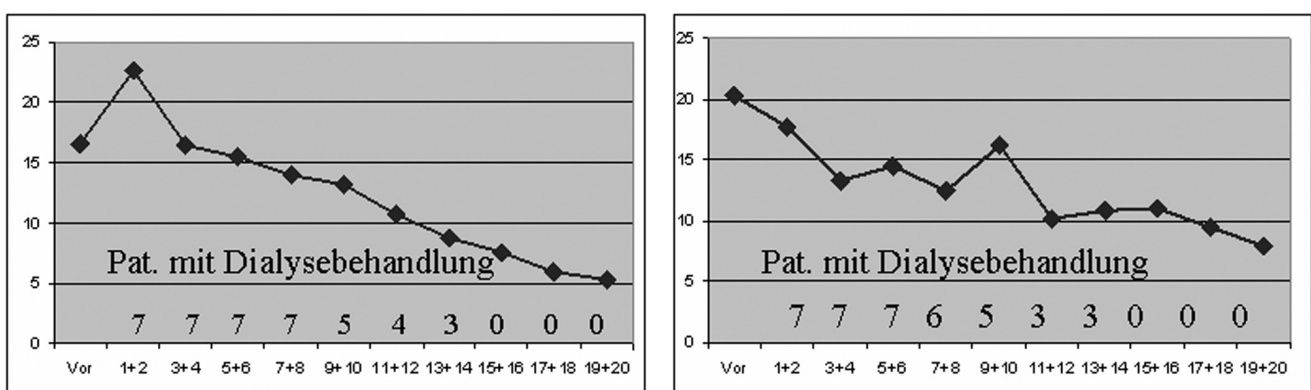


Abb. 2: Kynureninspiegel bei Patienten mit verzögerter Aufnahme der Transplantatfunktion (n=14)
linkes Bild: ATG-Bolus zur Induktion (n=7), rechtes Bild: ATG an 8 Tagen (n=7)
Ordinate: nmol/ml L-Kynurenin; Abszisse: Tage nach Nierentransplantation

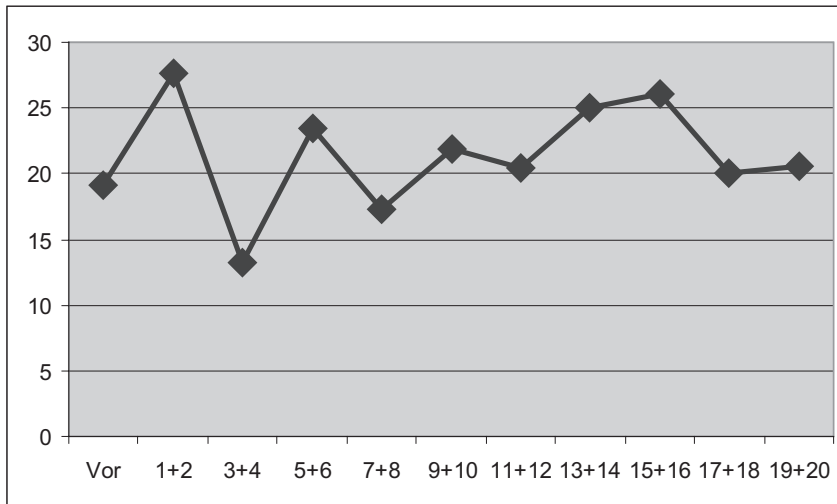


Abb. 3: Kynureninspiegel bei Patienten ohne Aufnahme der Transplantatfunktion Dialysepflicht bis zur Transplantatektomie, die im Mittel 15,8 Tage (8 – 25 Tage) nach Transplantation erfolgte.
Ordinate: L-Kynurenin (nmol/ml); Abszisse: Tage nach Nierentransplantation

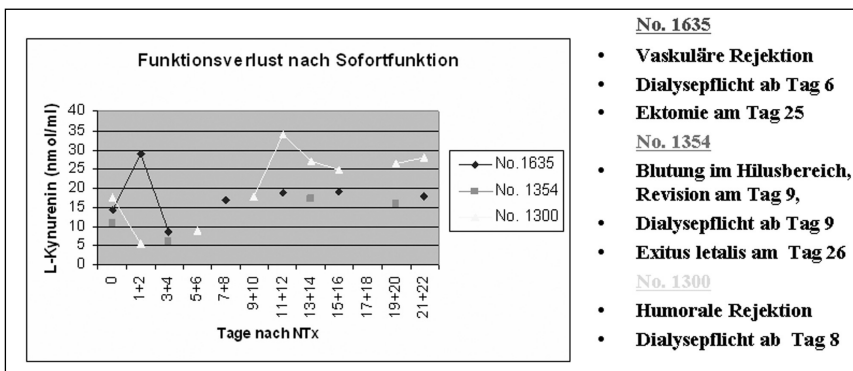


Abb. 4: Kynureninspiegel bei Patienten mit Transplantatsofortfunktion und nachfolgendem Funktionsverlust (n=3)

tion zeigen. Bei zwei Patienten waren nicht beherrschbare vaskuläre/humorale Rejektionen die Ursache für das Transplantatversagen, bei dem dritten Patienten kam es zu Blutungen im Hilusbereich mit erheblichen Kompressionserscheinungen, wobei es trotz zügiger Revision bei weiteren Nachblutungen zum Erliegen der Transplantatfunktion mit erneuter Dialysepflicht kam.

Diskussion

Der Abbau des Tryptophans erfolgt sowohl über die in der Leber vorkommende, nicht induzierbare und für eine gewisse Grundaktivität verantwortliche Tryptophan 2,3-Dioxygenase als auch die bei Immunaktivierungen in vielen Geweben und Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, Endothelien, Pla-

zenta u.a.) induzierbare Indolamin 2,3-Dioxygenase, deren Aktivität anhand des gut messbaren Metaboliten L-Kynurenin indirekt bestimmt werden kann. Während bei der Immunaktivierung proinflammatorische Mediatoren, insbesondere IFN γ , TNF α und die Toll-like-Rezeptorligation durch z.B. Lipopolysaccharide eine entscheidende Rolle spielen, wird die zur Erhaltung einer Immunbalance erforderliche Gegenregulation u.a. durch die IDO-Aktivierung an den o.g. Zellen sowie die Expression von FOXP3 und CTLA4 an T-Zellen realisiert. Eine IDO-Aktivierung scheint somit immer das Resultat einer vorausgegangenen Immunaktivierung/Entzündung zu sein. Da Letztere auf dem Gebiet der Organtransplantation immer vorhanden sind, könnte die immunregulatorische IDO-Aktivität eine wesentliche Rolle sowohl bei der Modulation der Transplantatimmunität

als auch bei der Toleranzausbildung spielen.

Im Jahr 1998 veröffentlichten Munn et al. [2] experimentelle Daten, wonach das den Tryptophanstoffwechsel steuernde Enzym Indolamin 2,3-Dioxygenase für den Schutz des Feten vor einer immunologischen Abstoßung verantwortlich ist. In den gewählten syngenen (CBA x CBA) und allogenen (CBA x C57Bl/6) Mäusemodellen ließen sich 7,5-9,5 Tage nach der Konzeption in der Plazenta eine erhöhte IDO-Transkription registrieren. Nach Behandlung der Weibchen ab Tag 4,5 nach Konzeption mit dem IDO-Inhibitor 1-Methyl-Tryptophan wurden alle semiallogenen Feten bis zum Tag 9,5 abgestoßen. Das histologische Bild zeigte Hä-morrhagien und Entzündungszeichen. Alle syngenen Feten überlebten problemlos. Die Hemmung des Tryptophanstoffwechsels setzt nach Ansicht der Autoren die immunologischen Abwehrmechanismen wieder in Gang und die Abstoßung ist das Resultat einer spezifischen T-Zellantwort gegen die väterlichen Antigene, wobei es nach Properdinfreisetzung durch die T-Zellen zu einer alternativen Complementaktivierung kommt. Diese Befunde stützen die Hypothese, wonach der sich entwickelnde Fetus mit der Fähigkeit zur IDO-Expression über einen Mechanismus verfügt, der die zu seiner Entwicklung notwendige Toleranz selbst induziert.

Dass die lokale IDO-Expression auch im Rahmen der Transplantation einen schützenden Effekt ausüben kann, berichteten Alexander et al. [9] vier Jahre später. Die Autoren bewirkten eine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit von Inselzellen ebenfalls im Mäusemodell (NOD-Mäuse) nach IDO-Gentransfer mittels Adenoviren von $32 \pm 11,8$ auf $52,7 \pm 39$ Tage. Andererseits führte die Behandlung von Ratten mit 1-Methyl-Tryptophan zu einer schnelleren Abstoßung von Lebertransplantaten [10].

Diese tierexperimentellen Daten führen zwangsläufig zu den Fragen, ob sich erstens die lokalen Veränderungen auch systemisch nachweisen lassen und zweitens, ob sich durch die indirekte Bestimmung der IDO-Aktivität über die Quantifizierung des L-Kynurenins diagnostisch oder prognostisch verwertbare Aussagen treffen lassen.

In einer retrospektiven Pilotstudie wurden deshalb 379 Seren von 40 Patienten

mit definierten postoperativen Verläufen ‚en bloc‘ und verblindet auf ihren Gehalt an L-Kynurenin als Maß für dieIDO-Aktivität untersucht und zur Nierentransplantatfunktion in Beziehung. Die Seren stammen aus unserer Serumbank. Anhand der vorliegenden Patientendaten konnten somit eindeutige Verläufe ausgewählt werden, um mögliche Veränderungen in den bestimmten Kynureninkonzentrationen auch eindeutig zuordnen zu können. Alle Patienten bekamen als Basisimmunsuppression eine Dreifachtherapie, bestehend aus Ciclosporin, Steroiden und Azathioprin. Lediglich die gewählte Induktionstherapie mit polyklonalen Antikörpern (ATG Fresenius) gliederte sich in zwei Regime. Die Rezipienten bekamen entweder einen intraoperativen hochdosierten (9 mg/ml) ATG-Bolus oder ATG-Infusion über 8 Tage von jeweils 3 mg/ml, jedoch ebenfalls intraoperativ beginnend [7, 8].

Bereits 2006 haben Abendroth u. Marzinzig [6] bei Gesunden einen L-Kynureninspiegel von $4,3 \pm 1,5$ nmol/ml beschrieben. Demgegenüber wiesen alle in der vorliegenden Studie untersuchten Empfänger unmittelbar vor der Nierentransplantation deutlich erhöhte Spiegel von $17,5 \pm 5,0$ nmol/ml auf. Die zur Transplantation kommenden Dialysepatienten scheinen somit in einem Zustand der chronischen Immunaktivierung/Entzündung zu sein. Bei allen Patienten mit einer sofortigen Funktionsaufnahme des Transplantates kam es zu einer steten und schnellen Verminderung des Kynureninspiegels, um bereits zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag den Normbereich zu erreichen. Bei fehlenden nachfolgenden Komplikationen (Infektionen, Rejektionskrisen u.a.) blieben die Kynureninspiegel während des gesamten Beobachtungszeitraumes im Normbereich. Im Gegensatz dazu hatten alle Rezipienten mit einer verzögerten postoperativen Funktionsaufnahme des Transplantates bis zur Funktionsaufnahme und damit dem Absetzen einer zusätzlichen Dialysebehandlung deutlich erhöhte Kynureninspiegel.

Diese Dynamik derIDO-Aktivierung steht im Gegensatz zu den Befunden, die wir bei Bestimmung von Interleukin-6 (IL-6), dem C-reaktiven Protein (CRP), dem Myeloid-Related Protein (MRP 8/14) und dem Lipopolysaccharid-bindenden Protein (LBP) veröffentlicht haben [11,12,13,14].

In einer Untersuchung an 26 Patienten aus unserem Zentrum [11] mit Transplantatsofortfunktion und komplikationslosen Verläufen lagen die mittleren präoperativen Werte von CRP und IL-6 im Normbereich (CRP: $4,5 \pm 10,7$ mg/l, IL-6: $3,4 \pm 12,4$ pg/ml, Methode: Quantikine IL-6 Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Unmittelbar postoperativ (1./2.Tag) stiegen beide Proteine in ihrer Konzentration erheblich an und erreichten bereits am 1./2. Tag nach der Transplantation ihre Konzentrationsgipfel (CRP: $35,3 \pm 33,7$ mg/l, IL-6: $25 \pm 38,9$ pg/ml). Die anschließende Konzentrationsminderung war stetig, zwischen dem 5. und 7. Tag waren die Normbereiche erreicht, wobei das IL-6 dem CRP voranging. Signifikante Konzentrationsunterschiede konnten bei Patienten mit Transplantatsofortfunktion und verzögerter Funktionsaufnahme nicht festgestellt werden.

Vergleichbare Kinetiken mit präoperativen Werten im Normbereich, postoperativen Anstiegen mit Gipfeln am 1./2. Tag, Normalisierung bis zum 5. Tag und fehlende Differenzen zwischen Sofortfunktion und verzögerter Funktion wurden auch beim MRP 8/14 gefunden[13]. Das Myeloid-Related Protein wird nach Aktivierung von Monozyten/Makrophagen bei akuten Entzündungsreaktionen nach Calciumeinstrom aus den zwei im Zytoplasma vorliegenden Ca^{2+} bindenden Proteinen MRP8 und MRP14 gebildet. Nach Sekretion während der transendothelialen Migration erfolgt der Nachweis in Serum und Urin. MRP8 und MRP14 gehören zur Familie der Ca^{2+} bindenden S100-Proteine, die alle Ca^{2+} abhängigen Signal- und Differenzierungsprozesse im Immunsystem beeinflussen.

Auch das im Wesentlichen in der Leber synthetisierte Akute-Phase-Protein LBP (Lipopolysaccharid-bindendes Protein), das nach Bindung an Lipopolysaccharide (LPS) deren Transfer an membran gebundenes CD14 von Monozyten und Makrophagen katalysiert, wirkt alsIDO-Aktivator. Da das CD14-Glykoprotein über keine zytoplasmatische Domäne verfügt, erfolgt die Signaltransduktion über Toll-like Rezeptoren (TLR), die als Transmembranproteine über eine Aktivierung des NF κ B die Induktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF α) induzieren [15,16]. Die bei den 45 Patienten aus unserem Zentrum ermittelte Ursache

für einen nicht-infektiös bedingten LBP-Anstieg war die intraoperativ induzierte Lymphozytolyse durch die Infusion hoher Dosen antilymphozytärer Antikörper. Bei dieser Therapieform wurde, wie in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt, die Zahl der peripheren CD3+ T-Lymphozyten von präoperativ $789 \pm 416/\mu$ l auf $44 \pm 50/\mu$ l am 1. postoperativen Tag reduziert, wobei die Verminderung etwa 1 Stunde nach Öffnen der Anastomosen nahezu komplett war [17]. Im gleichen Zeitraum kam es zu einem deutlichen Anstieg von IL-6 und TNF α [17], und am 1. postoperativen Tag waren CRP und PCT ebenfalls signifikant erhöht [8]. Von allen drei betrachteten Proteinen befand sich trotz vergleichbarer Konzentrationsabfälle das LBP zuerst wieder im Referenzbereich. Beim Vergleich mit dem CRP fällt in dem vorliegenden Patientengut eine gleichsinnige und zeitlich übereinstimmende Dynamik auf.

Die zitierten wie auch die aktuell vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigen eindeutig, dass dieIDO-Aktivierung einer anderen postoperativen Dynamik unterliegt als CRP, LBP, MRP8/14 und IL-6. Auch die unterschiedlichenIDO-Aktivierungen bei Sofortfunktionen und verzögerten Funktionsaufnahmen der Transplantate ließen sich bei den anderen Proteinen nicht nachweisen.

Eine zusammenfassende Wertung der aktuellen Ergebnisse ergibt, dass bei Patienten, die einer Dialysebehandlung bedürfen, d.h. unmittelbar vor Nierentransplantation als auch bei verzögerter Funktionsaufnahme, bei fehlender Funktionsaufnahme und bei Zusammenbruch der Transplantatfunktion deutlich erhöhte Kynureninwerte gemessen werden, die eineIDO-Aktivierung anzeigen. Im Sinne des beschriebenen Regelkreises ist die Anhäufung der immunsuppressiv wirkenden Metabolite als Reaktion auf eine Immunaktivierung/Entzündung zu werten, die auf diese Weise eine Gegenregulation erfährt.

Ohne spekulative Erörterungen anzustellen, lassen sich folgende eindeutige aktuellen Ergebnisse formulieren:

- Alle Dialysepatienten haben vor der Nierentransplantation erhöhte Kynureninwerte.
- Die postoperative Sofortfunktion ist mit einer Normalisierung der Kynureninwerte innerhalb weniger Tage assoziiert.

- Die verzögerte Funktionsaufnahme ist mit erhöhten Kynureninwerten verbunden, die sich mit Funktionsaufnahme und Absetzen der Dialysebehandlung normalisieren.
- Eine fehlende Funktionsaufnahme ist unter der erforderlichen Dialysebehandlung mit konstant erhöhten Kynureninwerten auf Prä-Transplantationsniveau verbunden.
- Jeder zur Dialysepflicht führende Einbruch der Transplantatfunktion ist mit einem schnellen Kynureninanstieg assoziiert.

Eine endgültige Einschätzung der diagnostischen und/oder prognostischen Wertigkeit sollte nach Auswertung aller in diese Studie eingeschlossenen Patientenverläufe möglich sein.

Literatur

1. Zarnani AH, Dokouhaki P, Jedd-Tehrani M (2004) Indolamine 2,3-dioxygenase and immunological tolerance during pregnancy. *IJI* 1: 143-153
2. Munn D, Zhou M, Attwood JT et al. (1998) Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 281: 1191-1193
3. von Boehmer H (2005) Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 6: 338-644
4. Mellor AL, Munn DH (2004) IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nature Rev Immunol* 4: 762-774
5. Hainz U, Jürgens B, Heitger A (2007) The role of indolamine 2,3-dioxygenase in transplantation. *Eur Soc Organ Transplant* 20: 118-127
6. Abendroth D, Marzinzig M (2006) Mögliche Funktion von Indolamin 2,3 Dioxygenase (IDO) in der renalen Transplantatabstoßung und in der Überwachung von Immunsuppressiva. *TxMed* 18: 67
7. Kaden J (1999) Optimal management of induction therapy with ATG in kidney allograft recipients. *Int J Immunother* 15: 115-124
8. Kaden J, Strobelt V, May G (1998) Short and long-term results after pretransplant high-dose single ATG-Fresenius bolus in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 30: 4011-4014
9. Alexander AM, Crawford M, Bertera S et al. (2002) Indolamine 2,3-dioxygenase expression in transplanted NOD islets prolongs graft survival after adoptive transfer of diabetogenic splenocytes. *Diabetes* 51: 356-364
10. Miki T, Sun H, Lee Y et al. (2001) Blockade of tryptophan catabolism prevents spontaneous tolerance of liver allografts. *Transplant Proc* 33: 129-130
11. Kaden J, Groth J, Hoffmann P (1981) Immunologische Überwachung von Patienten nach Nierentransplantation. *Z Urol Nephrol* 74: 771-778
12. Schütze B (1998) Vergleichende Untersuchungen zum qualitativen und quantitativen Verhalten von Interleukin 6 und dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor im Serum bei Immunaktivierung oder Entzündung sowie ihre klinisch-diagnostische Relevanz am Beispiel der Nierentransplantation. *Math.-Nat. Diss*, Berlin
13. Kaden J, May G, Strobelt V, Mauracher S, Zecher A, Wesslau C (2003) Serum levels of Myeloid-Related Protein 8/14 (MRP 8/14): Dynamics and di-

agnostic relevance after kidney transplantation. *TxMed* 15: 31-39

14. Kaden J, Zwerenz P, Lambrecht HG, Dostani R (2002) Lipopolysaccharide-binding protein as a new and reliable marker after kidney transplantation. *Transpl Int* 15: 163-172
15. Yang R-B, Mark MR, Gray A et al. (1998) Toll-like receptor-2 mediated lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 395: 284-288
16. Gerard C (1998) For whom the bell tolls. *Nature* 395: 217-219
17. Kaden J, May G, Müller P, Groth J, Strobelt V, Eger E, Wohlfahrt (1995) Intraoperative high-dose anti-T-lymphocyte globulin bolus in addition to triple-drug therapy improves kidney graft survival. *Transplant Proc* 27: 1060-1061

Akademie Niere (Hrsg.)

II. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere

Der „Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten“ bietet ein Update zu relevanten klinischen Arbeitsfeldern - für Internisten, Chirurgen, Intensivmediziner. Die 43 konzentriert und präzise geschriebenen Beiträge vermitteln umsetzbares Wissen zu den Themen

- glomeruläre Erkrankungen
- Systemerkrankungen
- Elektrolytstörungen, akutes Nierenversagen
- chronische Niereninsuffizienz, Dialyse
- Nierentransplantation
- Hypertonie

Der Band eignet sich als Nachschlagewerk. Er enthält reichhaltige Illustrationen und konkrete Therapieanleitungen.

416 Seiten, Preis: 40,- Euro
ISBN 978-3-89967-391-3

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, 49525 Lengerich,
Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550,
pabst.publishers@t-online.de
www.pabst-publishers.de
www.transplantation.de

Doz. Dr. Jürgen Kaden
Institut für Laboratoriumsdiagnostik
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
E-Mail: juergen.kaden@vivantes.de