

Aus dem Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Kramer) und dem Institut für  
Pharmazie (geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U. Lindequist)  
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**"Untersuchung von Möglichkeiten zur Früherkennung von  
Infektionen sowie zur Stimulierung der Immunantwort bei  
Dialysepatienten"**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2006

vorgelegt von:

Matthias Daut

geb. am 14.10.1969

in Stralsund

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. A. Kramer

2. Gutachter: Prof. Dr. W. Jilg

**TAG DER DISPUTATION: 02.05.2007**

	3
<b>1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstellung	6
1.2 Nosokomiale Infektionen bei Dialysepatienten und Möglichkeiten der Prävention	7
1.3 Inzidenz der Virushepatitis B und C im Dialysezentrum Stralsund	11
1.4 Möglichkeiten zur Früherkennung von Infektionen	13
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>16</b>
2.1 Inzidenz der Virushepatitis im Stralsunder Dialysezentrum	16
2.2 Vor- und Hauptstudie	16
2.3 Bestimmung des Neopterinserumspiegels	20
2.4 Bestimmung des Procalcitoninserumspiegels	20
2.5 Bestimmung des SCN -Serumspiegels	21
2.6 Bestimmung der HBsAk	21
2.7 Statistische Auswertung	22
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>23</b>
3.1 Inzidenz der Virushepatitis bei Stralsunder Dialysepatienten	23
3.2 Immunisierung	25
3.3 Neopterin Spiegel	27
3.4 Procalcitonin Spiegel	30

	4
3.5 SCN -Spiegel	31
3.6 Einfluss einer SCN -Zufuhr während der Immunisierungsphase auf den Antikörpertiter	33
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>37</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>56</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>

**VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN UND  
SYNONYMA**

DNA	Desoxyribonucleinsäure
EIA	Enzym-Immunoassay
HBcAg	Hepatitis B core-Antigen
HBsAg	Hepatitis B surface-Antigen
HbsAk	Hepatitis B surface-Antikörper
HBV	Hepatitis B Virus (Dane-Partikel)
HCV	Hepatitis C Virus
KM	Körpermasse
RIA	Radioimmunoassay
SCN	Thiocyanation

## 1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

### 1.1 Problemstellung

Mittels einer retrospektiven Krankenblattanalyse in einem langjährig etablierten Dialysezentrum sollte zunächst die Bedeutung des Auftretens und des Verlaufs von Hepatitis B-Infektionen bei Dialysepatienten ermittelt werden. Dabei sollten zudem die verschiedenen angewendeten Präventionsmaßnahmen erfasst und beurteilt werden.

Über den SCN -Serumspiegel bei Dialysepatienten war zu Beginn dieser Studie nichts bekannt. Aufgrund der restriktiven Diätkost sowie durch die Dialysebehandlungen war ein SCN -Mangel zu erwarten. Im Rahmen dieser Studie sollte der Nachweis dieses dialysebedingten Verlustes sowie des in der Konsequenz vorliegenden SCN -Mangelzustandes bei Dialysepatienten geführt werden. Auf dieser experimentellen Grundlage sollte versucht werden, den Mangelzustand durch Zuführung von SCN in Form von Kohlpresssafttabletten zu beheben.

Aufgrund des durch die urämische Stoffwechsellage hervorgerufenen Immundefektes sind Dialysepatienten für eine schlechte Antikörperbildung nach einer Hepatitis B-Schutzimpfung bekannt [Lacson et al. 2005]. Bei ihnen steht die geringe Erfolgsrate einer hohen Impfnotwendigkeit gegenüber.

Es haben sich bei gesunden Probanden Hinweise ergeben, dass durch SCN -reiche Ernährung während der Phase einer Hepatitis B-Schutzimpfung die Effektivität dieser Schutzimpfung erhöht werden kann [Jülich et al. 1997]. Es erschien daher aussichtsreich, den Einfluss der SCN -Supplementierung durch die Bestimmung der Anti HBs-Titer nach Schutzimpfung zu kontrollieren.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob trotz der engen Korrelation zwischen Neopterin- und Kreatininclearance und den daraus resultierenden

individuellen Neopterinserumkonzentrationen auch bei Dialysepatienten durch Neopterinbestimmung eine Aktivierung des zellvermittelten Immunsystems nachgewiesen werden kann. Als Modell für diese Untersuchungen wurde die Immunisierung mit Hepatitis B-Oberflächenantigen gewählt. Wenn eine Aktivierung des Immunsystems zuverlässig erkannt wird, könnten durch regelmäßige Neopterin Spiegelbestimmungen bei Dialysepatienten frühe Hinweise auf eine Infektion erhalten werden.

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung lagen keine Erkenntnisse über den Procalcitoninserumspiegel bei Dialysepatienten vor. Die wiederholten Bestimmungen dieser Serumspiegel während einer Hepatitis B-Schutzimpfung sollten zusätzliche Einblicke in die Aktivierung von Immunvorgängen bei Dialysepatienten und mögliche Hinweise auf eine diagnostische Nutzung bei diesen Patienten geben.

## 1.2 Nosokomiale Infektionen bei Dialysepatienten und Möglichkeiten der Prävention

Die Dialyse ist der Versuch der Aufrechterhaltung physiologischer Funktionsabläufe bei Verlust der Nierenfunktion. Trotz allen technischen Fortschritts der vergangenen Jahre gehören virale und bakterielle Infektionen zu den Hauptgründen für die hohe Morbidität und Mortalität bei den Dialysepatienten [Kahn et al. 1993, Kessler et al. 1993]. Die häufigen invasiven medizinischen Maßnahmen bei gleichzeitig reduzierter Immunabwehr sind ein Risiko für eine Erregerübertragung mit nachfolgender Infektion.

Eine Infektion liegt vor, wenn ein Mikroorganismus die inneren und äußeren Oberflächen durchdringt, sich vermehrt, die Abwehrmechanismen des Körpers überwindet und eine Schädigung von Geweben hervorruft. Der

Körper reagiert auf das Eindringen eines Erregers mit der Aktivierung des Immunsystems. Dialysepatienten sind aufgrund eines bekannten Immundefektes verstärkt infektionsgefährdet. Dieser Immundefekt, hervorgerufen durch die manifeste Urämie, wird bedingt durch die Abnormitäten in Granulocyten- und Lymphocytenproduktion und –funktion [Hammerschmidt 1985, Haag-Weber et al. 1993].

Die Infektion kann folgenden Verlauf nehmen:

- Beschränkung von Entzündungsreaktionen auf den Infektionsort (lokale Infektion),
- systemische Metastasierung mit Manifestation als Infektionskrankheit mit Elimination der Erreger oder Verlauf als chronische Infektion,
- letaler Verlauf.

Bei Dialysepatienten besteht in der Regel eine Abwehrschwäche, deshalb verlaufen Infektionen oft schwerer und werden in vielen Fällen chronisch. Um die Patienten zu schützen, ist die Einhaltung aller Hygienemaßnahmen erforderlich. Eine der wichtigsten Maßnahmen zur Bekämpfung von Infektionen bei Dialysepatienten ist die konsequente Schwarz-Weiß-Trennung, sog. Distanzierung. In Bezug auf die Distanzierung von Infizierten bzw. Kolonisierten zu Gesunden zum Schutz vor Krankheitserregern muss der Erkennung von Trägern von Krankheitserregern gerade bei Dialysepatienten besondere Sorgfalt gewidmet werden.

Procalcitonin ist ein diagnostischer Laborparameter für bakterielle, parasitäre und mykotische Infektionen. Virale Infektionen können frühzeitig durch die Bestimmung von Neopterin erkannt werden. Über die Einsatzmöglichkeiten dieser beiden sich in ihrer Aussage ergänzenden Infektionsmarker bei Dialysepatienten lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung nur unzureichende Erkenntnisse vor.

Infektiöse Komplikationen sind nach wie vor eine wesentliche Ursache der



Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten [Kessler et al. 1993]. Bemühungen, durch eine geeignete Diät die Abwehrkräfte von Dialysepatienten zu stärken, verdienen daher besondere Aufmerksamkeit. Im Rahmen einer gesunden Ernährung sollte auf eine ausgeglichene SCN - Bilanz geachtet werden, da bei verschiedenen Versuchs- und Nutztierspezies eine Stimulierung der Immunantwort durch SCN nachgewiesen wurde [Weuffen et al. 1994]. Eine solche Möglichkeit der Stimulierung der Immunantwort dürfte bei Dialysepatienten in besonderem Maße von Bedeutung sein. Über die SCN -Bilanz bei Dialysepatienten sind unsere Kenntnisse gering. Untersuchungen, ob bei Dialysepatienten eine ausreichende SCN -Zufuhr erreicht wird, sind daher von Relevanz. SCN ist in der Natur ubiquitär verbreitet. Diesem Anion wird seit langem eine eigenständige biologische Bedeutung zugeschrieben [zusammenfassende Darstellungen bei Weuffen 1982, Weuffen et al. 1990a, b, Kramer und Böhlend 1996]. Für diese Untersuchung besonders wichtig sind die bekannten positiven Einflüsse auf das Immunsystem des Menschen und die unspezifische Infektionsabwehr. Ersteres beruht insbesondere auf eine Steigerung der Phagocytoseaktivität von Makrophagen und somit auf eine Verbesserung der Antigenerkennung und -verarbeitung [Jahr et al. 1986]. Für die unspezifische Infektionsabwehr ist das Peroxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-SCN -System bedeutsam. SCN -Derivate wurden als antimikrobiell wirksame Metabolite erkannt [Wijkstrom-Frei et al. 2003]. SCN ist als Pseudohalogenid in vielen Eigenschaften mit Iodid vergleichbar. Im Unterschied zum Iodid wird SCN aber auch endogen gebildet, so dass der Säugetierorganismus die Möglichkeit der Regulation des SCN -Spiegels hat. Eine optimale SCN -Versorgung setzt eine ausreichende Zufuhr mit der Nahrung voraus. Beim Gesunden wird eine optimale alimentäre Aufnahme von 6-8mg/Person/d empfohlen [Thürkow et al. 1992, Kramer et al. 1998]. Die Zufuhr mit der Nahrung macht etwa 1/3 der SCN -Bilanz aus [Thürkow

et al. 1992]. Die durchschnittliche tägliche SCN -Aufnahme mit der Nahrung beträgt bei sich mit Mischkost ernährenden Frauen etwa 2,6 mg/d, bei Männern 3 mg/d [Thürkow et al. 1992; Weuffen et al. 1994a]. In Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten bestehen deutliche individuelle Unterschiede in der täglichen SCN -Aufnahme. Personen mit überwiegend fleischhaltiger Kost nehmen nur 1-2 mg/d auf. Bei einer Kost, die reich an Cerealien und Ballaststoffen ist, erhöht sich die tägliche Aufnahme auf 2-3 mg. Bei überwiegend laktovegetabler Kost werden zwischen 6-8 mg/d aufgenommen. Bei Leistungssportlern werden, bedingt durch reichliches Angebot laktovegetabler Lebensmittel und größere Portionen, täglich sogar 12-18 mg SCN aufgenommen [Thürkow et al. 1992, Weuffen et al. 1994a].

Pflanzliche Lebensmittel sind bedeutende Thiocyanatquellen für den Menschen. Insbesondere Brassica-Arten enthalten reichlich Glucosinolate, in denen SCN als Struktureinheit gebunden vorliegt. Milch und Milcherzeugnisse sind im Vergleich zu anderen tierischen Lebensmitteln SCN reich, so dass ein großer Teil der täglichen alimentären Zufuhr mit diesen Produkten erfolgt. Durch Jülich et al. (1998) konnte gezeigt werden, daß eine Ernährungsumstellung auf laktovegetabile Kost zu einer signifikanten Erhöhung des SCN -Spiegels im Blut und Speichel führt. Von der ernährungsphysiologisch günstigen SCN -Aufnahme ist die Aufnahme von cyanogenen Schadstoffen zu unterscheiden, die im Organismus zu SCN entgiftet werden. So ist aufgrund dieser Entgiftungsfunktion z.B. bei Rauchern der SCN -Serumspiegel um das etwa 2,5-fache erhöht [Depersdorf u. Austen 1979]. Da die mit dem Tabakrauch zugeführten Schadstoffe primär eine toxische Wirkung entfalten, muss bei Versuchen zur ernährungsphysiologischen SCN - Supplementierung sorgfältig auf den Ausschluss der Raucher geachtet werden.

Aufgrund der restriktiven Diät sowie durch die Hämodialysebehandlungen ist bei dialysepflichtigen Patienten ein SCN -Mangel zu erwarten.

Insbesondere bei erhöhtem Bedarf, verstärkter renaler Ausscheidung oder einseitiger Ernährung mit einem geringen Anteil laktovegetabiler Lebensmittel reicht die mit der Nahrung zugeführte SCN -Menge nicht aus, um eine optimale SCN -Versorgung zu sichern [Thürkow et al. 1992]. Eine gezielte SCN -Supplementierung ist für Patienten mit krankheitsbedingtem SCN -Mangel aussichtsreich. Dies gilt insbesondere für Dialysepatienten, um den zu erwartenden dialysebedingten SCN -Verlust auszugleichen.

### 1.3 Inzidenz der Virushepatitis B und C im Dialysezentrum Stralsund

In Dialysezentren bestehen vielfältige Übertragungsmöglichkeiten für Virushepatitiden B, C und D. Besonders vor der Einführung der Immunisierung gegen Hepatitis B und vor der Verbesserung der Distanzierungsmöglichkeiten waren Patienten von Dialysestationen in hohem Maße infektionsgefährdet [Favero et al. 1996]. Auch nach Einführung der Hepatitis B-Schutzimpfung besteht noch ein Infektionsrisiko, da Dialysepatienten auf die Immunisierung häufig unzureichend reagieren [Köhler et al. 1990, Bel´eed et al. 2002, Weinstein et al. 2004, Lacson et al. 2005].

Um die besondere Gefährdung der Dialysepatienten zu analysieren, wurde in einer retrospektiven Analyse im Stralsunder Dialysezentrum die Inzidenz der Virushepatitis untersucht. In diese Studie wurden 221 Patienten (115 Männer und 106 Frauen) einbezogen, die im Zeitraum von 1971 bis 1994 betreut wurden. Während zu Beginn der Dialysebehandlungen in Stralsund Anfang der 70iger Jahre eine Virushepatitis eine eher seltene Komplikation darstellte, stieg die Infektionsrate in den 80iger Jahren deutlich an. Der Anteil der chronischen Verläufe der Virushepatitis B ist bei den

Dialysepatienten hoch [Szmuness et al. 1974].

Die Ergebnisse der Stralsunder Untersuchung zeigen zugleich, dass Hepatitis C-Virusinfektionen innerhalb einer Dialyseeinrichtung gleichfalls sehr bedeutsam sind.

Eine Grundvoraussetzung zur Verbesserung der krankenhaushygienischen Situation ist die konsequente Trennung von Virushepatitis B bzw. C infizierten von nicht infizierten Patienten. Dafür ist eine ständige Kontrolle von HBV- und HCV-Markern mit sensitiven Methoden unerlässlich. Im sehr frühen Stadium nach der Infektion oder bei klinisch inapparenter Hepatitis B ist die Virämie meist nicht sehr ausgeprägt. Das bedeutet, dass klinisch und paraklinisch scheinbar gesunde Dialysepatienten gefährliche Infektionsquellen darstellen. Das Hepatitis B-Virus erreicht bei einem Teil der inapparent verlaufenden persistierenden Infektionen Infektionstiter von  $>10$  pg/ml Serum [Gerlich 1992]. Das DNA-Genom des HBV kann bei der Nucleinhybridisierung mit einer analytischen Empfindlichkeit von  $<10$  pg/ml nachgewiesen werden. Erst nach Realisierung der konsequenten Distanzierung infizierter Patienten ging die Zahl der HBV-Infektionen im Stralsunder Dialysezentrum rapide zurück.

Neben einer konsequenten Distanzierung ist die HBV-Schutzimpfung die wichtigste Methode bei der Zurückdrängung der Virushepatitis B. Bei Dialysepatienten stößt aber die bei gesunden Menschen millionenfach bewährte Immunisierung auf Schwierigkeiten. Es ist längere Zeit bekannt, dass diese unzureichenden Impfergebnisse auf eine Reihe zellulärer Immundefekte zurückzuführen sind, die sich bereits bei beginnender urämischer Stoffwechsellage, d. h. bei Kreatininkonzentrationen um 2 mg/dl, nachweisen lassen. Daher zeigen sich nach Impfungen gegen Hepatitis B oft nur unzureichende T-Zell-Reaktionen und die Patienten werden durch die Vakzinierung nicht immun. Einer Serokonversionsrate von 90% bei Gesunden steht eine Rate von etwa 50% bei

Hämodialysepatienten gegenüber [Köhler et al. 1990, Mühlbauer 1993, Lacson et al. 2005]. Zudem werden in der Regel nur niedrige Antikörpertiter erreicht. Durch raschen Titerabfall werden Auffrischungsimpfungen notwendig, die kostenintensiv sind und den Patienten zusätzlich belasten. Auch die Vorverlegung der Grundimmunisierung in das Prädialysestadium ist nicht mit einer besseren Immunantwort verbunden, so dass der Dialysepatient nach wie vor durch die Hepatitis B-Infektion gefährdet ist [Bel'eed et al. 2002]. In vitro ist der Immundefekt, ausgelöst durch die urämische Stoffwechsellage, durch Interleukin 2-Gabe teilweise aufhebbar. Es wurde deshalb empfohlen, bei Lowrespondern, die nach 4 Hepatitis B-Impfungen noch keinen ausreichenden Titer entwickelt haben, bei weiteren Boosterungen die Störungen der Immunantwort durch gleichzeitige Gabe von Interleukin 2 in einer Dosis von 25000 E intramuskulär zu kompensieren [Mühlbauer 1993]. Diese Interleukingabe ist jedoch häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, sehr kostenintensiv und besitzt hierfür bis heute keine Zulassung. Andere Möglichkeiten zur Verbesserung der Serokonversionsraten urämischer Patienten wurden ebenfalls untersucht und bestehen in der Erhöhung der Impfdosis [Fleming et al. 1991], Verkürzung des Intervalls zur nächsten Impfung [Bel'eed et al. 2002, Jadoul et al. 2002], Ausgleichs der renalen Anämie mittels Erythropoietin im Impfzeitraum [Hassan et al. 2003] sowie Nutzung der effektivsten Impfstoffe [Weinstein et al. 2004, Lacson et al. 2005].

#### 1.4 Möglichkeiten zur Früherkennung von Infektionen

Frühe Hinweise auf Infektionen, die die Einleitung krankenhaushygienischer oder therapeutischer Maßnahmen erforderlich machen, können möglicherweise durch die Bestimmung von Neopterin und Procalcitonin erhalten werden.

Neopterin ist ein Intermediärprodukt der Tetrahydrobiopterinsynthese. T-Lymphozyten, die ein Antigen erkannt haben, bilden  $\gamma$ -Interferon. Dies stimuliert die Neopterinbiosynthese und -freisetzung in Makrophagen. Die Neopterinbestimmung erfasst so den Aktivierungszustand des zellulären Immunsystems. Neopterin hat sich zur Früherfassung von Virusinfektionen bewährt [Wachter et al. 1992].

Da Neopterin ohne weitere Metabolisierung ausschließlich renal eliminiert wird, kommt es bei Dialysepatienten zu einer Akkumulation von Neopterin im Blut [Fuchs et al. 1988, Godai et al. 1991]. Dabei hängt der erreichte Serumspiegel entscheidend vom jeweilig individuell ausgeprägten Ausmaß der Nierenfunktionsstörung ab [Yokoyama et al. 2002, Pecoits-Filho et al. 2003]. Somit sind starke individuelle Schwankungen zu erwarten. In vorangegangenen Untersuchungen konnte eine enge Korrelation zwischen der Neopterin- und Kreatinin-Clearance hergestellt werden [Aulitzki et al. 1988, Godai et al. 1991].

Procalcitonin ist ein 116 Aminosäurepeptid. Es ist das Prohormon von Calcitonin. Dieses wird in den C-Zellen der Schilddrüse durch Proteolyse aus Procalcitonin gebildet. Plasmaprocalcitonin wird dagegen nicht zu hormonell aktivem Calcitonin abgebaut. Es ist sehr stabil und besitzt eine Halbwertszeit von 25-30 h.

Procalcitonin wird als Kontrollparameter für die Überwachung von Risikopatienten eingesetzt. Es ist bei gesunden Menschen nicht nachzuweisen. Ein Nachweis von Procalcitonin oberhalb einer Konzentration von 0,5 ng/ml deutet auf eine akute Infektion bzw. Entzündungsreaktion hin, wobei der Procalcitoninspiegel bei viralen Erkrankungen nur leicht, dagegen stark bei bakteriellen Erkrankungen ansteigt [Assicot et al. 1993]. Die Procalcitoninbestimmung dient bisher als Infektionsmonitoring bei multitraumatisierten Patienten. Insbesondere wird die Bestimmung zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle bei

schweren bakteriellen Infektionen eingesetzt. Beobachtungen über Procalcitoninkonzentrationen bei Dialysepatienten lagen zum Zeitpunkt dieser Untersuchung nicht vor.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Inzidenz der Virushepatitis im Stralsunder Dialysezentrum

Es wurden 221 Patienten (115 Männer und 106 Frauen), die im Zeitraum von 1971 bis 1994 im Stralsunder Dialysezentrum im chronischen Hämodialyseprogramm betreut wurden, hinsichtlich des Auftretens von Markern einer Virushepatitisinfektion überprüft. Dies geschah mittels retrospektiver Krankenblattanalyse. Gewertet wurden lediglich die Infektionen, die von den damals behandelnden Ärzten als solche klar definiert wurden. Als chronisch wurde eine Infektionsdauer von mehr als 6 Monaten angesehen.

### 2.2 Vor- und Hauptstudie

In die Untersuchung einbezogen waren 47 Patienten des Kuratoriums für Hämodialyse e.V. Stralsund auf freiwilliger Basis. Folgende Grundkrankheiten führten bei den Probanden zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit: chronische Pyelonephritis, chronische Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, Analgetikanephropathie und Gichtnephropathie. Die Dialysedauer lag zwischen 1,3 und 3,9 Jahren. Keiner der Patienten war oder ist an einer Virushepatitis B oder C erkrankt. Alle Untersuchungspersonen sind aufgrund durchgeführter Hepatitis B-Schutzimpfungen in der Prädialysephase oder zu Beginn der Dialysebehandlung gegen eine Hepatitis B-Virusinfektion grundimmunisiert. Ein Einfluss der Grunderkrankung auf das Immunisierungsergebnis war nicht erkennbar. Ziel der zunächst durchgeführten Vorstudie war die Ermittlung der SCN -Serumspiegel bei Dialysepatienten. An dieser Vorstudie beteiligten sich 17 Frauen und 16 Männer (Basisdaten vgl. Tab.1). Diese Probanden



ernährten sich entsprechend ihrer individuellen Gewohnheiten und diätetischen Notwendigkeiten ohne Berücksichtigung der alimentären SCN -Zufuhr. Zunächst wurde der SCN -Serumspiegel vor und nach der Dialyse ohne spezielle Kost bestimmt. Nach Auswertung dieser Untersuchungen wurde die zum Ausgleich des ermittelten SCN -Defizits notwendige SCN -Zufuhr festgelegt.

Tabelle 1: Basisdaten der untersuchten Patienten

Studie	Männer			Frauen				
	n	Alter (Jahre)	Größe (cm)	KM (kg)	n	Alter (Jahre)	Größe (cm)	KM (kg)
Vorstudie	16	58,8 ± 22,5	164 ± 16	69,5 ± 15,5	17	50 ± 23	166 ± 23	72 ± 19
Hauptstudie	6	59 ± 24	176 ± 5	78,5 ± 13	8	62,5 ± -21,5	160 ± 7	64 ± 15

Ziel der Hauptstudie war die Beurteilung der Antikörperbildung bei Dialysepatienten im Rahmen einer Hepatitis B-Schutzimpfung nach Ausgleich des SCN -Defizits. Die Hauptstudie wurde mit Patienten durchgeführt, die aus klinischer Indikation gegen Hepatitis B immunisiert wurden (Basisdaten vgl. Tab.1). Jeweils 14 d vor und 6 Wochen nach der Hepatitis B- Schutzimpfung wurde bei den Patienten der Anti-HBs-Titer bestimmt.

Im Untersuchungszeitraum wurden an den Dialysetagen jeweils vor und nach der Dialyse Blutproben von den Patienten zur Bestimmung des SCN -, Neopterin- und Procalcitoninserumspiegels entnommen.

8 Frauen (Durchschnittsalter 62,5 Jahre) und 6 Männer (Durchschnittsalter 59 Jahre) erklärten sich nach vorangegangener Aufklärung auf freiwilliger Basis zu einer erhöhten alimentären SCN -Aufnahme während der Studie bereit. Diese Patienten erhielten vom 1. bis 28. Versuchstag täglich dreimal Kohlpressestofftableten folgender Zusammensetzung:

- Amylum solani 0,42 g
- Lactosum 0,18 g
- Kohlpressestoff 0,1 ml = 10 mg Thiocyanat
- Gelatinelösung (0,6%ig ) 0,08 ml
- Magn. stearinum 0,006 g.

14 d nach Beginn der alimentären SCN -Supplementierung erfolgte eine Impfung mit gentechnisch hergestellten Impfstoff Gen-HB-Vax D (Pasteur Merieux MSD). Aus ethischen Gründen war ein Verzicht auf Immunisierungen in der Prädialysephase, die eine einheitlichere Gruppenbildung ermöglicht hätte, nicht realisierbar. Deshalb konnten bei der statistischen Auswertung die Ergebnisse mit und ohne Thiocyanatzufuhr nur individuell verglichen werden, ein Gruppenvergleich war nicht möglich. Während der Durchführung der Studie wurde bei keinem der Patienten eine klinisch relevante Infektion nachgewiesen.

### 2.3 Bestimmung des Neopterinserumspiegels

Es wurde der Enzymimmunoassay ELitest Neopterin (Brahms Diagnostica GmbH, Hennigsdorf/Berlin) verwendet. Ein anti-Neopterin-Antikörper (polyklonal, Schaf) ist auf eine Mikrotiterplatte fixiert. An diesem Antikörper werden das Neopterin der Probe und ein Konjugat aus Neopterin und alkalischer Phosphatase kompetitiv gebunden. Nach zweistündiger Inkubation bei Raumtemperatur wird überschüssiges Enzymkonjugat ausgewaschen. Das gebundene Enzymkonjugat katalysiert die Umsetzung von 4-Nitrophenylphosphat zu 4-Nitrophenol. Dessen Adsorption ist bei 405 nm der Neopterinkonzentration der Probe indirekt proportional. Parallel wurde für die Neopterinwertbestimmung ein Radioimmunoassay (Brahms Diagnostica GmbH, Hennigsdorf/Berlin) eingesetzt. Die Messung der Impulsrate erfolgte mit dem Multikristall-Gammazähler LB 2104 der Prof. Berthold GmbH, Wildbad.

### 2.4 Bestimmung des Procalcitoninserumspiegels

Zur Bestimmung der Procalcitoninserumspiegel wurde ein immunluminometrisches Assay (Brahms Diagnostica GmbH, Hennigsdorf/Berlin) eingesetzt. Dabei wurden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das Procalcitonin (Antigen) an jeweils verschiedenen Determinanten erkennen, im Überschuss eingesetzt. Einer der beiden Antikörper ist an der Innenseite der Röhren fixiert (Coated tube System), der andere Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer). Während der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den Procalcitoninmolekülen der Probe, wobei "Sandwich-Komplexe" entstehen, die an der Röhrenwand gebunden bleiben. Der nach dem sorgfältigen Waschen an der Röhrenwand verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals ermittelt. Die Größe des

Lumineszenzsignals (RLU) ist der Procalcitoninkonzentration der jeweiligen Probe direkt proportional.

## 2.5 Bestimmung des SCN<sup>-</sup>-Serumspiegels

Die Bestimmung im Serum von Dialysepatienten erfordert ein Verfahren mit hoher Selektivität und Spezifität. Es wurde die Hypochlorit-Pyridin-Barbitursäuremethode [Thürkow 1991] verwendet. Das Prinzip der Bestimmungsmethode basiert auf einer Reaktion von halogenaktiven Oxidationsmitteln mit Thiocyanat zu Halogencyan. Halogencyan und Pyridin reagieren im basischem Milieu unter Ringaufspaltung zu einem Glutaconaldehyd, dieses wird mit Barbitursäure zu einem colorimetrisch auswertbaren Komplex umgesetzt.

## 2.6 Bestimmung der HBsAg

Die Antikörperbestimmung erfolgte mit dem Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA). Probe und Mikropartikel werden gemischt und auf Reaktionstemperatur inkubiert. Dabei binden Analyte an Mikropartikel und bilden Immunkomplexe. Diese Immunkomplexe werden auf die Matrixzellen gegeben und binden dort irreversibel an die Glasfasermatrix. Nach Auswaschen überflüssigen Reaktionsgemisches werden zunächst ein mit alkalischer Phosphatase markiertes Konjugat und anschließend das Substrat 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) auf die Matrixzelle gegeben. Das mit alkalischer Phosphatase markierte Konjugat katalysiert die Hydrolyse von MUP zu 4-Methylumbelliferon (MU). Die MEIA-Optik misst die Geschwindigkeit, mit der MU, das fluoreszierende Reaktionsprodukt, auf der Glasfaser gebildet wird. Die Geschwindigkeit, mit der MU auf der Matrix gebildet wird, ist proportional zur Konzentration

des Analyts in der Probe (Abbott Diagnostika GmbH, Wiesbaden).

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Antikörpertiter erfolgte im Paarvergleich (Rangsummentest nach Wilcoxon), wobei die Titeranstiege ohne und mit zusätzlicher SCN -Versorgung während der Immunisierung miteinander verglichen wurden.

Eine vermutete Beziehung zwischen dem Anstieg des Neopterinpiegels als Ausdruck einer Aktivierung der Monocyten und der Antikörperbildung wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman überprüft. Zu diesem Zweck wurde das zeitliche Mittel des Neopterinpiegels vor der Impfung bestimmt und die Differenz zum Maximalwert nach der Impfung gebildet. Die sich daraus ergebende Rangordnung wurde mit der Rangordnung des Titeranstiegs nach der Boosterung in üblicher Weise korreliert.

Beziehungen zwischen Neopterinpiegel und Parametern des Dialysestatus wurden ebenfalls mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman untersucht [Grimm u. Recknagel 1985].

Procalcitoninpiegel wurden vor und nach Immunisierung sowie vor und nach Immunisierung mittels Paarvergleich (Rangsummentest nach Wilcoxon) untersucht. Beziehungen zwischen Procalcitoninpiegel und Parametern des Dialysestatus wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman beurteilt [Grimm u. Recknagel 1985].

Bei der Erstellung dieser Arbeit kamen Excel 5.0 (Microsoft) und Word 2003 (Microsoft) zur Anwendung.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Inzidenz der Virushepatitis bei Stralsunder Dialysepatienten

Bei 48% aller Patienten waren Zeichen einer aktiven Virushepatitis B bzw. HBV-Marker nachweisbar. Der Anteil der chronischen Krankheitsverläufe der Virushepatitis B war bei den Dialysepatienten mit 70% hoch (Tab.2).

Tabelle 2: Krankheitsverlauf der HBV-Infektion bei den Patienten des Stralsunder Dialysezentrums

gesamt	HBV-negativ	Erkrankung	
		Akut	Chronisch
221	115	32	74

80% dieser Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Hämodialysebehandlung infiziert. In den Jahren 1984, 1986, 1987 und 1988 betrug die Infektionsrate der neu behandelten Dialysepatienten 100% (Tab.3). Von 1973 bis 1994 wurden zusätzlich 32 Hepatitis C-Infektionen erfasst. Bei 18 dieser 32 Patienten lagen gleichzeitig Zeichen einer HBV- sowie auch einer HCV-Infektion vor.

Tabelle 3: HBV-Infektion bei Dialysepatienten im Stralsunder  
Dialysezentrum im Zeitraum 1971 bis 1994

Jahr des Dialysebeginns	Zahl der Patienten					gesamt
	Dialysedauer (Monate)					
	0-6	7-12	13-36	>37	neg.	
1971					3	3
1972					5	5
1973	2				10	12
1974	1				7	8
1975	2				5	7
1976	3			1	3	7
1977	3	3			4	10
1978	3	1	3		4	11
1979	4				2	6
1980	4	2			1	7
1981	5	1		1	4	11
1982	3	2	1		6	12
1983	5	2			1	8
1984	8					8
1985	6	1	1		3	11
1986	6	1				7
1987	7					7
1988	7	2				9
1989	1				3	4
1990	5				6	11
1991	6				14	20
1992	3				13	16
1993					13	13
1994					8	8
Gesamt	84	13	7	2	115	221



### 3.2 Immunisierung

Das für Dialysepatienten bestehende hohe HBV-Infektionsrisiko macht die HBV-Schutzimpfung zur Infektionsprophylaxe zwingend erforderlich. Die Erfolge der Schutzimpfungen bei den untersuchten Dialysepatienten sind jedoch unzureichend (Abb. 1).

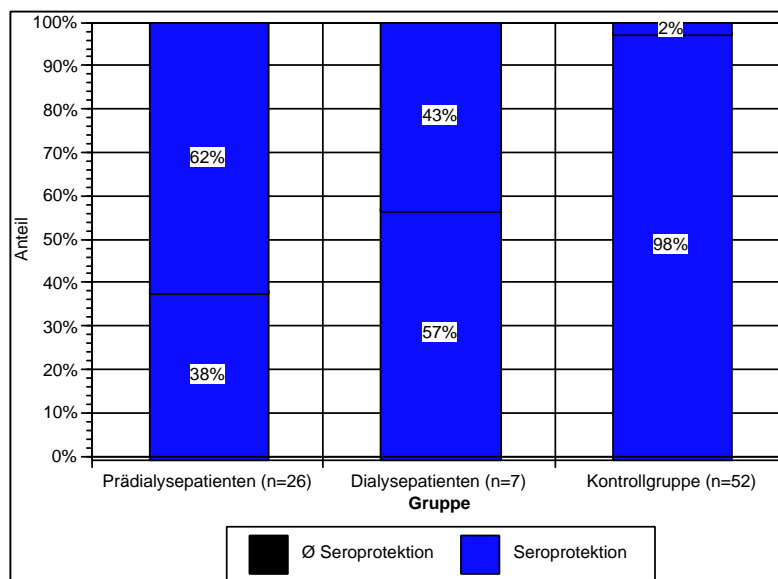


Abbildung 1: Seroprotektionsraten nach Hepatitis B-Grundimmunisierung

So wurden zwischen 1989 und 1991 in Stralsund 12 Dialysepatienten trotz laufender Immunisierungsversuche, die Anzahl der Schutzimpfungen dieser Patienten lag zwischen 3 und 7, mit Hepatitis B infiziert. Nach abgeschlossener Grundimmunisierung wurde bei bereits dialysierten Patienten eine Seroprotektion von nur 57% erreicht. Im Stralsunder Dialysezentrum wurde die Hepatitis B-Grundimmunisierung bei den Patienten nach Möglichkeit zum frühestmöglichen Zeitpunkt in der Prädialysephase durchgeführt. In der Regel ist jedoch auch dann zum

Impfbeginn die urämische Stoffwechsellage bei den Patienten bereits derart ausgeprägt, dass die bei den Dialysepatienten nachgewiesenen Immundefekte auch hier funktionell wirksam werden. Die Grundimmunisierung von Stralsunder Patienten in der Prädialysephase ergab eine Seroprotektion von nur 38% (Tab. 4).

Tabelle 4: Übersicht über die Antikörperentwicklung in verschiedenen Probandengruppen mit einer Ernährung entsprechend den individuellen Gewohnheiten

Probandengruppen	Prädialysepatienten	Dialysepatienten	Kontrollgruppe (gesunde Studenten)
N	26	7	52
Minimaler Titer	0	0	5
25% Perzentile	0	0	1240
Median	16	110	4075
75% Perzentile	264	700	24500
Maximaler Titer	650	1160	140000
Seroprotektions- rate (%)	38	57	98

Trotz mehrfach durchgeführter Boosterimpfungen wurden in der Regel bei den untersuchten Dialysepatienten nur niedrige HbsAK-Titer erreicht (Tab.8).

### 3.3 Neopterinpiegel

Eine statistisch gesicherte Abhängigkeit zu den Parametern des Dialysestatus ergab sich in der Studie nur zwischen dem Neopterin/Kreatinin-Quotienten und dem Plasmagehalt von Vitamin D (Tab.5).

Tabelle 5: Rangkorrelationskoeffizient für Beziehungen zu Parametern des Dialysestatus

	Kreatinin	Calcium	Phosphat	Parathormon	Vit. D
ProCT	+0,490*	+0,297	+0,118	+0,211	-0,115
ProCT / Kreatinin		+0,176	+0,284	+0,178	-0,073
Neopterin	+0,180	+0,289	+0,292	+0,290	-0,243
Neopterin / Kreatinin		-0,247	-0,260	-0,090	-0,771*

\*)  $p < 0,05$

Bei den dialysepflichtigen Patienten lag der nachgewiesene Neopterinpiegel vor der Dialyse im Mittel zwischen 50,14 und 222,4 nmol/l und war somit 5- bis 22-fach gegenüber der Norm erhöht. Der ermittelte Neopterin/Kreatinin-Quotient war 1,0fach bis 2,9fach, im Mittel 1,4fach, gegenüber der Norm erhöht (Tab.6).

Tabelle 6: Zeitliches Mittel von Neopterin, Procalcitonin und Parametern des Dialysestatus

Dialysepatient	ProCT nmol/l	Neopterin nmol/l	Kreatinin mg/dl	Calcium mval/l	Phosphat mg/dl	Parathormon Pg/ml	Vitamin D ng/ml	Quotient	
								ProCT/ Kreatinin	Neopterin/ Kreatinin
1	0,09	81	8,07	4,66	4,24	256,0	13	0,0111	10,037
2	0,09	118,1	7,12	4,40	3,60	47,5	8,9	0,0126	16,58
3	0,09	69,1	6,42	4,72	3,93	45,0	30	0,0141	10,76
4	0,09	54,2	5,77	6,55	5,67	185,0	82,5	0,0156	9,39
5	0,147	119,3	7,80	5,46	5,19	61,5	9,0	0,0188	15,295
6	0,15	131,0	12,16	4,56	7,94	185,0	30,0	0,0123	10,77
7	0,165	127,9	4,76	5,04	5,2	1004,5	7,25	0,0347	26,87
8	0,22	222,4	6,77	4,3	4,12	121,5	9,0	0,0320	32,85
9	0,26	130,9	11,97	4,7	5,7	347,0	11,55	0,0217	10,93
10	0,28	118,3	9,51	4,94	3,63	165,5	7,85	0,0294	12,43
11	0,28	119,6	4,94	4,56	4,35	151,9	11,5	0,0567	24,21
12	0,54	50,14	13,69	5,0	6,51	151,5	25,0	0,0394	3,66
13	0,58	175,3	8,63	5,19	6,77	158,5	10,6	0,0670	20,31
14	0,65	176,0	14,52	4,87	6,4	188,6	13,85	0,0447	12,12
Normalbereich	< 0,1	< 10	0,5-0,9	4,2-5,2	2,7-4,5	10-55	20-30		

Bei Dialysepatienten war ein Anstieg des Neopterins nach Immunisierung mit Gen-HB-Vax D nachweisbar. Der Neopterinspiegel lag bei den Dialysepatienten vor der Impfung im Mittel bei 87,04 nmol/l. Betrachtet man allein die nächsten zwei Dialysetage nach Impfung, betrug der Mittelwert des Neopterinspiegels in dieser Zeit 178,75 nmol/l. Nachfolgend sank er dann wieder auf die Ausgangswerte ab (Abb. 2).

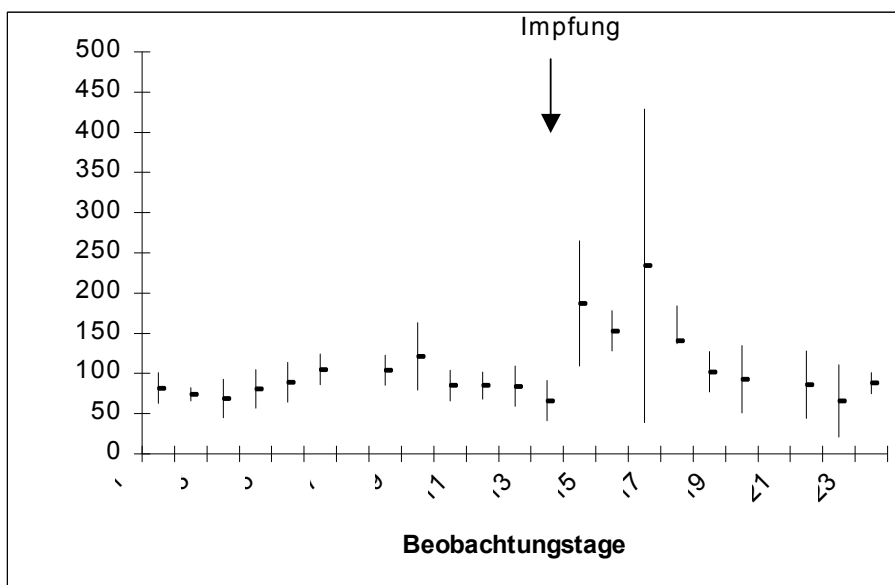


Abbildung 2: Neopterinspiegel bei Dialysepatienten nach Immunisierung mit Gen-H-B-Vax D

Die individuelle Streuung der Neopterinspiegel war relativ groß. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es zu Anstiegen, wobei das Maximum dieses Anstiegs zu unterschiedlichen Zeiten nach der Impfung auftrat. Die erhöhten Neopterinspiegel waren auch an den folgenden Dialysetagen noch tendentiell erkennbar. Da dieser Anstieg des Neopterinspiegels nach Impfung bei den einzelnen Probanden mehr oder weniger deutlich

ausgeprägt war, wurde geprüft, ob eine Beziehung zur humoralen Immunantwort besteht. In der Tat ließ sich zwischen Anstieg des Neopterinpiegels nach Antigengabe und Anstieg des Titers humoraler Antikörper eine Rangkorrelation ( $p < 0,05$ ) nachweisen.

### 3.4 Procalcitoninspiegel

Bei gesunden Probanden liegt der Procalcitoninspiegel im Plasma unter 0,1 ng/ml und damit an der unteren Nachweisgrenze des verwendeten Procalcitoninassays. Nur 4 von 14 Dialysepatienten wiesen während der 4-wöchigen Beobachtungszeit die bei Nierengesunden bestehenden Normalwerte  $< 0,1$  ng/ml auf. Bei den übrigen 10 Dialysepatienten wurden leicht erhöhte Procalcitoninspiegel mit einem zeitlichen Mittel von 0,2 – 0,65 ng/ml beobachtet (Tab. 6). Der höchste Einzelwert betrug 1,3 ng/ml. Es besteht eine Produkt-Moment-Korrelation mit  $r = 0,625$  ( $p = 0,02$ ) zum Kreatinin. Signifikante Unterschiede der Procalcitoninspiegel vor und nach Dialyse ergaben sich nicht.

Beziehungen zwischen der Höhe der Procalcitoninspiegel und der Immunisierung mit Gen-HB-Vax D wurden nicht beobachtet (Abb. 3).

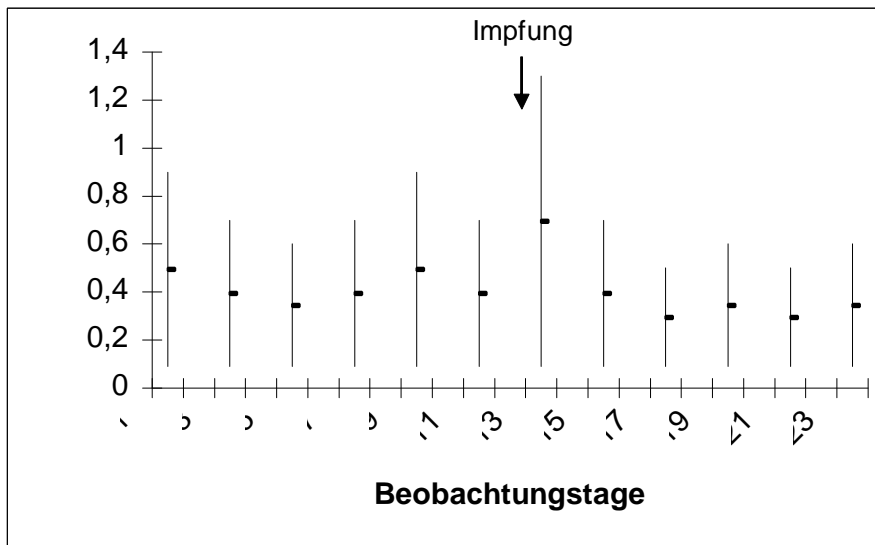


Abbildung 3: Procalcitoninspiegel bei Dialysepatienten nach Immunisierung mit Gen-H-B-Vax D

### 3.5 SCN -Spiegel

Die SCN -Spiegel der Patienten waren aufgrund der guten Dialysierbarkeit von SCN vor der Dialyse höher als danach ( $p < 0,01$ ; Tab.7).

Tabelle 7: SCN -Spiegel bei Dialysepatienten

		SCN -Spiegel (mg/l)	
	n	vor Dialyse	nach Dialyse
Ohne SCN -Zufuhr	27	2,28±0,5	1,55±0,31
Mit SCN -Zufuhr	14	3,14±0,48	2,44±0,42

Durch die Hämodialyse entstand bei den dialysierten Patienten ein mittlerer SCN -Verlust von 0,73 mg/l. Bereits vor der Dialyse lag der SCN -Spiegel

bei den meisten Patienten am unteren Ende der physiologischen Norm, d.h. der Organismus ist nicht in der Lage, den dialysebedingten SCN<sup>-</sup>-Verlust vollständig durch endogene Bildung auszugleichen. Nach der Dialyse lagen die ermittelten SCN<sup>-</sup>-Spiegel bei allen Patienten unterhalb der bekannten Normwerte von 2,0–3,0 mg/l. Durch die im Versuch verabreichten Kohlpresssafttabletten konnte eine annähernde Normalisierung des SCN<sup>-</sup>-Haushaltes bei den beteiligten Dialysepatienten erreicht werden (Abb. 4).

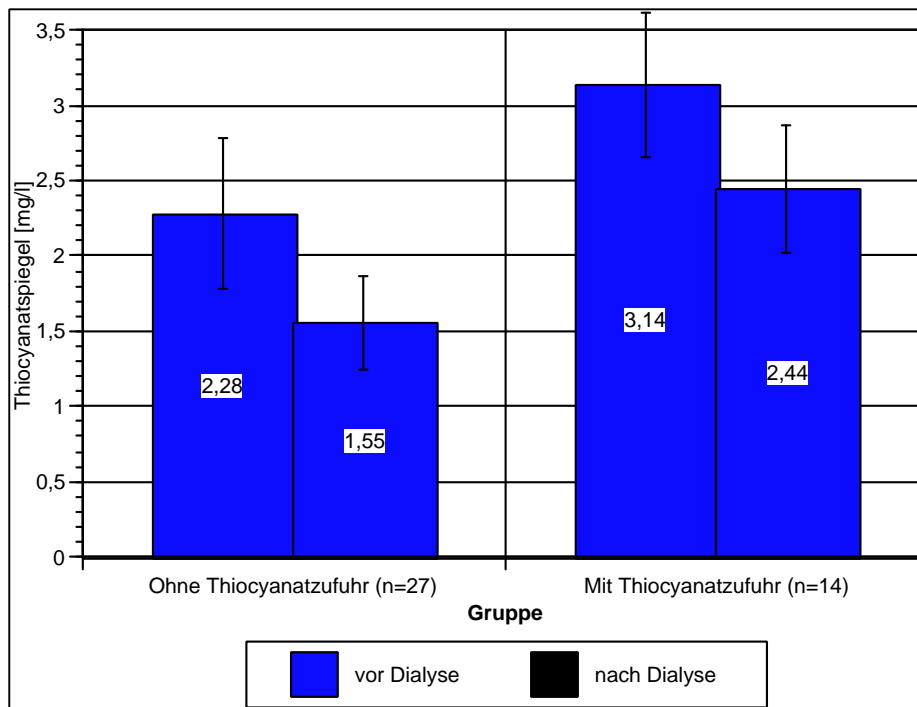


Abbildung 4: SCN<sup>-</sup>-Spiegel bei Dialysepatienten ohne und mit SCN<sup>-</sup>-Zufuhr



### 3.6 Einfluss einer SCN -Zufuhr während der Immunisierungsphase auf den Antikörpertiter

Bei den diätetisch mit SCN versorgten Dialysepatienten wurde bei den Boosterimmunisierungen einer Erhöhung des Antikörpertiters ( $p < 0,05$ ) erreicht (Abb. 5).

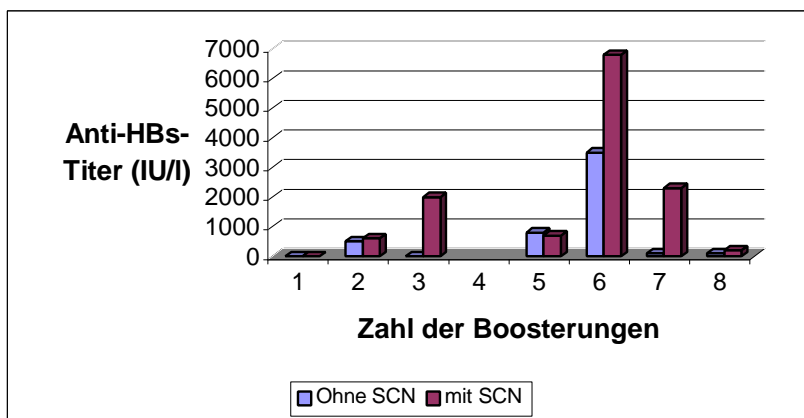


Abbildung 5: HBsAK bei Dialysepatienten mit und ohne SCN -Supplementierung in Abhängigkeit von der Zahl der Boosterungen mit Gen H-B-Vax D

Die Serokonversionsrate nach Boosterung betrug bei den zusätzlich mit SCN versorgten Probanden 86%, bei Boosterung dieser Patienten ohne zusätzliche SCN -Zufuhr 68%. Es konnte bei 12 der 14 in den Versuch einbezogenen Dialysepatienten ein stimulierender Effekt unabhängig von der Zahl der vorangegangenen Boosterimpfungen beobachtet werden (Tab.8). Zwischen dem Antikörperanstieg und Dialysestatus der Probanden war kein Zusammenhang nachweisbar (Tab.9, Abb. 6a und b).

Tabelle 8: Antikörperbildung nach Boosterung mit und ohne Thiocyanatzufuhr bei Dialysepatienten sowie Neopterin Spiegel vor und nach Boosterung

Dialyse- patient	Grund- immunisierung	Boosterung		Letzte Boosterung vor SCN		Boosterung mit SCN			
		Anzahl	Mittlerer Titer 4 Wochen nach Ag-Gabe	Anti-HBs-Antikörper		Anti HBs-Antikörper		Neopterin	
	Titer 4 Wochen nach Ag-Gabe			Titer vor Boosterung	Titer- anstieg	Titer vor Boosterung	Titer- anstieg	mittlerer Spiegel vor Ag Gabe	max. Anstieg nach Ag- Gabe
1	<10	1	10	0	0	0	0	107	6
2	20	1	20	20	0	20	40	110	42
3	400	2	325+148	430	0	230	155	185	12
4	0	3	36+49	0	90	90	2030	58	87
5	<10	5	1873+1836	430	2170	65	875	109	22
6	5	5	262+227	75	80	85	235	134	-1
7	0	6	20+22	45	0	15	100	94	50
8	0	6	101+125	23	10760	15	17950	107	89
9	0	6	198+281	5	50	15	520	74	93
10	0	7	1028+1100	15	785	95	6750	51	n.d.
11	<10	7	17+25	5	0	<10	55	21	0
12	0	7	114+287	0	765	40	1900	162	50
13	0	7	<10	0	0	0	0	75	-24
14	36	8	159+127	110	320	50	290	56	13

Tabelle 9: Einfluss des Dialysestatus auf den Erfolg der Boosterung bei den Patienten mit zusätzlicher SCN -Versorgung

Titeranstieg	0	> 0 < 100	> 100 < 1000	> 1000	Referenzbereich
n	2	3	5	4	
Kreatinin mg/dl	6,77±0,49	7,41±2,31	11,25±4,28	8,72±3,71	0,5-0,9
Calcium mval/l	4,56±0,22	4,60±0,32	5,07±2,07	5,17±0,21	4,2-5,2
Phosphat mg/dl	3,8±0,2	4,3±0,8	6,0±2,4	5,9±0,8	2,7-4,5
Parathormon pg/ml	46,2±1,8	146,5±22	232±106	343±442	10-55
Vitamin D ng/ml	19±15	9±2	30±29	13±8	20-30

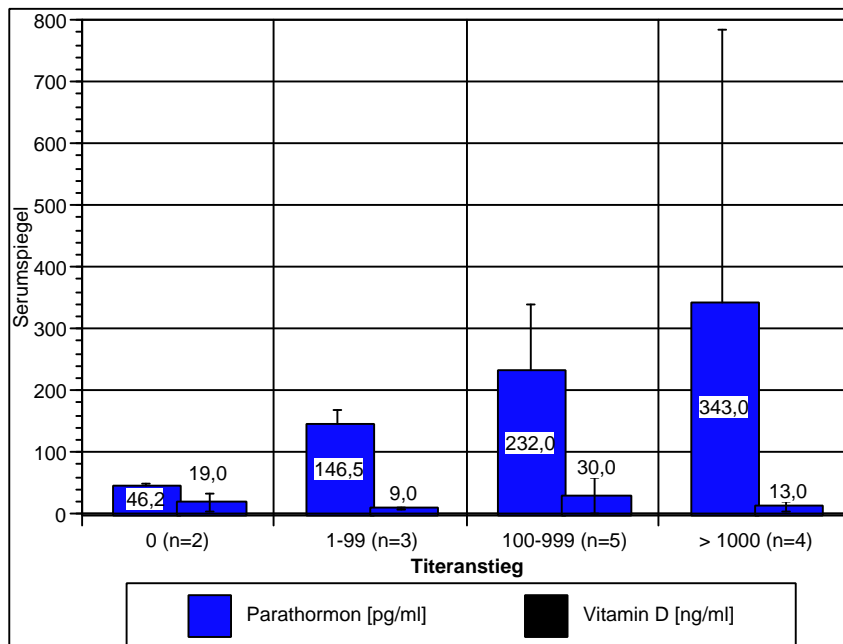


Abbildung 6a: HBs-Antikörperanstieg bei Dialysepatienten nach Immunisierung mit Gen-H-B-Vax D in Beziehung zum Dialysestatus

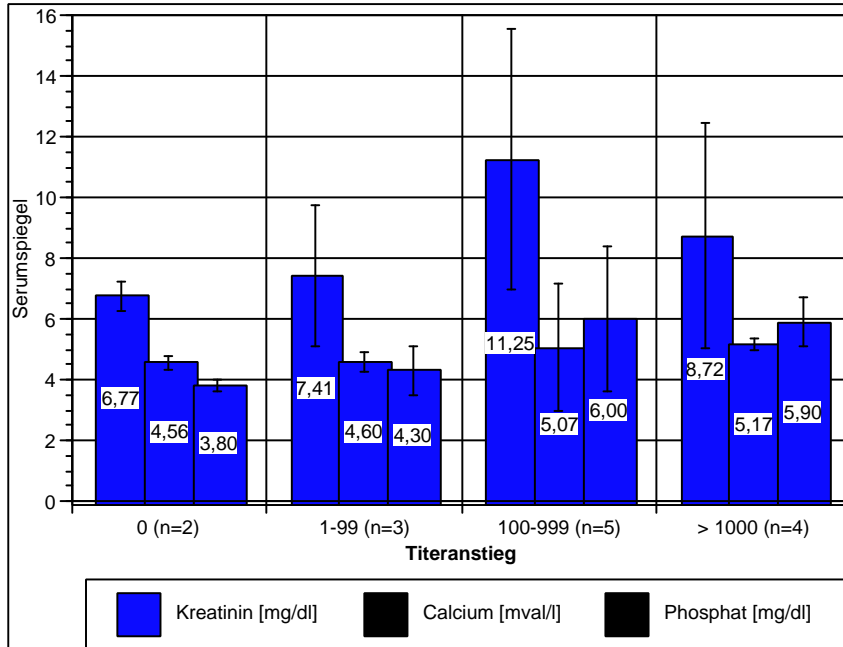


Abbildung 6b: HBs-Antikörperanstieg bei Dialysepatienten nach Immunisierung mit Gen-H-B-Vax D in Beziehung zum Dialysestatus

#### 4 DISKUSSION

Eine ernste und schwerwiegende Komplikation während der chronischen Dialysebehandlung stellt die Virushepatitis dar. Ihr Auftreten engt die Lebenserwartung bei Patienten im chronischen Dialyseprogramm, die ohnehin trotz allen Fortschritts eingeschränkt ist, weiter ein [Favero et al. 1996]. In der durchgeführten retrospektiven Krankenblattanalyse im Stralsunder Dialysezentrum konnte bestätigt werden, dass die Dialysepatienten zur Hochrisikogruppe für die Infektionsgefahr mit Virushepatitis B und C gehören. Besorgniserregend ist die Folgeschwere der Virushepatitisinfektion, da bei 70 % der an Virushepatitis B erkrankten Patienten in Stralsund chronische Krankheitsverläufe nachweisbar waren. Zudem lag bei 56% der Patienten, mit einer erfassten HCV-Infektion gleichzeitig eine HBV-Infektion vor.

Erst nach konsequenter Distanzierung der Patienten (s.u.) ging in Stralsund die Zahl der Virushepatitiden zurück. Das ist insofern bemerkenswert, als bereits mehr als ein Jahr zuvor die Einführung von Erythropoietin zur drastischen Reduktion der notwendigen Transfusionen von Erythrocytenkonzentraten bei den Dialysepatienten führte. Diese Beobachtung wird auch durch eine andere Untersuchung bestätigt [Mesjasz et al. 2004]. In Auswertung der Stralsunder Untersuchung ist die konsequente räumliche Trennung von HbsAg positiven Dialysepatienten sowie von Patienten mit akuter Hepatitis unklarer Genese zu fordern. Dialysepatienten mit HCV-Infektion müssen an zugeordneten Dialysegeräten behandelt werden. Diese Forderungen entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie (Mitt. Klin. Nephrologie XXVI/1997).

Für eine Optimierung der Behandlung von Dialysepatienten wäre es von großem Vorteil, wenn möglichst rechtzeitig differenzierte Hinweise auf eine

bakterielle oder virale Infektion erhalten werden könnten. Diese frühen Warnhinweise sind die Grundlage für eine konsequente Distanzierung. Wir haben deshalb geprüft, ob die bei nicht dialysepflichtigen Patienten für diese Fragestellung empfohlenen Marker Neopterin und Procalcitonin auch bei Dialysepatienten einsetzbar sind.

Der Neopterinpiegel bei Dialysepatienten wird in entscheidendem Ausmaß durch die Intensität der Nierenfunktionsstörung bestimmt. Da Neopterin nicht weiter metabolisiert und ausschließlich renal eliminiert wird, kommt es bei Dialysepatienten zu einer Akkumulation des Neopterins im Blut [Fuchs et al. 1988, Godai et al. 1991, Yokohama et al. 2002]. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Neopterin- und der Kreatinin-Clearance bzw. der glomerulären Filtrationsrate [Aulitzky et al. 1988, Pecoits-Filho et al. 2003]. Von Fuchs et al. (1988) wurde auf eine Abhängigkeit des Neopterinpiegels von der Dialysedauer hingewiesen. Dabei erhöhten sich die Neopterinkonzentrationen bei den Patienten signifikant mit der Zunahme der Dialysedauer. Die Auswahl des jeweiligen Dialyseverfahrens zeigte dabei keinerlei Einfluss. Dieser Zusammenhang zwischen Neopterinkonzentration und Dialysedauer konnte allerdings in einer weiteren Untersuchung nicht bestätigt werden [Godai et al. 1991]. Während bei Untersuchungen an gesunden Probanden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Höhe der Neopterinserumkonzentrationen festgestellt werden konnten [Werner et al. 1987], war bei Dialysepatienten ein solcher geschlechtsabhängiger Unterschied in der Höhe der absoluten Neopterinserumspiegel nicht mehr nachweisbar [Fuchs et al. 1988]. T-Lymphozyten produzieren  $\gamma$ -Interferon und andere Lymphokine, wenn sie eingedrungene Krankheitserreger oder modifizierte eigene Zellstrukturen als fremd erkennen. Aus einer Reihe klinischer und experimenteller Studien geht hervor, dass das gebildete  $\gamma$ -Interferon Makrophagen zur Bildung und Freisetzung von Neopterin anregt. Neopterin ist damit ein Marker, der auf

eine Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort hinweist. Es handelt sich bei Neopterin (6-D-erythro-trihydroxypropylpterin; Molekulargewicht 253 D) um ein Intermediärprodukt der Tetrahydrobiopterinsynthese. Das von aktivierten T-Lymphocyten, die ein Antigen erkannt haben, gebildete  $\gamma$ -Interferon ist der entscheidende Stimulus für die Neopterinbiosynthese und -freisetzung in Makrophagen. Der Neopterin Spiegel gibt aber nicht nur die Wirkung eines einzelnen Zytokins wieder, sondern ermöglicht die Erfassung der Summe der Wirkungen immunologischer Netzwerke und Regelkreise auf die Population der Monozyten/Makrophagen. Dieser Zusammenhang konnte in vitro nachgewiesen werden [Huber et al. 1984, Nathan 1986]. Im Verlauf der Immunantwort erfolgt der Anstieg des Neopterin Spiegels sehr rasch und korreliert mit der Intensität des zugrunde liegenden Reizes.

Wird Neopterin im Rahmen einer zellulären Immunaktivierung produziert, erfolgt im Organismus keine weitere chemische Modifikation oder Bindung. Damit stellt Neopterin praktisch eine inerte Sonde zur empfindlichen Messung des Aktivierungszustands der Achse T-Lymphozyt-Makrophage dar [Fuchs et al. 1982]. So erlaubt die Höhe des im Serum oder anderen Körperflüssigkeiten gemessenen Neopterin Spiegels einen Rückschluss auf den in vivo Aktivierungszustand der zellulären Immunität [Wachter et al. 1992]. Die zellvermittelte Immunantwort wird insbesondere bei auftretenden Virusinfektionen aktiviert. Somit wurde das Neopterin bereits als sensibler Marker zur Früherkennung von Virusinfektionen eingesetzt. Der ermittelte Normwert bei gesunden Probanden liegt bei  $< 10 \text{ nmol/l}$  [Werner et al. 1987].

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass während des 4-wöchigen Beobachtungszeitraums bei den Neopterin Spiegeln starke individuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen auftraten. Eine diagnostische Verwertung des Neopterin Spiegels sowie eines möglichen Anstiegs bei

Dialysepatienten ist daher schwierig. Voraussetzung dafür ist in jedem Fall die Kenntnis der individuellen Serumkonzentrationsverhältnisse des Neopterin eines jeden Patienten.

Auch nach Schutzimpfungen kommt es zu einer Makrophagenaktivierung. Neopterin kann daher auch als Indikator einer Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort nach Schutzimpfungen herangezogen werden [Wachter et al. 1992]. Dabei kann nach Gabe eines Lebendimpfstoffs ein eher stärkerer, nach Gabe eines Totimpfstoffs ein eher geringerer Anstieg erwartet werden. Übereinstimmend damit wurde bereits bei gesunden Probanden eine Verdoppelung des Neopterinwertes nach Immunisierung mit HBsAg nachgewiesen, die jedoch noch im Rahmen der physiologischen Norm blieb [Jülich et al. 1997]. Bei den untersuchten Dialysepatienten wurden deutlich stärkere Anstiege nach Immunisierung mit HBsAg nachgewiesen, da sich das freigesetzte Neopterin im Serum akkumuliert. Das Maximum des Neopterinpiegels trat zu unterschiedlichen Zeiten nach Immunisierung auf. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es zu Anstiegen, die zum Teil auch an den folgenden Dialysetagen noch nachweisbar waren. Da zwischenzeitlich eine Absenkung des Neopterinpiegels durch die Dialysebehandlungen erfolgte, deutet dies auf eine mehrere Tage anhaltende verstärkte Neopterinfreisetzung hin. Es ist bekannt, dass Dialysepatienten mit starker zellvermittelter Immunantwort zu 93% und mit schwacher zellulärer Antwort zu 35% serokonvertieren [Maier 1991]. Auch in unserem Patientengut wurde eine Beziehung zwischen Anstieg des Neopterinpiegels nach Antigengabe und Anstieg des Titers humoraler Antikörper (Anti-HBs) mittels Rangkorrelation ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen.

Bei Dialysepatienten erfolgt nach Immunisierung ein Anstieg des Neopterin, wobei das Neopterin/Kreatinin-Verhältnis bis zu 3-fach gegenüber gesunden Kontrollpatienten erhöht ist [Fuchs et al. 1988]. Dieser



3-fach höhere Anstieg des Neopterin bezogen auf das Kreatinin ist nicht mit der renalen Ausscheidungsstörung zu erklären. Vielmehr wurde dies als Hinweis auf eine Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort gedeutet [Fuchs et al. 1988].

Procalcitonin ist das Prohormon von Calcitonin. Unter normalen Stoffwechselbedingungen wird hormonell aktives Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse durch spezifische Proteolyse aus Procalcitonin gebildet. Plasmaprocalcitonin wird dagegen nicht zu hormonell aktivem Calcitonin abgebaut. Das Plasmaprocalcitonin ist sehr stabil und besitzt eine Halbwertszeit von ca. 25-30 h. Procalcitonin ist ein 116 Aminosäurepeptid mit einem Molekulargewicht von 12000 D. Es ist das Produkt des H<sub>1</sub>GCALC<sup>1</sup> Gens (Abb. 7), das je nach Zelltyp und physiologischen Einflüssen in unterschiedlichen Peptidspezies exprimiert werden kann. Dazu zählen neben dem Procalcitonin das Calcitonin, Katalcalcin, Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) und andere. Procalcitonin ist das Precursorpeptid des Calcitonins und des Katalcalcins und enthält somit sowohl die Calcitonin- als auch die Katalcalcin-Sequenz, beide Peptide gehen aus einer proteolytischen Spaltung des Procalcitonins hervor.

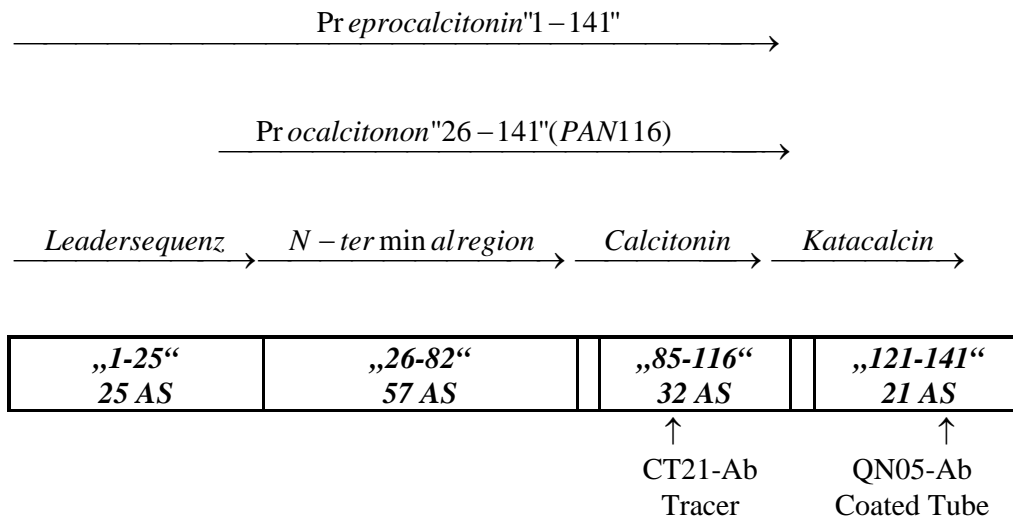


Abbildung 7: Hcald<sup>1</sup> Gen [nach Petitjean u. Assicot 1992-1993]

In Untersuchungen von gesunden Probanden wurden Procalcitoninspiegel von unter 0,1 ng/ml gefunden [Assicot et al. 1993, Dandona et al. 1994]. Kommt es zu einer bakteriell ausgelösten akuten Infektion erhöht sich die Serumkonzentration von Procalcitonin innerhalb weniger Stunden [Dandona et al. 1994]. Alle über 0,5 ng/ml liegenden Werte gelten als erhöht. Veränderungen, insbesondere Erhöhungen in der Serumkonzentration von Procalcitonin, wurden bei Auftreten und Verlauf einer akuten inflammatorischen Reaktion beobachtet, ohne daß die Calcitoninwerte selbst erhöht sind [Assicot et al. 1993]. Bereits bei schweren lokalen Entzündungen steigt der Procalcitoninserumspiegel im Blut an, wobei Werte von 10 ng/ml in der Regel nicht überschritten werden [Assicot et al. 1993]. Dagegen werden bei septisch generalisierten Infektionen, wie akute Melioidosis, bakterielle Pneumonie, neonatale bakterielle Infektionen, Spitzenwerte von weit mehr als 500 ng/ml beobachtet [Assicot et al. 1993, Smith et al. 1995, Nylen et al. 1996]. Ähnlich hohe Serumkonzentrationswerte wurden bei Patienten mit akuter

Malaria sowie einem Patienten mit schwerer disseminierten Candidose nachgewiesen [Davis et al. 1994, Gerard et al. 1995]. Mit den bislang durchgeführten Untersuchungen konnte noch nicht endgültig geklärt werden, was letztlich die Bildung von Procalcitonin induziert. Bakteriellen Toxinen konnte eine auslösende bzw. vermittelnde Rolle bei der Bildung und Freisetzung von Procalcitonin zugeschrieben werden [Dandona et al. 1994]. Keine oder nur sehr gering erhöhte Procalcitoninkonzentrationen wurden bei viralen Infektionen sowie bei bestimmten anderen akuten, nicht bakteriell bedingten Entzündungen gefunden [Assicot et al. 1993]. Weiterhin unklar erscheint derzeit noch der Ort der Bildung von Procalcitonin. Die C-Zellen der Schilddrüse können nicht der alleinige Ursprung der Procalcitoninproduktion sein, da hohe Serumkonzentrationen von Procalcitonin während einer akuten inflammatorischen Reaktion auch bei einem thyreoidektomierten Patienten gefunden wurden [Assicot et al. 1993]. In zirkulierenden Blutzellen konnte keine Procalcitoninsynthese nach entsprechender Stimulation nachgewiesen werden [Monneret et al. 1999]. Demgegenüber kommen neuroendokrine Zellen in der Bronchialschleimhaut der Lunge als mögliche Quelle von immunreaktivem Calcitonin in Betracht [Becker et al. 1980]. Einen weiteren Hinweis auf den möglichen Ursprungsort der Procalcitoninproduktion erbrachte eine Untersuchung, bei der ein isoliertes Vorkommen von Calcitoninvorstufen in Patienten mit gutartigen Lebererkrankungen und hepatozellulären Karzinom sowie Vorkommen von Calcitonin-related RNA in diesem Tumor nachgewiesen werden konnte [Ghillani et al. 1989]. Daraufhin wurde die Leber als möglicher Ursprungsort der Procalcitoninproduktion bei Patienten mit Sepsis diskutiert [Assicot et al. 1993]. Eine weitere Untersuchung bestätigte die Leber-Splanchnikus-Region als zumindest eine Quelle für die Procalcitoninsynthese [Silomon et al. 1999]. Neben dem Auslöser sowie der Bildungsstätte ist auch die Bedeutung des

Procalcitonins während der Entzündungsvorgänge noch nicht abschließend geklärt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass aufgrund einer Infektion erhöht auftretende Serumwerte positiv korrelieren mit den TNF- $\alpha$ , IL 6- und IL 8-Serumkonzentrationen [Zeni et al. 1994]. Das legt den Zusammenhang zwischen einer möglichen Interaktion von Procalcitonin und der Zytokinkaskade während der entzündlichen Reaktion nahe [Assicot et al. 1993, Gerard et al. 1995]. Der rasche Anstieg von Procalcitonin im Serum während des Auftretens bestimmter akuter inflammatorischer Reaktionen kann als ein sehr frühes diagnostisches Mittel mit hoher Sensitivität und Spezifität genutzt werden. So wurde die Procalcitoninbestimmung als Möglichkeit zur Prediktion von Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfektionen ohne und mit Nierenbeteiligung beschrieben [Benador et al. 1998]. Zudem kommt es als mögliches frühes differentialdiagnostisches Mittel zur Unterscheidung zwischen akuter Abstoßungsreaktion oder systemischer bakterieller Infektion nach Nierentransplantation in Frage [Eberhard et al. 1998].

Weiterführend wurde ein Zusammenhang zwischen Höhe der Serumspiegel und Schwere der Infektion sowie ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Verlauf der Serumkonzentrationen und Krankheitsverlauf nachgewiesen. Bei bakteriellen und nicht bakteriellen Infektionen, die mit einer Procalcitoninspiegelerhöhung einhergingen, senkte eine effektive Therapie die Procalcitoninwerte rasch. Somit sind anhand des Verlaufs der Procalcitoninserumkonzentrationen Aussagen zur Prognose der Erkrankung möglich [Nylen et al. 1992, Assicot et al. 1993, Davis et al. 1994, Gerard et al. 1995, Gramm et al. 1995, Reith et al. 1995].

Über Procalcitoninspiegel bei Dialysepatienten war vor der Durchführung dieser Untersuchung wenig bekannt. Im Rahmen der Studie wiesen nur 4 Dialysepatienten die bei gesunden Probanden festgestellten Normalwerte von  $< 0,1$  ng/ml auf. Bei 10 der 14 untersuchten Dialysepatienten wurden

während des 4-wöchigen Untersuchungszeitraums leicht erhöhte Procalcitoninserumwerte von 0,2-1,3 ng/ml beobachtet. Signifikante Unterschiede der Procalcitoninspiegel vor und nach der Dialyse ergaben sich in dieser Untersuchung nicht, wobei jedoch das Dialyseverfahren und der Dialysefilter nicht berücksichtigt wurden. Das scheint jedoch für die Dialysierbarkeit von Procalcitonin von Bedeutung zu sein. So konnte gezeigt werden, dass die Hämodialyse mit Low-Flux-Filtern ohne Einfluss auf den Procalcitoninspiegel ist. Demgegenüber senkt eine Hämodialyse mit High-Flux-Filtern den Procalcitoninspiegel nach 4 h auf 83 %. Erst nach 48 h wird der Ausgangswert wieder erreicht [Herget-Rosenthal et al. 2001]. Auch die Durchführung einer chronischen veno-venösen Hämodiafiltration kann das Procalcitonin aus dem Serum eliminieren [Nishikura 1999]. Während des gesamten Untersuchungszeitraums wurden bei keinem der Patienten Zeichen einer Infektion diagnostiziert, die eine Erhöhung der Procalcitoninserumwerte erklären könnten. Diese normalen bis moderat erhöhten Procalcitoninspiegel bei Dialysepatienten wurden in späteren Untersuchungen bestätigt [Sitter et al. 2002, Visvasdis et al. 2005]. Infolge dessen wurde für Dialysepatienten ein höherer Normwert  $< 1,5$  ng/ml vorgeschlagen [Sitter et al. 2002]. Es ist bekannt, dass es während der Hämodialyse zu Interaktionen zwischen dem Blut des Patienten und der Dialysemembran im Sinne von Aktivierungen sowohl im Gerinnungs- als auch im Immunsystem kommt [Hakim 1986, Hörl et al. 1986]. Möglicherweise können die beobachteten leicht erhöhten Procalcitoninwerte auf entzündliche Reaktionen gegen Bestandteile der Dialysemembran zurückgeführt werden. Alle in dieser und späteren Untersuchungen ermittelten Serumwerte lagen jedoch  $< 10$  ng/ml. Sie können daher abgegrenzt werden von Werten nach schweren bakteriellen Infektionen, bei denen sämtlich Werte  $> 10$  ng/ml gefunden werden. Somit ist das Procalcitonin auch bei Dialysepatienten ein hilfreicher Marker zur

frühen Differentialdiagnostik von systemischen bakteriellen Infektionen. Dabei wurde dieser Marker sogar als sensitiver und spezifischer eingeschätzt als das C-reaktive-Protein und die Leukocytenzahl [Herget-Rosenthal et al. 2001].

Die im Beobachtungszeitraum bei unseren Patienten durchgeführte Hepatitis B-Schutzimpfung zeigte erwartungsgemäß keinerlei Einfluss auf Höhe bzw. Verlauf der bestimmten Procalcitoninserumspiegel. Selbst nach Infektionen mit dem Hepatitis B-Virus wurden Procalcitoninserumkonzentrationen lediglich zwischen 0,5 und 2.0 ng/ml ermittelt [Meisner 1996].

Das SCN ist als ein essentieller Kofaktor für den Zellstoffwechsel und in seiner Gesamtbedeutung als ein Vitaminoid aufgefasst worden [Kramer 1992]. Im Gegensatz zu einem Vitamin wird SCN jedoch etwa zu zwei Dritteln seiner Gesamtbilanz endogen gebildet und nur zu etwa einem Drittel mit der Nahrung aufgenommen [Thürkow et al. 1992].

Bei gesunden, nichtrauchenden Menschen beträgt der Serumspiegel von SCN zwischen 2-3 mg/l. Dieser physiologische Serumspiegel wird weitestgehend konstant gehalten. Zum einen geschieht das durch die bereits aufgeführte Möglichkeit der endogenen Bildung, die u.a. dafür sorgt, dass auch bei streng fastenden und kachektischen Menschen der SCN - Serumspiegel nicht unter ein bestimmtes Maß absinkt [Thürkow 1987, Weuffen 1982, 1984, 1987]. Die endogene Bildung wird im wesentlichen durch 3 Enzyme realisiert [Thürkow 1987]:

- Thiosulfat: Cyanid-Sulfurtransferase (Rhodanese)
- Thiosulfat-Reductase
- Mercaptopyruvat: Cyanid-Sulfurtransferase.

Die andere Möglichkeit der Regulation des SCN -Serumspiegels besteht in einer endogenen Gegenregulation bei übermäßiger SCN -Zufuhr. Wird diese Gegenregulation ausgelöst, kommt es zu einer relativen Erniedrigung

des SCN<sup>-</sup>-Serumspiegels [Weuffen 1982, 1984]. Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass diese Adaptation des Organismus auf einer Erhöhung der renalen Exkretion, im besonderem auf eine Herabsetzung der renal-tubulären Reabsorption von SCN<sup>-</sup> beruht [Kramer 1987, Weuffen 1987]. Eine Erhöhung der Biotransformation scheint in diesem Zusammenhang eine eher untergeordnete Rolle zu spielen [Jülich 1986]. Trotz dieser endogenen Regulationsmechanismen reicht bei einer einseitigen Ernährung mit einem geringen Anteil laktovegetarischer Kost sowie in Phasen des Mehrbedarfs an SCN<sup>-</sup>, wie z.B. Stress, Immunisierung, allergische Erkrankungen u.a., die mit der Nahrung zugeführte SCN<sup>-</sup>-Menge nicht aus [Thürkow et al. 1992].

Bei Dialysepatienten lagen bislang keine Erkenntnisse über das Verhalten der SCN<sup>-</sup>-Serumspiegel vor. Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass durch die Hämodialysebehandlung ein mittlerer SCN<sup>-</sup>-Verlust von 0,73 mg/l eintritt. Der Unterschied zwischen den SCN<sup>-</sup>-Spiegeln vor und nach der Dialyse ist signifikant ( $p < 0.01$ ). Bereits vor der Dialyse liegt der SCN<sup>-</sup>-Spiegel bei den meisten Patienten mit  $2,28 \pm 0,5$  mg/l am unteren Ende der physiologischen Norm von 2,0 – 3,0 mg/l, nach der Dialysebehandlung dann mit  $1,55 \pm 0,31$  mg/l deutlich darunter. Das spricht dafür, dass der SCN<sup>-</sup>-Verlust nicht durch die endogene Bildung kompensatorisch ausgeglichen werden kann. Da die Hepatitis B-Schutzimpfungen bisher ausschließlich zum Zeitpunkt einer stattfindenden Dialysebehandlung durchgeführt werden, fällt die Antigenapplikation (Antigenkontakt) bei Dialysepatienten somit in Phasen des geringsten SCN<sup>-</sup>-Gehaltes des Serums. Diese Praxis sollte geändert werden.

Die Möglichkeiten der alimentären Zufuhr über die normale Nahrungsaufnahme ist für die Dialysepatienten deutlich eingeschränkt, da für sie diätetisch relativ restriktive Maßnahmen, unter anderem Kalium-, Flüssigkeits- und Phosphatrestriktion, notwendig sind. Das schließt eine

rein laktovegetabile Kost aus. Es muss daher nach weiteren Möglichkeiten gesucht werden, um eine ausreichende SCN<sup>-</sup>-Zufuhr bzw. eine ausgeglichene SCN<sup>-</sup>-Bilanz bei Dialysepatienten zu sichern.

Die Bedeutung von SCN<sup>-</sup> wird an der offenbaren Beteiligung an jedweder Zelltätigkeit deutlich [Weuffen 1982, Weuffen 1984, Weuffen 1987]. Da eine Vielzahl von physiologischen Funktionsabläufen günstig beeinflusst wird, hat die SCN<sup>-</sup>-Zufuhr in einer optimalen Dosierung einen allgemein vitalisierenden Effekt. Der Wirkungsmechanismus hierfür ist unbekannt. Für die biologische Bedeutung von SCN<sup>-</sup> dürften jedoch die besonderen Eigenschaften dieses Anions ausschlaggebend sein. SCN<sup>-</sup> ist infolge seines linearen Aufbaus und der Spezifik seiner Elektronenverteilung in Abhängigkeit vom Bindungspartner ein guter Komplextligand und zeigt als ambidenten Anion besondere Bindungseigenschaften [Böhland 1982]. Die Wirkung von SCN<sup>-</sup> wird als Überlagerung verschiedener Teilwirkungen aufgefaßt [Jülich u. Weuffen 1987]. Dazu zählen insbesondere [Grisk et al. 1982, Redmann 1982, Jülich u. Weuffen 1987, Weuffen 1990]:

- Lockerung von Wasserstoffbrückenbindungen in Makromolekülen
- Beeinflussung der Tertiärstruktur (Konformationsänderung) von Eiweißen
- Destabilisierung hydrophober Wechselwirkungen
- Änderung der Helix-Coil-Transformation
- Beeinflussung von Enzymaktivitäten
- Verschiebung von thermodynamischen Gleichgewichten
- Entgiftung freier Radikale
- Beeinflussung von Zellmembranladungen und Membrantransportprozessen
- Wechselwirkungen mit Peroxidase-Wasserstoffperoxid-Systemen.

Aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse kann ein Effekt bei Schutzimpfungen erwartet werden. So konnte gezeigt werden, dass SCN<sup>-</sup> in



physiologischen Konzentrationen eine Steigerung der Phagozytoseaktivität von Makrophagen bewirkt [Jahr et al. 1986]. Diese Aktivitätssteigerung der Makrophagen ist für die Antigenerkennung und –verarbeitung von Bedeutung. Auch über das Wasserstoffperoxid-Peroxidase-System beeinflusst der SCN<sup>-</sup>-Gehalt im Blut die Phagozytose [Weuffen et al. 1987]. Über Wechselwirkungen mit den Wasserstoffperoxid-Peroxidase-Systemen ist SCN<sup>-</sup> in physiologische Kreisprozesse mit konzentrationsabhängig unterschiedlichen Auswirkungen, z.B. der Beeinflussung von Glykolyse, zytolytischer Lymphozytenreaktion sowie der Verminderung der DR-Antigene auf Zelloberflächen, eingebunden. Schon eine Erhöhung der SCN<sup>-</sup>-Konzentration um 1 mg/l steigert die cytolytische Aktivität humaner Blutleukozyten signifikant [Weuffen et al. 1987]. Bereits 0,5 mg SCN<sup>-</sup> /l bewirken eine signifikante Stimulation sowohl der Spontanmigration (Chemokinese) als auch der gerichteten Migration (Chemotaxis) [Schmidt u. Morenz 1985].

Bei verschiedenen Versuchs- und Nutztierspezies wurden bei Zuführung von SCN<sup>-</sup> während der Immunisierungsphase in umfangreichen Versuchsreihen eine signifikant erhöhte Bildung von Antikörpern nachgewiesen [Jülich et al. 1973, Weuffen u. Jülich 1976, Weuffen et al. 1984, Kramer et al. 1985]. Der stimulierende Effekt auf die Bildung humoraler Antikörper wurde bei verschiedenen Tierspezies sowie bei löslichen und korpuskulären Antigenen nachgewiesen. Folgende Arbeiten verdienen in diesem Zusammenhang größere Beachtung:

- Bohnenstengel [1980] prüfte den Einfluß von NaSCN<sup>-</sup>, KSCN<sup>-</sup>, Rhodovet am Modell Meerschweinchen immunisiert mit Pferdeserum. Dabei wurde eine Erhöhung des Titers indirekt hämagglutinierender Antikörper gegenüber der Kontrollgruppe durch Gabe von NaSCN<sup>-</sup> (300 mg NaSCN<sup>-</sup> /kg KM je Tag) erzielt.
- Apitsch et al. [1985] führten Immunisierungsversuche an

Meerschweinchen mittels Tollwutimpfstoff durch. Dabei konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass nach 9- bzw. bei der Boosterung nach 6-tägiger Applikation von 32 mg NaSCN /kg KM/d die Antikörperdifferenz 0,8-1,0 Titerstufen betrug. Bei Verwendung eines Antigens mit niedriger Antigenität trat der SCN -Effekt deutlicher hervor.

- Berling [1980] immunisierte Küken mit Pferdeserum. Der größte Effekt mit einer Antikörpertitersteigerung um 2 Titerstufen im zeitlichen Mittel ergab sich nach 10-tägiger Applikation von 96 mg NaSCN /kg KM/d.
- Weuffen et al. [1984] applizierten bei mit Hammelerythrocyten immunisierten Mäusen 14 d 100 bis 150 mg NaSCN /kg KM/d. Danach lagen die Antikörpertiter um 1 Titerstufe höher als bei den Kontrolltieren.
- Weuffen et al. [1984] immunisierten Schafe mit definierten Escherichia coli- und Salmonellenstämmen. Dabei führte eine 28-tägige Applikation von 50 mg NaSCN /kg KM/d bzw. 80 mg Rhodovet/kg KM/d im zeitlichen Mittel zu einer Titererhöhung gegen O- und H- bzw. K-Antigen um 0,5-1,0 Titerstufen.
- Weuffen [1984] immunisierte nach 10-tägiger Applikation von NaSCN Meerschweinchen mit Pferdeserum und Hammelerythrocyten. Nach Gabe von 32 mg NaSCN /kg KM/d bei mit Pferdeserum immunisierten sowie Gabe von 64-96 mg NaSCN /kg KM/d mit Hammelerythrocyten immunisierten Versuchstieren konnte eine Steigerung der Bildung humoraler Antikörper um 0,7 bis 0,9 Titerstufen erreicht werden. Zudem wurde ein früheres Auftreten der Antikörper nachgewiesen.
- Die unter Praxisbedingungen nachgewiesene Morbiditätssenkung nach alimentärer Zufuhr von SCN bei Rindern, Schafen und Schweinen wird auf eine Förderung der Immunantwort zurückgeführt [Rotermund et al.

1975, Weuffen et al. 1975, Bredereck et al. 1977, Rotermund et al. 1978, Blohm et al. 1978, Blohm u. Umlauf 1980, Weuffen, Blohm u. Thürkow 1985, Kramer und Weuffen 1990, Weuffen et al. 1994b].

- Neben der quantitativen Beeinflussung durch SCN auf die Antikörperproduktion konnte auch ein qualitativer Einfluß aufgezeigt werden: SCN beeinflusst in relevanten Konzentrationen in vitro die Affinität von Antikörpern, wobei konzentrationsabhängig sowohl fördernde als auch hemmende Wirkungen auftraten [Weuffen, Richter u. Jülich 1971, Jülich u. Fiebig 1974, Ambrosius et al. 1982].

Auf der Grundlage dieser Studien wurde in Heidelberg sowie Greifswald [Jülich et al. 1997] untersucht, ob durch eine verstärkte alimentäre Zufuhr von SCN bei gesunden Probanden während der Immunisierungsphase die Effektivität der Schutzimpfung gegen die Virushepatitis B gesteigert werden kann. In der Heidelberger Studie wurde eine Zufuhr von SCN zur Ernährung bei gesunden Probanden durch Kohlpresssafttabletten erreicht. In der Greifswalder Studie erhielt eine gesunde Probandengruppe während der Immunisierungsphase eine SCN arme, die andere eine SCN reiche Kost. Die Daten der Heidelberger und der Greifswalder Studie sind unter dem Gesichtspunkt einer annähernd gleichen SCN -Zufuhr bei konventioneller Ernährung und in Bezug auf Alter, Körpergröße und -masse sowie Gesundheitszustand der Probanden gut miteinander vergleichbar. Durch SCN -Zufuhr während der Immunisierungsphase wurde sowohl in der Heidelberger als auch in der Greifswalder Studie tendentiell eine bessere humorale Immunantwort induziert. Der Medianwert des Antikörpertiters war bei den SCN -Gruppen um den Faktor 3 bzw. 5,6 gegenüber der normal ernährten Gruppe erhöht, während er bei SCN armer Ernährung um den Faktor 0,6 niedriger ausfiel. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht, da die erreichbaren Antikörpertiter auch innerhalb sehr einheitlicher Probandengruppen großen Schwankungen unterworfen waren. Um eine

Wahrscheinlichkeitsaussage zu ermöglichen, wurden zur statistischen Auswertung die Vertrauensgrenzen für eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,05$  für die beobachtete Häufigkeit der Serokonversion bestimmt. Sowohl die beobachteten Serokonversionsraten als auch die Ober- und Untergrenzen der Vertrauensbereiche lagen bei den Probanden mit SCN armer Ernährung ungünstiger. Besonders deutlich wurden die Unterschiede nach der 2. Antigengabe. Bei der SCN arm ernährten Gruppe reagierten zu diesem Zeitpunkt nur etwa die Hälfte, bei der normal ernährten Gruppe 88% und bei der Gruppe mit zusätzlicher SCN -Zufuhr sogar 94% der Probanden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird also durch alimentäre SCN -Zufuhr ein früher einsetzender Impfschutz erreicht. Auch die Wahrscheinlichkeit, höhere Titer nach der Grundimmunisierung zu erreichen, ist in der Gruppe mit SCN größer. Der Anteil der Probanden mit einem sehr früh einsetzenden (Serokonversion nach der 1. Impfung) und gleichzeitig lang anhaltenden Schutz (Endtiter  $> 1:10000$ ) lag bei SCN arm ernährten Probanden bei 14 % und verdoppelte sich fast mit 27 % bei SCN reich Ernährten.

Ein Ausgleich des SCN -Defizits bei Dialysepatienten erscheint somit zumindest während der Immunisierungsphase bei Schutzimpfungen zweckmäßig. In tierexperimentellen Studien hatte sich bereits deutlich gezeigt, dass sich die SCN -Applikation während der Immunisierungsphase günstiger erwies als die Applikation in der Nachphase der Immunisierung [Bonenstengel 1980, Jülich 1985, R. Weuffen 1984]. Daraufhin entschlossen wir uns zum Ausgleich des SCN -Mangels bei den Probanden bereits vor der Immunisierung. Nach Auswertung der SCN -Spiegel bei 27 Patienten ohne SCN -Zufuhr vor und nach Dialyse, wurde die zum Ausgleich des SCN -Defizits notwendige SCN -Zuführung auf 30 mg/d festgelegt. Die Probanden erhielten das SCN mittels Kohlpresssafttabletten verteilt auf 3 Einzelgaben oral. Bei den in der Vergangenheit

durchgeführten Untersuchungen wurden verschiedene Applikationsformen des SCN miteinander verglichen. Als praktikabel erwiesen sich die subkutane und die orale Zufuhr. Mit der subcutanen Applikation werden höhere Serumspitzenwerte erreicht, so dass eine frühere endogene Gegenregulation mit relativer Erniedrigung der SCN -Werte trotz fortgesetzter Gabe auftritt [R. Weuffen 1984, Jülich 1985]. Für diese Untersuchung wurde die über den Tag verteilte orale Gabe von SCN unter Einbeziehung der Darmflora sowie Vermeidung unphysiologisch hoher SCN -Spitzenpiegel ausgewählt. Gerade letzteres ist bei Dialysepatienten von Wichtigkeit, da ihnen aufgrund der vorliegenden Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum totalen Funktionsverlust das wichtige Instrument der endogenen Gegenregulation, die renale Exkretion, fehlt. Experimentell konnte mehrfach die Bedeutung der renalen Ausscheidung, die vor allem auf die Herabsetzung der renal-tubulären Reabsorption von SCN beruht [Kramer1987, Weuffen 1987], gezeigt werden. Das ergibt bei subcutaner Zufuhr eine Gefahr des Auftretens unphysiologisch hoher SCN -Spitzenwerte bis hin zu kumulativen Effekten. Auch die orale über den Tag verteilte SCN -Applikation mittels Kohlpresssafttabletten bedeutete neben den genannten Vorteilen eine zusätzliche Belastung der Probanden, die sich aufgrund der Schwere der Grunderkrankung sowie auftretenden zusätzlichen und Folgeerkrankungen ohnehin an der Grenze der medikamentösen Belastbarkeit bzw. Zumutbarkeit befinden. Vorteilhaft erscheint deshalb entweder die Entwicklung einer speziellen Diät [Zöllner et al.2000] oder ein Zusatz von SCN in das Dialysat, so dass ein dialysebedingter SCN -Verlust vermieden werden kann und physiologische SCN -Spiegel bestehen bleiben.

Gerade bei Dialysepatienten besteht aufgrund der Häufigkeit und Folgeschwere der Hepatitis B-Infektion eine hohe Impfnotwendigkeit. Demgegenüber steht jedoch bis heute ein unbefriedigender Impferfolg mit

Serokonversionsraten von ca. 50% [Lacson et al. 2005, Fabrizi et al. 2004]. Trotz aller Bemühungen konnte seit Jahren keine wesentliche Verbesserung in den Serokonversionsraten von Dialyse- und Prädialysepatienten erreicht werden. Fortschritte in dieser Hinsicht wären dringend wünschenswert. Eine Unterscheidung der Patienten in Responder und Nonresponder die Hepatitis B-Immunisierung gelingt mit der vorliegenden Untersuchung nicht. Hierfür waren die Routinelaborparameter zur Betreuung der Dialysepatienten herangezogen worden. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis einer vorangegangenen Untersuchung [Fleming et al. 1991].

In dieser Untersuchung konnte durch die SCN -Versorgung eine Steigerung der humoralen Antikörpertiter (HBsAK) nach einer Hepatitis B-Schutzimpfung nachgewiesen werden. Die Serokonversionsrate nach Boosterung betrug bei den zusätzlich mit SCN versorgten Probanden 86%, bei Impfungen ohne zusätzliche SCN -Zufuhr 68%. Bei 12 der 14 Patienten wurde ein stimulierender Effekt unabhängig von der Zahl der vorangegangenen Boosterimpfungen beobachtet. Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich die Forderung des dauerhaften Ausgleichs des bestehenden SCN -Mangels bei Dialysepatienten entweder alimentär mittels entsprechender Diätetika oder über einen SCN -Zusatz in das Dialysat, wenigstens während der Immunisierungsphase bei Schutzimpfungen. Damit könnte eine annähernde Normalisierung des SCN -Haushalts bei den Dialysepatienten während dieser Phase erreicht werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung des Impfergebnisses wird derzeit in der Praxis in der Vorverlegung der Schutzimpfung in das Prädialysestadium gesehen. Dabei wurde festgestellt, dass die Serokonversionsraten lediglich abhängig von der verbleibenden glomerulären Filtrationsrate der Patienten und unabhängig von anderen Faktoren sind. Je höher die glomeruläre Filtrationsrate ist, desto bessere Impfergebnisse werden erreicht [DaRoza et al. 2003]. Wenn bereits eine

manifeste Urämie bei den Patienten vorliegt, ist funktionell vom gleichen Immundefekt wie bei Dialysepatienten auszugehen. Es ist bekannt, daß dieser Immundefekt bereits ab einer Kreatininkonzentration um 2 mg/dl auftritt. Die Abnormalitäten in Granulozyten- und Lymphocytenproduktion und -funktion in der Urämie sind bereits längere Zeit bekannt [Hammerschmidt 1985]. In dieser Untersuchung konnte das bestätigt werden. Nach abgeschlossener Grundimmunisierung bei Patienten in der Prädialysephase wurde eine Seroprotektion von nur 38% erreicht. Da jedoch das rasche Erreichen schützender Antikörpertiter, wie bereits dargestellt, von so großer Wichtigkeit ist, wurde in Stralsund frühzeitig dazu übergegangen, das Immunisierungsschema im Sinne häufigerer Antigengaben in kürzeren Abständen zu modifizieren sowie die Antigendosis zu erhöhen. Zu diesem Vorgehen gibt es eine Vielzahl von Empfehlungen im Ergebnis durchgeführter Untersuchungen [Fleming et al. 1991, Jadoul et al. 2002, Bel`eed et al. 2002]. Es erscheint darüber hinaus aussichtsreich in weiterführenden Studien die Patienten bereits in der Prädialysephase auf den bestehenden SCN -Haushalt hin zu untersuchen sowie ggf. den Effekt der zusätzlichen SCN -Zufuhr zu ermitteln. Damit wäre über einen längeren Zeitraum eine einheitliche Gruppenbildung mit möglichem Gruppenvergleich realisierbar. Somit ließen sich die bisherigen Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv weiter sichern. Bei den vorangegangenen tierexperimentellen Studien wurden die SCN - Spiegel zum Zeitpunkt der Immunisierung nicht wie in der vorliegenden Studie normalisiert, sondern deutlich gegenüber der Norm erhöht. Es erscheint daher sinnvoll zu überprüfen, ob in zukünftigen Untersuchungen neben einem dauerhaft ausgeglichenen SCN -Haushalt bei Dialysepatienten im Immunisierungszeitraum die SCN -Zufuhr über die Norm erhöht werden kann. Damit wäre ggf. eine weitere Steigerung der Immunantwort möglich, die aber durch umfangreiche Untersuchungen abgesichert werden müsste.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ziele der vorliegenden Arbeit bestanden in der

1. eigenen Beurteilung der Bedeutung der Hepatitis B-Infektion bei Hämodialysepatienten mittels einer retrospektiven Krankenblattanalyse im etablierten Dialysezentrum Stralsund,
2. Ermittlung der Serokonversionsraten von Hämodialysepatienten sowie präterminal niereninsuffizienten Patienten nach einer Immunisierung gegen Hepatitis B,
3. Untersuchung der SCN -Spiegel bei Hämodialysepatienten, Einfluß der Hämodialyse auf diese Spiegel und Eruiierung der Möglichkeiten zur Erlangung physiologischer Verhältnisse,
4. Untersuchung des Einflusses einer oralen SCN -Supplementierung auf die Immunantwort bei Hämodialysepatienten im Rahmen einer Immunisierung gegen Hepatitis B,
5. Spiegelbestimmungen von Neopterin und Procalcitonin bei Hämodialysepatienten und mögliche Einflüsse einer Immunisierung gegen Hepatitis B auf deren Höhe.

Mittels der eigenen retrospektiven Krankenblattanalyse konnte die deutlich höhere Prävalenz hinsichtlich des Auftretens der Virushepatitis B bei Hämodialysepatienten herausgearbeitet werden. Zudem waren nicht nur hohe Infektionszahlen sondern auch häufiger chronische Verläufe nachweisbar. Aufgrund der ebenfalls darstellbaren deutlich reduzierten Serokonversionsraten nach eingeführter Immunisierung gegen Hepatitis B bei den Hämodialysepatienten und präterminal niereninsuffizienten Patienten blieb die Prävalenz der Hepatitis B-Infektion im Dialysezentrum weiter hoch. Erst die Möglichkeit einer konsequenten Distanzierung von Patienten mit serologischen Zeichen einer Virushepatitis B gestaltete die Prävention neuer Infektionen erfolgreich.



In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich die SCN -Spiegel der Dialysepatienten vor der Hämodialyse im unteren Bereich der physiologischen Norm und nach erfolgter Hämodialyse unter der physiologischen Norm befinden. Mittels oraler Substitution von SCN gelingt ein vollständiger Ausgleich des hämodialysebedingten SCN -Verlustes und führt zu durchgängig physiologischen Spiegel. Die Serokonversionsrate nach erfolgter Boosterung der Hepatitis B-Immunisierung konnte bei den mit zusätzlich SCN versorgten Patienten signifikant gesteigert werden. Bei 12 der 14 in den Versuch einbezogenen Hämodialysepatienten konnte ein stimulierender Effekt unabhängig von der Zahl der vorangegangenen Boosterimpfungen beobachtet werden. Eine Beziehung zwischen Impferfolg und Parametern des Dialysestatus der untersuchten Patienten konnte nicht hergestellt werden. Somit gelingt auch mittels dieser Untersuchung die wünschenswerte Unterscheidung zwischen Respondern und Nonrespondern nicht.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bestätigt werden, dass bei Hämodialysepatienten die Neopterinspiegel gegenüber der Norm erhöht sind. Dabei war die individuelle Streuung der Neopterinspiegel dieser Patienten hoch. So macht erst die Kenntnis der individuellen Neopterinspiegelverhältnisse der Hämodialysepatienten eine diagnostische Verwertung hinsichtlich Erkennung von Viruserkrankungen möglich. Die Neopterinspiegel stiegen nach Immunisierung gegen Hepatitis B an, das Maximum dieses Anstieges trat jedoch zu unterschiedlichen Zeiten nach der Impfung auf. Diese erhöhten Neopterinspiegel blieben noch mehrere Tage nach der Impfung nachweisbar. Zudem konnte eine Beziehung zwischen Anstieg des Neopterinspiegels nach erfolgter Immunisierung und Anstieg des Antikörpertiters nachgewiesen werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten Hämodialysepatienten wiesen überwiegend stabile, geringgradig über der physiologischen Norm liegende Procalcitoninspiegel auf. Signifikante Unterschiede der Procalcitoninspiegel vor und nach Hämodialyse waren nicht nachweisbar. Berücksichtigt man die geringgradige Erhöhung der stabil nachweisbaren Procalcitoninspiegel bei Hämodialysepatienten, kann das Procalcitonin als diagnostisches Merkmal bei bestimmten inflammatorischen Reaktionen genutzt werden. Beziehungen zwischen Höhe der Procalcitoninspiegel und der erfolgten Immunisierung gegen Hepatitis B bei den Hämodialysepatienten ergaben sich nicht.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1     Ambrosius, H., W.D. Jülich, H. Fiebig, W. Weuffen: Antigen-Antikörper-Reaktion in vitro.  
In: W. Weuffen (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide). Volk und Gesundheit Berlin 276-283 (1982)
  
- 2     Apitsch, L., A. Kramer, B. Müller, R. Sinnecker, U. Grimm, Schroeder, W. Weuffen: Untersuchungen zur Beeinflussung der Antikörperbildung durch Thiocyanat bei Tollwut-Schutzimpfung mit Zellkulturimpfstoff (UdSSR). Z. klin. Med. 40: 1705-1707 (1985)
  
- 3     Assicot, M., D. Grendel, H. Carsin, J. Raymond, J. Guilband, C. Bohuon: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 341 (8844): 515-8 (1993)
  
- 4     Aulitzky, W.E., H. Tilg, D. Niederwieser, G. Riccabona, L. Obendorf, R. Margreiter, W. Pfaller, C. Huber: Comparisation of serum neopterin levels and urinary neopterin excretion in renal allograft recipients. Clin. Nephrol. 29: 248-252 (1988)
  
- 5     Becker, Kl., K.G. Monaghan, O.L. Silva: Immunocytochemical localization of calcitonin in Kultschitzky cells of human lung. Arch.Pathol.Lab.Med. 104: 196-98 (1980)
  
- 6     Bel`eed, K., M. Wright, D. Eadington, M. Farr, L. Sellars: Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. Postgrad Med J. 78 (923): 538-40 (2002)

- 7 Benador, N., C.A. Siegrist, D. Gendrel, C. Greder, M. Assicot, C. Bohuon, E. Girardin: Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 102 (6): 1422-5 (1998)
- 8 Berling, H.: Untersuchungen über den Einfluß von Natriumrhodanidapplikation, Bursektomie und Thymektomie auf die Bildung humoraler Antikörper bei Küken. *Diss. Med. Fak. Univ. Greifswald* (1980)
- 9 Blohm, H., W. Weuffen, B. Thürkow, E. Brose: Vorläufige Erfahrungen bei der protektiven Rhodanidanwendung in der industriemäßigen Kälberaufzucht. *Mh. Vet.med.* 33: 52-54 (1978)
- 10 Blohm, H., K.D. Umlauf: Erfahrungen und Probleme bei der Aufzucht von Masthybriden. *Mh. Vet.med.* 35: 47-52 (1980)
- 11 Böhland, H.: Bindungsverhältnisse und Ligandeneigenschaften der Thiocyanatgruppierungen.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): *Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide)*. Volk und Gesundheit Berlin 28-45 (1982)
- 12 Bohnenstengel, Ch.: Studien über die Beeinflussung der humoralen Immunantwort durch Thiocyanate beim Meerschweinchen. *Diss. Med. Fak. Univ. Greifswald* (1980)
- 13 Brederick G., W.-D. Jülich, W. Weuffen, W. Schindler: Anwendung von anorganischen Rhodaniden bei der Ferkelaufzucht.

- Arch. Exp. Vet.med. 31: 665-670 (1977)
- 14 Dandona, P., D. Nix, M.F. Wilson, A. Aljada, J. Love, M. Assicot, C. Bohuon: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79 (6): 1605-8 (1994)
  - 15 DaRoza, G., A. Loewen, O. Djurdjev, J. Love, C. Kempston, S. Burnett, M. Kiaii, P.A. Taylor, A. Levin: Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis.* 42 (6): 1184-92 (2003)
  - 16 Davis, T.M., M. Assicot, C. Bohuon, A. St John, Guo Qiao Li, Trinh Kim Anh: Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88(6): 670-1 (1994)
  - 17 Depersdorff, J., M. Augsten: Die Bestimmung des Thiocyanats im Serum. Eine Möglichkeit zur Objektivierung des Zigarettenrauchens. *Dtsch. Gesundheitswes.* 34: 1120-1123 (1979)
  - 18 Eberhard, O.K., I. Langefeld, E.R. Kuse, F.M. Brunkhorst, V. Kliem, H.J. Schlitt, R. Pichlmayr, K.M. Koch, R. Brunkhorst: Procalcitonin in the early phase after renal transplantation – will it add to diagnostic accuracy? *Clin. Transplant.* 12 (3): 206-11 (1998)
  - 19 Fabrizi, F., P. Martin, V. Dixit, S. Bunnapradist, G. Dulai: Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 20 (10): 1053-62 (2004)

- 20 Favero, M.S., M.J. Alter: The reemergence of hepatitis B virus infection in hemodialysis centers. *Semin Dial* 9: 373-374 (1996)
- 21 Fleming, S.J., D.M. Moran, W.G. Cooksley, J.L. Faoagali: Poor response to recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Infect.* 22 (3): 251-7 (1991)
- 22 Fuchs, D., A. Hausen, C. Huber, R. Margreiter, G. Reibnegger, M. Spielberger, H. Wachter: Excretion of pteridines as a marker for alloantigen induced lymphocyte proliferation. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 363 (6): 661-4 (1982)
- 23 Fuchs, D., A. Hausen, G. Reibnegger, E.R. Werner, P. v. Dittrich, H. Wachter: Neopterin levels in long-term hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 30: 220-224 (1988)
- 24 Gerard Y., D. Hobes, S. Petitjean, M. Assicot, C. Bohuon, Y. Monton, P. Watre: High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection.* 23 (5): 310-1 (1995)
- 25 Ghillani, P., P. Motte, F. Troalen, et al.: Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res.* 49: 6845-51 (1989)
- 26 Godai, K., J. Uemasu, H. Kawasaki: Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clin. Nephrol.* 30: 220-224 (1988)

- 27 Gramm H.-J., P. Dollinger, W. Beier: Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chirurg. Gastroenterol.* 11 (suppl. 2): 51-54 (1995)
- 28 Grimm, H., R.D. Recknagel: Grundkurs Biostatistik. Fischer Jena (1985)
- 29 Grisk, A., A. Kramer, W. Weuffen: Pharmakologie und Toxikologie anorganischer Thiocyanate.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide). Volk und Gesundheit Berlin 46-73 (1982)
- 30 Haag-Weber, M., W.H. Hörl: Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron* 63: 125-131 (1993)
- 31 Hakim, R.M.: Clinical sequelae of complement activation in hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 26: 9 (1986)
- 32 Hammerschmidt, D.E., R. Goldberg, L. Raij, N.E. Kay: Leukocyte abnormalities in renal failure and hemodialysis. *Semin. Nephrol.* 5 (2): 91-103 (1985)
- 33 Hassan, K., L. Shternberg, M. Alhaj, R. Giron, R. Reshef, M. Barak, B. Kristal: The effect of erythropoietin therapy and hemoglobin levels on the immune response to Engerix-B vaccination in chronic kidney disease. *Ren Fail.* 25 (3): 471-8 (2003)

- 34 Herget-Rosenthal, S., G. Marggraf, F. Pietruck, J. Husing, M. Strupat, T. Philipp, A. Kribben: Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 16 (5): 975-9 (2001)
- 35 Hörl, W.H., W.Rieger, P. Schollmeyer, W. Rautenberg, S. Neumann: Granulocyte activation during Hemodialysis. *Clin. Nephrol*. 26 Suppl 1: 30-4 (1986)
- 36 Huber, C., J.R. Batchelor, D. Fuchs, A. Hausen, A. Lang, D. Niederwieser, G. Reibnegger, P. Swetly, J. Troppmair, H. Wachter: Immune response-associated production of neopterin-Release from macrophages primarily under control of interferongamma. *J. Exp. Med*. 160 (1): 310-6 (1984)
- 37 Jadoul, M., Goubau, P.: Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol*. 58 (4): 301-4 (2002)
- 38 Jahr, H., S. Kiowski, R. von Baehr: Aktivierung humaner Granulocyten und Monocyten durch physiologische Konzentrationen an Thiocyanat. *Allerg Immunol*. 32 (4): 271-5 (1986)
- 39 Jülich, W.-D., H. Fiebig: Über den Einfluß von Rhodaniden auf die Affinität von Antikörpern in vitro. *Acta biol. med. german*. 33: 343-349 (1974)
- 40 Jülich W.-D., W. Weuffen: Aspekte des Wirkungsmechanismus von



Thiocyanat. Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
Med. Reihe: 36/3-4: 26-31 (1987)

- 41 Jülich, W.-D., W. Beier, M. Daut und G. Bahlmann: Procalcitonin und Neopterin-Bestimmung bei Dialysepatienten. 3. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin am 30. und 31.3.1995 in Dresden
- 42 Jülich, W.-D., A. Kramer, V. Hingst, H.-J. Sonntag, Ch. Schütt, M. Daut, A. Schulz, G. Bahlmann, A. Zöllner, R. Hampel, E. Panzig: Alimentäre Thiocyanatsupplementierung bei der Hepatitis B-Schutzimpfung: Stimulierung der Immunantwort. Umweltmed. Forsch. Prax. 2 (2): 71-82 (1997)
- 43 Jülich, W.-D.: Untersuchungen zum Einfluß von Rhodanidionen auf immunonologische Vorgänge. Dissertation Math.-nat. Fak. Univ. Greifswald (1974)
- 44 Jülich, W.-D.: Experimentelle Beiträge zum Thiocyanat-Effekt: In-vitro-Untersuchungen, tierexperimentelle Studien sowie Thiocyanat-Serumspiegelbestimmungen beim Menschen. Habilitationsschrift Math.-nat. Fak. Univ. Greifswald (1986)
- 45 Kahn, I.H., G.R. Catto: Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int* 43 (suppl 41): 143-148 (1993)
- 46 Kessler, M., B. Hoen, D. Mayeux, D. Hestin, C. Fontenaille: Bacterimia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective study. *Nephron* 64: 95-100 (1993)

- 47 Köhler, H., H. Dumann, S. Meuer: Hepatitis B-Impfung bei Dialysepatienten. Dtsch. Med. Wschr. 115 (7): 264-9 (1990)
- 48 Kramer, A., W.D. Jülich, G. Hübner: Einordnung der biologischen Bedeutung von Thiocyanat. Vortrag 3. Krankenhaushygienetagung des norddeutschen Hansegebietes vom 22.09.-24.09.1992 in Greifswald
- 49 Kramer, A., W. Meng, O. Schibille, M. Liebing, H. Below, A. Weber, B. Trache, W. Weuffen: Einfluß einer normalen Thiocyanatapplikation auf den Thiocyanatserumspiegel, die renale Thiocyanatelimination und die Schilddrüsenfunktion bei gesunden Nichtrauchern bzw. Rauchern. Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 36/3-4: 88-90 (1987)
- 50 Kramer, A., S. Minnich, S. Koch, M. Minnich, H. Below, B. Thürkow, W. Weuffen: Einfluss von Thiocyanat auf den Haarfollikelzyklus und die Haarentwicklung beim Meerschweinchen. Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 39/1: 17-22 (1990)
- 51 Kramer, A., F.-A. Pitten, H. Zöllner: Einfluss von Thiocyanat auf die Schilddrüse im Hinblick auf Empfehlungen für eine thiocyanatreiche Ernährung. Dtsch Lebensmittel Rdsch 94: 83-8 (1998)
- 52 Kramer, A., W. Weuffen: Protektive Wirkung von Thiocyanat am Modell der septisch infizierten Maus. Zbl. Hyg. 189: 839-840

(1990)

- 53 Lacson, E., M. Teng, J. Ong, L. Vienneau, N. Ofsthun, J.M. Lazarus: Antibody response to Engerix-B and Recombivax-HB hepatitis B vaccination in end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 9 (4): 367-75 (2005)
- 54 Maier, K.P.: Hepatitis-Hepatitisfolgen. Thieme Stuttgart New York (1991)
- 55 Meisner, M.: PCT, Procalcitonin – ein neuer, innovativer Infektionsparameter: biochemische und klinische Aspekte. Berlin: Brahms-Diagnostica (1996)
- 56 Mesjasz, J., A. Wiecek, Z. Gonciarz, W. Mazur, F. Kokot: Does long-term erythropoietin therapy influence the prevalence of serum markers of hepatitis B and C in haemodialysed uraemic patients? *Pol Merkuriusz Lek.* 16 (94): 362-7 (2004)
- 57 Michajlovskij, N.: Thyreostatische Wirkung. In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide). Volk und Gesundheit Berlin (1982)
- 58 Monneret, G., B. Laroche, J. Bienvenu: Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 27 (1): 34-5 (1999)
- 59 Mühlbauer, S.: Hepatitis B: Neue Impfstrategien für Nierenkranke und Neugeborene. *Fortschr. Med.* 111: 53-54 (1993)

- 60 Nathan, C.F.: Peroxide und pteridine: A hypothesis on the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon-gamma.  
In: Gresser, I., J. Vilcek (eds.): Interferon, Vol.7. Academic Press, London, pp. 125 (1986)
- 61 Nishikura, T.: The clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemodiafiltration.  
Intensive Care Med. 25 (10): 1198-9 (1999)
- 62 Nylen, E.S., W. O'Neill, M.H. Jordan, R.H. Snider, C.F. Moore, M. Lewis, O.L. Silva, K.L. Becker: Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. Horm. Metab. Res. 24 (9): 439-43 (1992)
- 63 Nylen, E.S., R.H. Snider Jr., K.A. Thompson, P. Rohatgi, K.L. Becker: Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia.  
Am. J. Med. Sci. 312(1): 12-8 (1996)
- 64 Paetzelt, H., A. Kramer, K.H. Lüdde: Die biologische Bedeutung der Lactoperoxidase-Wasserstoffperoxid-Thiocyanatsysteme.  
Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald Med. Reihe 33/2:12-3 (1984)
- 65 Paetzelt, H., K.H. Lüdde: Zur Bedeutung von Myeloperoxidase und eosinophile Peroxidase für die unspezifische Infektabwehr.  
Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 36/3-4: 31-3 (1987)
- 66 Pecoits-Filho, R., O. Heimbürger, P. Barany, M. Suliman, I. Fehrman-Ekholm, B. Lindholm, P. Stenvinkel: Associations

- between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 41 (6): 1212-8 (2003)
- 67 Petitjean, S., M. Assicot: Etude de l'immunoreactivite calcitonine-like au cours des processus infectieux. Diplome d'etudes approfondies de biotechnologie, Universite Paris V (1992-1993)
- 68 Redmann, K.: Einfluß auf biologische Membranen.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide). Volk und Gesundheit Berlin 74-79 (1982)
- 69 Reith, H.B., P. Lehmkuhl, W. Beier, B. Högy: Procalcitonin – ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis.  
*Chir. Gastroenterol.* 11 (suppl. 2): 42-46 (1995)
- 70 Rotermund, L., W. Weuffen, W.-D. Jülich: Natriumrhodanid als protektives Mittel bei der Kälbermast.  
*Arch. Exp. Vet.med.* 29: 211-215 (1975)
- 71 Rotermund L., W. Weuffen, W. Kurzweg, A. Kramer, W.-D. Jülich: Das protektive System in der industriemäßigen Tierproduktion.  
*Mh. Vet.med.* 33: 524-531 (1978)
- 72 Saarivista, N., M. Kreula: Strumigene Substanzen in Nahrungs- und Futterpflanzen und ihr Übergehen in die Milch.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate (Rhodanide). Volk und Gesundheit Berlin (1982)

- 73 Silomon, M., F. Bach, D. Ecker, T. Graeter, U. Grundmann, R. Larsen: Procalcitonin nach extracorporaler Zirkulation. Synthese in der Hepatosplanchnikusregion. *Anästhesist* 48 (6): 395-8 (1999)
- 74 Sitter, T., M. Schmidt, S. Schneider, H. Schiffel: Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol.* 15 (3): 297-301 (2002)
- 75 Smith, M.D., Y. Suputtamongkol, W. Chaowagul, M. Assicot, C. Bohuon, S. Petitjean, N.J. White: Elevated Serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin. Infect. Dis.* 20 (3): 641-5 (1995)
- 76 Szmunes, W., A.M. Prince, G.F. Grady: Hepatitis B infection: A point prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *JAMA* 227: 901-906 (1974)
- 77 Thürkow, B., W. Weuffen: Alimentäre Aufnahme und Metabolisierung des Thiocyanats. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe* 33/2: 14-15 (1984)
- 78 Thürkow, B., A. Kramer, W. Weuffen, E. Schwedler: Zur ernährungshygienischen Bedeutung von Thiocyanat. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe* 36/3-4: 17-20 (1987)
- 79 Thürkow, B., W. Weuffen, A. Kramer, H. Below, D. Johnson: Zur Bedeutung von Thiocyanat für die gesunde Ernährung des Menschen. *Dt Lebensmittel Rdsch* 88: 307-313 (1992)

- 80 Visvardis, G., I. Griveas, A. Fleva, A. Giannakou, D. Papadopoulou, E. Mitsopoulos, P. Kyriklidou, E. Manou, E. Ginikopoulou, D. Meimaridou, K. Pavlitou, G. Sakellariou: Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 27 (4): 429-34 (2005)
- 81 Wachter, H., D. Fuchs, A. Hausen, G. Reibnegger, G. Weiss, E.R. Werner, G. Werner-Felmayer: Neopterin. de Gruyter Berlin, New York (1992)
- 82 Weinstein, T., A. Chagnac, M. Boaz, Y. Ori, M. Herman, D. Zevin, H. Schmilovitz-Weiss, U. Gafer: Improved immunogenicity of novel third-generation recombinant hepatitis B vaccine in patients with end-stage renal disease. *Nephron Clin Pract.* 97 (2): c67-72 (2004)
- 83 Werner, E.R., A. Bichler, G. Daxenbichler, D. Fuchs, L.C. Fuith, A. Hausen, H. Hetzel, G. Reibnegger, H. Wachter: Determination of neopterin in serum and urine. *Clin. Chem.* 33 (1): 62-6 (1987)
- 84 Weuffen, R.: Einfluß von Natriumthiocyanat auf die humorale Immunantwort bei Einsatz verschiedener Antigene am gesunden bzw. immunsupprimierten Meerschweinchen. *Diss. Med. Fak. Univ. Greifswald* (1984)
- 85 Weuffen, W., R. Richter, W.D. Jülich: On the rhodanide level in sensitized guinea pigs and the influence of rhodanides on antigen-antibody reactions.

- In: Ambrosius, H., K. Malberg, H.Schäfner: Antigen-antibody reactions. Fischer Jena 148-151 (1971)
- 86 Weuffen, W., W.-D. Jülich, L. Rotermund: Die protektive Wirkung von Rhodaniden beim Versuchs- und Nutztier. Arch. exp. Vet.med. 29: 955-962 (1975)
- 87 Weuffen, W., A. Krammer, W.D. Jülich, H. Schröder: Vorkommen bei Mensch und Tier.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate. Volk und Gesundheit Berlin 123-58 (1982)
- 88 Weuffen, W.: Einführung und Problemstellung.  
In: Weuffen, W. (Hrsg.): Medizinische und biologische Bedeutung der Thiocyanate. Volk und Gesundheit Berlin 17-26 (1982)
- 89 Weuffen, W., A. Kramer, B. Thürkow: Aktuelle Schwerpunkte der medizinischen und biologischen Thiocyanatforschung.  
Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 33/2: 4-11 (1984)
- 90 Weuffen, W., W.D. Jülich, Ch. Szugs: Versuche zur Stimulierung des Antikörpertiters durch Thiocyanat-Gaben bei der Produktion von Enterobacteriaceae-Testseren beim Schaf.  
Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 32: 45-47 (1984)
- 91 Weuffen, W., D. Nieber, B. Thürkow: Einfluß einer Thiocyanat-applikation untersucht am Modell "Maus/Hammelerythrocyten/



- direkte und indirekte Plaque-Technik". *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 33*: 43-44 (1984)
- 92 Weuffen, W., H. Blohm, B. Thürkow: Weitere Erfahrungen bei der protektiven Anwendung von Thiocyanat in der industriemäßigen Kälberaufzucht. *Mh. Vet.med.* 40: 515-517 (1985)
- 93 Weuffen, W., A. Kramer: Zur Einordnung des Thiocyanateffektes innerhalb von Lebensprozessen und sich ergebende Anwendungsmöglichkeiten. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 36/3-4*: 5-16 (1987)
- 94 Weuffen, W., A. Kramer: Zusammenfassung der Ergebnisse der 6. Thiocyanatarbeitstagung. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 36/3-4*: 5-16 (1987)
- 95 Weuffen, W., H. Below, H. Böhland, W.D. Jülich, A. Kramer: Neuere Vorstellungen zum biologischen Wirkungsmechanismus des Thiocyanats- eine Einführung zu den Beiträgen der 7. Thiocyanatarbeitstagung. *Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Med. Reihe 39/1*: 5-7 (1990)
- 96 Weuffen, W., A. Kramer, H. Below, H. Böhland, W.D. Jülich, B. Thürkow, U. Burth: Das Thiocyanation als physiologisch bedeutsamer Wirkstoff in der belebten Natur. *Pharmazie* 45 (1):16-29 (1990)
- 97 Weuffen, W., A. Kramer, B. Thürkow, V. Adrian, E. Gebhard: Ernährungsphysiologische Bedeutung von Thiocyanat unter

- spezieller Berücksichtigung neuer Befunde seines Vorkommens in Getreide. Hyg. Med. 19: 663-671 (1994a)
- 98 Weuffen, W., A. Kramer, B. Thürkow, H. Winetzka: Einfluß einer alimentären Thiocyanatergänzung auf Felleigenschaften beim Nerz (*Mustella vison*). Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 107 (9): 299-302 (1994)
- 99 Wikstrom-Frei, C., S. El-Chemaly, R. Ali-Rachedi, C. Gerson, M.A. Cobas, R. Forteza, M. Salathe, G.E. Conner: Lactoperoxidase and human airway host defense. Am J Respir Cell Mol Biol 29: 206-12 (2003)
- 100 Yokoyama, K., M. Tajima, H. Yoshida, M. Nakayama, G. Tokutome, H. Sakagami, T. Hosoya: Plasma pteridine concentrations in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 17 (6): 1032-6 (2002)
- 101 Zeni, F., A. Viallon, M. Assicot, B. Tardy, M. Vindimian, Y. Page, P. Lafond, J.C. Bertrand, C. Bohuon: Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, Il-6, Il-8). 34th ICAAC (1994)
- 102 Zöllner H., W.-D. Jülich, Ch. Bimek, A. Kramer: Einfluß von an polykationische Träger gebundenem Thiocyanat auf den Ernteertrag von Dinkel und den Thiocyanatgehalt im Korn. Dtsch Lebensmittel Rdsch 96: 103-107 (2000)

**Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Diese Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden. Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Sembzin, den 27.11.2006

## Lebenslauf

**Name:** Matthias Daut  
**geboren:** 14. Oktober 1969 in Stralsund  
**Staatsangehörigkeit:** BRD  
**Familienstand:** verheiratet  
**Kinder:** 1 Tochter, 1 Sohn  
**wohnhaf:** 17192 Sembzin, Am Schlangenberg 10

### Schulbildung:

1976-1986 POS „Otto Grotewohl“ Stralsund  
1986-1988 EOS „Hansa“ Stralsund

### Hochschulbildung:

1989-1995 Studium der Humanmedizin an der Ernst Moritz Arndt  
Universität Greifswald (Praktikum im Klinikum der  
Hansestadt Stralsund)

### Promotion:

1993-2006 Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Medizinischen  
Fakultät der Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald und  
dem Landeshygieneinstitut Mecklenburg-Vorpommern  
Thema: Untersuchung von Möglichkeiten zur Früherkennung von  
Infektionen sowie zur Stimulierung der Immunantwort bei  
Dialysepatienten

Sembzin, den 27.11.2006

### **Danksagung**

Die praktischen Arbeiten für diese Dissertation wurden im Zeitraum von 1993 bis 1996 am Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald in Zusammenarbeit mit der Außenstelle Greifswald des Landeshygieneinstitutes Mecklenburg-Vorpommern sowie in der nephrologischen Abteilung des Klinikums Stralsund erstellt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. W.-D. Jülich sowie Herrn Prof. Dr. med. A. Kramer für die ausgezeichnete und umfassende wissenschaftliche Betreuung.

Herrn MR Dr. med. Bahlmann danke ich für die Unterstützung bei der Einsicht in das Krankenblattarchiv des Dialysenzentrums Stralsund sowie die Umsetzung der praktischen Untersuchungen zur Stimulierung der Immunantwort bei den Dialysepatienten.

**THESEN**

**zur Dissertation:      Untersuchung von Möglichkeiten  
zur Früherkennung von  
Infektionen sowie zur Stimulierung  
der Immunantwort bei  
Dialysepatienten**

vorgelegt von  
Matthias Daut

1. Hämodialysepatienten haben eine deutlich erhöhte Prävalenz hinsichtlich des Auftretens der Virushepatitis B.
2. Infektionen mit Virushepatitis B zeigen bei Hämodialysepatienten häufiger chronische Verläufe.
3. Die konsequente Distanzierung von Hämodialysepatienten mit serologischen Zeichen einer Virushepatitis B ist ein wesentlicher Punkt in der Prävention dieser Infektion.
4. Die Serokonversionsraten nach einer erfolgten Hepatitis B-Immunisierung sind bei Hämodialysepatienten und präterminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion deutlich erniedrigt.
5. Eine Unterscheidung der Hämodialysepatienten in Responder und Nonresponder hinsichtlich Serokonversion nach Hepatitis B-Immunisierung mittels Routinelaborparameter des Dialysestatus gelingt nicht.
6. Die SCN -Spiegel liegen bei Hämodialysepatienten vor der Hämodialyse am unteren Ende der physiologischen Norm und nach Hämodialyse darunter.
7. Mittels oraler Substitution von SCN gelingt ein vollständiger Ausgleich der SCN -Spiegel bei Hämodialysepatienten.
8. Nach Ausgleich der SCN -Spiegel konnte bei

Hämodialysepatienten eine Erhöhung der Antikörpertiter nach erfolgter Boosterimpfung gegen Virushepatitis B nachgewiesen werden.

9. Die Neopterinspiegel bei Hämodialysepatienten sind gegenüber der Norm erhöht.
10. Die individuelle Streuung der Neopterinspiegel bei Hämodialysepatienten ist hoch.
11. Bei Hämodialysepatienten steigt das Neopterin nach erfolgter Immunisierung gegen Virushepatitis B an.
12. Es besteht eine Korrelation zwischen Höhe des Anstiegs des Neopterins und des Anstiegs des Antikörpertiters gegen Virushepatitis B nach erfolgter Immunisierung.
13. Bei Kenntnis der individuellen Neopterinspiegelverhältnisse der Hämodialysepatienten ist eine diagnostische Verwertung hinsichtlich Detektion von Viruserkrankungen möglich.
14. Bei Hämodialysepatienten liegen die Procalcitoninspiegel überwiegend stabil über der physiologischen Norm.
15. Setzt man die Normgrenze der Procalcitoninspiegel für Hämodialysepatienten auf 1,5 ng/ml, kann auch für diese Patientengruppe das Procalcitonin als frühes diagnostisches Mittel mit hoher Sensitivität und Spezifität bei bestimmten akuten inflammatorischen Reaktionen



genutzt werden.

16. Es bestehen bei Hämodialysepatienten keine Beziehungen zwischen Höhe der Procalcitoninspiegel und einer erfolgten Immunisierung gegen Virushepatitis B.