

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin des Universitätskrankenhauses Hamburg

Eppendorf

(Direktor Prof. Dr. med. K. Ullrich)

Nephrologische Arbeitsgruppe

(Leiter Prof. Dr. med. D.E. Müller-Wiefel)

Serumimmunglobuline und deren
Subklassen bei Kindern mit präterminaler
und terminaler Niereninsuffizienz unter
Peritonealdialysebehandlung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem
Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ties Meyer-Jark

aus Hamburg

Hamburg 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

am: 28. Februar 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg.

Dekan: Professor Dr. H.-P. Kricheldorf

Referent: Prof. Dr. D.E. Müller-Wiefel

Korreferent: Prof. Dr. K. Müller

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	5
1.1	Immunglobulin G Spiegel und IgG-Subklassen bei chronischer Niereninsuffizienz und unter Peritonealdialyse	7
2	FRAGESTELLUNG	8
3	PATIENTEN UND METHODEN	9
3.1	Patienten	9
3.2	Methoden	11
3.2.1	Bestimmung der Serum-Immunglobuline	11
3.2.2	Bestimmung der IgG-Subklassen	11
3.2.3	Statistik	15
4	ERGEBNISSE	16
4.1	Gesamt- Immunglobulin A, G und M.	16
4.2	IgG-Subklassen	19
4.2.1	IgG-1	19
4.2.2	IgG-2	22
4.2.3	IgG3	28
4.2.4	IgG4	31
5	DISKUSSION	33
5.1	Physiologie und Pathophysiologie der Immunglobuline und IgG-Subklassen	33
5.2	Patienten	37
5.3	Methoden	38
5.4	Konservative Therapie	39
5.4.1	Immunglobuline	39
5.4.2	IgG Subklassen	40
5.5	Dialysetherapie	40
5.5.1	Immunglobuline	40
		3

5.5.2	IgG Subklassen	41
5.6	Ursachen der immunologischen Störung	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	50
7	LITERATURVERZEICHNIS	51

1 Einführung

Die chronische Niereninsuffizienz hat viele Ursachen und ist definiert als eine irreversible Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter $60\text{ ml}/1,73\text{ m}^2$ ⁹³. Sie verläuft über mehrere Stadien. Im ersten Schritt kommt es durch einen Untergang von Nephronen zum Versagen der Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Dies führt zu einer strukturellen und funktionellen Hypertrophie der verbliebenen Nephronen was einen weiteren Untergang von Nephronen nach sich zieht, der im letzten Schritt zum terminalen Nierenversagen führt.

Die exokrine Funktionsstörung der Niere ist begleitet von einer endokrinen Funktionsstörung. Es kommt zu einer reduzierten Synthese von Erythropoietin, die zu einer normochromen, normocytären Anämie führt, zu einem Vitamin-D Mangel und einer Hypokalzämie in Kombination mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus, mit der Folge von Knochenschmerzen, Wachstumsretardierung und Skelettdeformitäten. Plättchendysfunktionen und weitere Gerinnungsstörungen können zu Blutungsproblemen führen. Durch Substitution von Erythropoietin und 1,25 OH-Vitamin D, Behandlung von Elektrolytimbalancen und der arteriellen Hypertonie sowie einer diätetischen Führung des Patienten hat sich zum Teil die Progression der Nierenerkrankungen verlangsamen lassen.

Dabei ist aber in der Regel die Nierenschädigung progredient. Bei zunehmender Urämie muss dann eine Entgiftung und Entwässerung des Körpers mittels Dialyseverfahren eingeleitet werden. Chronische Dialysebehandlungen bei Kindern werden seit etwa 30 Jahren durchgeführt und neben der Hämodialyse hat sich bei Kindern und Jugendlichen insbesondere die chronische, ambulante Peritonealdialyse (CAPD) bewährt und gilt als die bevorzugte Behandlungsmethode der terminalen Niereninsuffizienz in dieser Altersgruppe. Dieses Dialyseverfahren ermöglicht eine schonende und kontinuierliche Blutreinigung und ermöglicht zudem eine größere Unabhängigkeit der Patienten von medizinischen Zentren, da sie ambulant durchgeführt werden kann. Hauptnachteil und Hauptkomplikation dieser Behandlung ist allerdings die bakterielle Peritonitis .

Neben den lokalen Ursachen einer Peritonitis (Tunnelinfektionen, Kontamination des Schlauchsystems) scheinen übergeordnete immunologische Störungen von Relevanz zu sein. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine höhere Infektionsanfälligkeit, insbesondere für Tuberkulose^{51,71,98}. Bakterielle Infektionen sind der häufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt und zweithäufigste Todesursache niereninsuffizienter Patienten³⁸, wobei Dobbstein eine Mortalität von 19% durch Infektionen bei hämodialysierten Patienten nennt²⁰. Auch eine Tumorzinzidenz^{62, 64} und die schlechte Immunogenität von Vakzinationen, z.B. bei der Hepatitis B Impfung¹⁷, deuten auf eine übergeordnete immunologische Störung in der chronischen Niereninsuffizienz hin.

Diese klinischen Daten werden durch verschiedene immunologische Untersuchungen in der Urämie untermauert. Das Überleben homologer Hauttransplantate bei urämischen Patienten ist verlängert und deutet auf eine allgemeine Anergie^{14, 101} hin. Auch hinsichtlich der durch T-Zellen vermittelten Immunität ließen sich Störungen dokumentieren, wie z.B. eine signifikant verminderte Stimulierbarkeit der Lymphocytenproliferation in urämischen Kulturmedien⁹⁶ und numerische Veränderungen der T-Zellen^{103, 26, 60}. Dabei war interessanterweise die mitogene⁹⁷ Aktivität von T-Lymphocyten von Patienten unter Hämodialyse unter Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoietin nach Stimulation deutlich erhöht⁹⁷. In Patienten unter Hämodialyse mit erhöhtem Parathormon (PTH) fand sich eine inverse Korrelation zwischen PTH und den Lymphocytenzahlen. In beiden Gruppen war die Gesamtzahl der T-Lymphocyten erniedrigt. Das lösliche CD8 war in beiden Gruppen erhöht. Auch hier fand sich eine signifikante Korrelation mit dem Wert des Parathormon².

Auf der Suche nach immunologischen Störungen bei chronischer Niereninsuffizienz haben sich einige Untersuchungen mit der Verteilung von Serum-Immunglobulinen in dieser Population beschäftigt, da diese bei Abwehrreaktionen eine herausragende Rolle spielen. Immunglobuline werden von B-Zellen produziert und in die Klassen A, D, E, G und M unterteilt. Insbesondere das Immunglobulin-G (IgG; 70-75 % aller Immunglobuline im menschlichen Serum) spielt eine entscheidende Rolle in der Abwehr von bakteriellen und viralen Infektionen, wobei vier IgG Subklassen (IgG1-4) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen bekannt sind.

1.1 Immunglobulin G Spiegel und IgG-Subklassen bei chronischer Niereninsuffizienz und unter Peritonealdialyse

Unter den immunologischen Veränderungen, die sich bei chronischer Niereninsuffizienz finden^{11, 16}, stellen Veränderungen des IgG einen wichtigen Aspekt bei chronischer Niereninsuffizienz dar. Es findet sich beispielsweise eine verminderte spezifische Antikörperantwort auf bestimmte Impfungen¹⁷ (z.B. Hepatitis B, Diphtherie Toxoid, Tetanus und Varicellen).

Katz et al. und Fivush et al. konnten eine Hypogammaglobulinämie unter Peritonealdialyse zeigen.. Hisano et al. konnten ebenfalls eine Hypogammaglobulinämie finden, darüber hinaus jedoch keine signifikante Immunsuppression in Kindern unter Dialysebehandlung nachweisen⁴³.

Eine Verminderung, beziehungsweise ein kompletter Mangel von IgG-2 bei Kindern unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse wurde von Schröder et al.⁹⁵ und Neu et al.⁷⁸, und auch bei Erwachsenen⁵³ unter Peritonealdialyse dokumentiert und als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Peritonitis gewertet. Allerdings konnte der von Schröder gefundene selektive IgG2-Mangel von Neu nicht bestätigt werden. Die letztere Gruppe fand zwar eine erhöhte Inzidenz eines IgG2-Mangel in Patienten unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse, dieser ging jedoch immer mit einem Mangel an IgG1 oder IgG4 sowie mit einer Hypogammaglobulinämie einher. Bei Kindern mit präterminaler Niereninsuffizienz sind IgG-Subklassen bislang nicht untersucht worden.

2 Fragestellung

Anhand eines repräsentativen Krankenguts chronisch präterminaler und peritonealdialysierter Kinder der Universitäts-Kinderklinik Hamburg Eppendorf sollten die Serum-Spiegel von Immunglobulin G, A und M sowie die IgG-Subklassen 1-4 bestimmt werden, um zu überprüfen ob Mangelzustände einzelner Immunglobuline oder IgG-Subklassen bestehen. Durch Einschluss konservativ behandelter Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz sollten erstmals Daten der Immunglobulin G Subklassen für diese Patientengruppe erhoben werden und mit gesunden wie auch peritonealdialysierten Kindern verglichen werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

22 Kinder unter Peritonealdialyse (Alter im Median 10,5, Range 0,3 bis 18 Jahre, Median der Dialysedauer 12, Range 3 bis 42 Monate), 25 Kinder mit präterminaler Niereninsuffizienz (Alter im Median 9,8, Range 0,6 bis 19 Jahre), und 13 gesunde Kontrollen aus einer Population von Patienten, die wegen kleinerer chirurgischer Eingriffe, wie z.B. Herniotomie, eingewiesen wurden (Alter im Median 5,5, Range 2,5 bis 16 Jahre) wurden untersucht.

Die mittlere Serumkreatininkonzentrationen unter Therapie betrug 4,0 in Gruppe 1 (zwischen 1,0 und 7,1) 4,7 in Gruppe 2 (Range 3,0 bis 12,1), und 0,6 in Gruppe 3 (Range 0,3 bis 0,7) mg/dl mit einem standardisierten kolorimetrischen Assay (modifizierte Jaffe Methode). Zu den demographischen Daten siehe auch Tabelle 1, Tabelle 2, und Tabelle 3.

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten unter CAPD

Patient (n = 22) Nummer	Alter Jahre	Dialysedauer Jahre	Kreatinin mgdl
1	9,0	0,8	7,0
2	13,4	1,0	7,5
3	17,5	1,2	11,6
4	12,0	1,7	10,8
5	3,6	0,5	4,0
6	10,5	1,2	5,4
7	8,0	1,3	8,8
8	0,5	0,8	5,4
9	3,4	0,3	8,4
10	15,6	0,5	11,0
11	10,5	2,3	9,9
12	10,0	0,8	7,3
13	14,5	1,2	9,6
14	11,0	1,4	8,1
15	3,1	2,3	5,3
16	4,0	0,5	6,7
17	18,0	2,0	12,1
18	4,5	1,4	8,8
19	13,5	0,5	11,1
20	12,0	0,9	10,0
21	0,3	0,3	3,0
22	15,0	1,4	7,4
Minimum	0,3	0,3	3,0
Median	10,5	1,1	8,3
Maximum	18,0	2,3	12,1
Mittelwert	9,5	1,1	8,1
Standardabweichung	5,3	0,6	2,5

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten mit chronischer präterminaler Niereninsuffizienz

Patient n= 25 Nummer	Alter Jahre	Kreatinin mg/dl
1	2,0	3,7
2	3,8	1,3
3	4,0	2,8
4	7,7	4,4
5	8,0	7,1
6	0,7	1,9
7	0,4	1,5
8	9,8	2,3
9	18,0	3,3
10	18,0	2,0
11	11,0	5,1
12	16,0	5,4
13	16,0	3,8
14	16,0	2,4
15	9,0	3,1
16	4,5	2,5
17	12,0	7,1
18	10,0	6,6
19	4,9	1,2
20	14,0	1,2
21	19,0	2,0
22	6,0	1,0
23	11,0	2,5
24	2,5	4,3
25	12,0	3,8
Minimum	0,4	1,0
Median	9,8	2,8
Maximum	19,0	7,1
Mittelwert	9,5	3,3
Standardabweichung	5,6	1,8

Tabelle 3: Klinische Daten der Kontrollpatienten

Patient n=13 Nummer	Alter Jahre	Kreatinin mg/dl
1	9,5	0,6
2	2,5	0,5
3	2,8	0,6
4	5,5	0,7
5	16,0	0,4
6	10,0	0,9
7	2,8	0,5
8	4,0	0,5
9	6,0	0,6
10	12,5	0,8
11	3,5	0,5
12	10,5	0,7
13	5,0	0,7
Minimum	2,5	0,4
Median	5,5	0,6
Maximum	16,0	0,9
Mittelwert	7,0	0,6
Standardabweichung	4,1	0,1

3.2 Methoden

3.2.1 Bestimmung der Serum-Immunglobuline

Serum-Immunglobulin A, G und M wurden mittels Nephelometrie (Behring Nephelometer 100, Behring, Marburg) bestimmt. Bei dieser Untersuchungsmethode wird das Antiserum mit dem zu messenden Antigen in einer festen Menge einer antikörperhaltigen Lösung zugesetzt. Es wird hierbei darauf geachtet, dass der Antikörper aller Wahrscheinlichkeit nach im Überschuss ist. Es bilden sich Antigen-Antikörper Komplexe, die in die Lösung eingestrahltes Licht ablenken. Diese Ablenkung steht in einem meistens nicht linearen Verhältnis zur Konzentration des Antigens im zu untersuchenden Serum. Das Verhältnis der Ablenkung zur Konzentration wird mittels Kalibrationskurven ermittelt und die Werte durch einen Computer berechnet⁵⁶.

3.2.2 Bestimmung der IgG-Subklassen

Serum IgG-Subklassen wurden mittels radialer Immunodiffusion unter Verwendung eines kommerziellen Assays (The Binding Site, Birmingham UK) untersucht. Dieser Test benutzt polyklonale Antikörper, die gegenüber monoklonalen Antikörper eine höhere Spezifität aufweisen⁶ (siehe auch Tabelle 4). Für die Bestimmung werden die zu untersuchenden Stoffgemische in Vertiefungen in der Mitte eines Agarosegels pipettiert. Das Agarosegel ist mit spezifischen Antikörpern gegen die zu untersuchende Substanz versetzt. Die zu untersuchende Substanz diffundiert durch das Gel, bis es vollständig an den Antikörper gebunden ist. Die sich ausbildenden Präzipitationsringe lassen sich auf dem Gel ablesen. Ihr Durchmesser im Quadrat ist proportional zur Konzentration der zu untersuchenden Substanz.

Tabelle 4: Unterschiede zwischen polyklonalen und monoklonalen Antikörpern bei der Subklassen Untersuchung mittels radialer Immundiffusion⁶

Standardfehler * Mittelwert / 10 054 Proben			
	Polyclonal Antibody	Monoclonal Antibody	Differenz
IgG1	5,5%	5,6%	2%
IgG2	6,5%	7,4%	14%
IgG3	5,5%	5,8%	6%
IgG4	9,2%	10,4%	13%

Die Kits bestehen aus je vier Platten, eine pro Subklasse, Kalibratoren, Bovinem Serum Albumin (BSA) zur Verdünnung der Proben, einem Kontrollserum und einer Arbeitsanleitung.

Von den aufgetauten, tiefgefrorenen Patientenseren wurden je vier mal 0,5 µl in die Vertiefungen der Platten pipettiert. Die Platten wurden vor Benutzung zehn Minuten bei Raumtemperatur aufgewärmt und von Kondenswasser befreit. Die Proben für die Untersuchung auf IgG-1 und IgG-2 wurden vor Benutzung mit BSA auf 1:10 verdünnt. Die Untersuchungen auf IgG-3 und IgG-4 wurden ohne Verdünnung durchgeführt.

Für jede Untersuchungsreihe wurden Kontrollseren mitgeführt. Diese Kontrollseren wurden hergestellt aus gesundem, stabilisiertem humanem Serum. Die Spender wurden nach den Richtlinien der FDA auf Hepatitis B Oberflächen Antigen (HbSAg) und HIV untersucht und für negativ befunden.

Nach 72 Stunden Inkubation bei 22 °C (Diffusionsendpunkt) wurde der Durchmesser der Präzipitationsringe mittels Messokular abgelesen. Die Werte für das Kontrollserum wurden mit dem gültigen Referenzbereich verglichen.

Die Berechnung der Konzentrationen wurde mit Hilfe der beigefügten RID-Referenztafel (Methode 1, siehe Tabelle 6) durchgeführt.

Daten zur Inter-Assay und Intra-Assay Varianz sowie zur Präzision des Kits bei hohen, mittleren und niedrigen Serumspiegeln der zu untersuchenden IgG-Subklassen und unterschiedlichen Untersuchungsmethoden finden sich in Tabelle 5 und Tabelle 6.

Tabelle 5: Inter und Intra-Assay Varianz des verwendeten RID-Kits¹

	Intra-Assay-Variation (N=3)		Inter-Assay-Variation (N = 3)
	Mittlerer CV (%)	Standardabweichung	CV (%)
IgG-1	0,97	+ - 0,04	0,32
IgG-2	0,58	+ - 0,23	0,26
IgG-3	0,85	+ - 0,13	1,14
IgG-4	0,89	+ - 0,33	0,33

Tabelle 6 Präzision des verwendeten RID-Kits¹

Serum-Pool		Methode 1		Methode 2		Methode 3		Methode 3	
		RID-Referenztablelle		Standardkurve		zeitlich begrenzte Diffusion 6 Stunden		zeitlich begrenzte Diffusion 24 Stunden	
		Mittlere Konzentration mg/l		Mittlere Konzentration mg/l		Mittlere Konzentration mg/l		Mittlere Konzentration mg/l	
			CV %		CV %		CV %		CV %
IgG-1	Hoch	13010	2,0	12990	2,0	10890	7,2	12220	3,3
	Mittel	8370	2,4	8160	2,4	6800	7,2	7810	1,4
	Niedrig	3340	3,5	2910	3,6	2880	13,6	2960	6,2
IgG-2	Hoch	7500	1,4	7540	2,1	6840	4,6	7220	4,9
	Mittel	4680	2,2	4580	2,1	4220	8,0	4510	3,2
	Niedrig	1660	4,5	1440	5,1	1570	4,9	1440	6,8
IgG-3	Hoch	1064	2,6	1047	2,6	1053	13,9	1043	12,2
	Mittel	690	2,3	673	2,1	628	4,8	660	2,4
	Niedrig	261	8,0	245	7,9	274	7,7	247	7,5
IgG-4	Hoch	429	2,5	443	2,6	421	17,0	442	4,0
	Mittel	257	3,0	267	3,1	273	3,9	268	3,1
	Niedrig	103	3,7	107	3,6	118	7,4	107	3,2

Als Referenzwerte wurden die von Moritz und Heerde¹ veröffentlichten Werte herangezogen (siehe auch Tabelle 7 und die Grafik in Abbildung 1). Hierzu wurden die Ergebnisse nach der CRM470 Kalibrierung¹ angegeben. Dazu wurden die von The Binding Site angegebenen Umrechnungsfaktoren herangezogen⁷⁴.

Tabelle 7 Verteilung der IgG-Subklassen in Abhängigkeit vom Alter¹

Alter	IgG1 g/l	IgG-2 g/l	IgG-3 g/l	IgG-4 g/l
0–1 Monat	2,4 – 10,6	0,87 – 4,1	0,14 – 0,55	0,04 – 0,56
1-4 Monate	1,8 – 6,7	0,38 – 2,1	0,14 – 0,7	< 0,03 0,36
4-6 Monate	1,8 – 7,0	0,34-2,1	0,15-0,8	< 0,03-0,23
6-12 Monate	2,0 – 7,7	0,34-2,3	0,15-0,97	<0,03-0,43
1- 1,5 Jahre	2,5-8,2	0,38-2,4	0,15-1,07	<0,03-0,62
1,5 – 2 Jahre	2,9-8,5	0,45-2,5	0,15-1,13	<0,03-0,79
2-3 Jahre	3,2-9,0	0,52-2,8	0,14-1,2	<0,03-1,06
3-4 Jahre	3,5-9,4	0,63-3,0	0,13-1,26	<0,03-1,27
4-5 Jahre	3,7-10	0,72-3,4	0,13-1,33	<0,03-1,58
6-9 Jahre	4,0-10,8	0,85-4,1	0,13-1,42	<0,03-1,89
9-12 Jahre	4,0-11,5	0,98-4,8	0,15-1,49	0,03-2,1
12-18 Jahre	3,7-12,8	1,06-6,1	0,18-1,63	0,04-2,3
> 18 Jahre	4,9-11,4	1,50-6,4	0,2-1,1	0,08-1,4

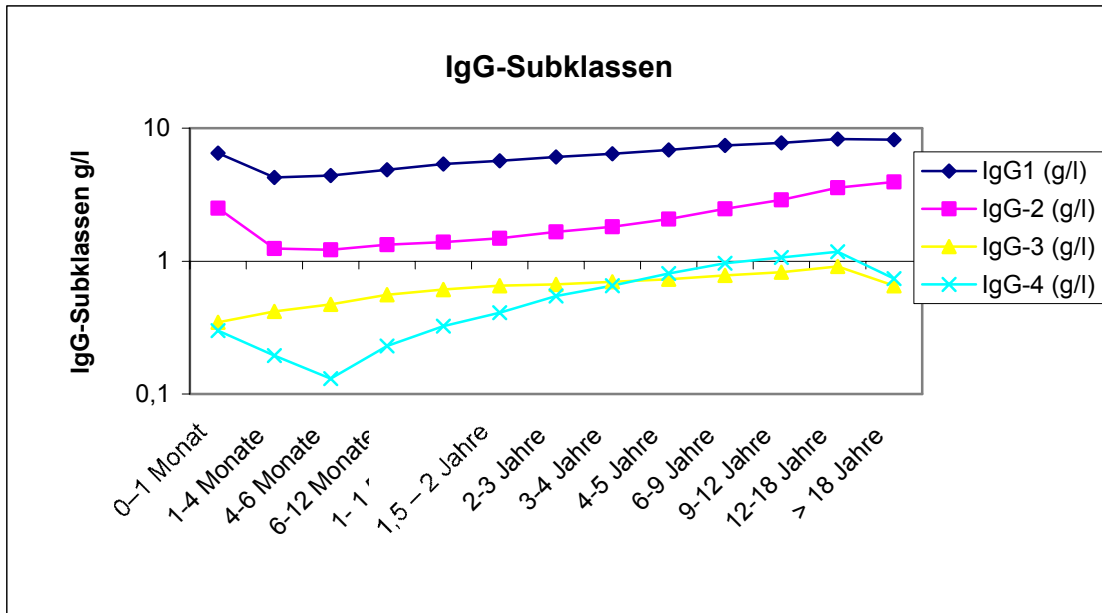


Abbildung 1: IgG-Subklassen im Altersverlauf¹

3.2.3 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels ungepaartem Mann Whitney U-Test und Chi-Square-Test durchgeführt.

Korrelationen wurden mittels Pearson Variations-Koeffizient untersucht, zudem wurde eine multiple Regressions-Analyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$. Zur Auswertung der Daten kam die Software SPSS ,Version 6.0 für Windows, zum Einsatz.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamt- Immunglobulin A, G und M.

Die Bestimmung der Gesamt Immunglobuline in den verschiedenen untersuchten Gruppen zeigten vergleichbare Werte für IgA, IgM und IgG. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 8 und sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

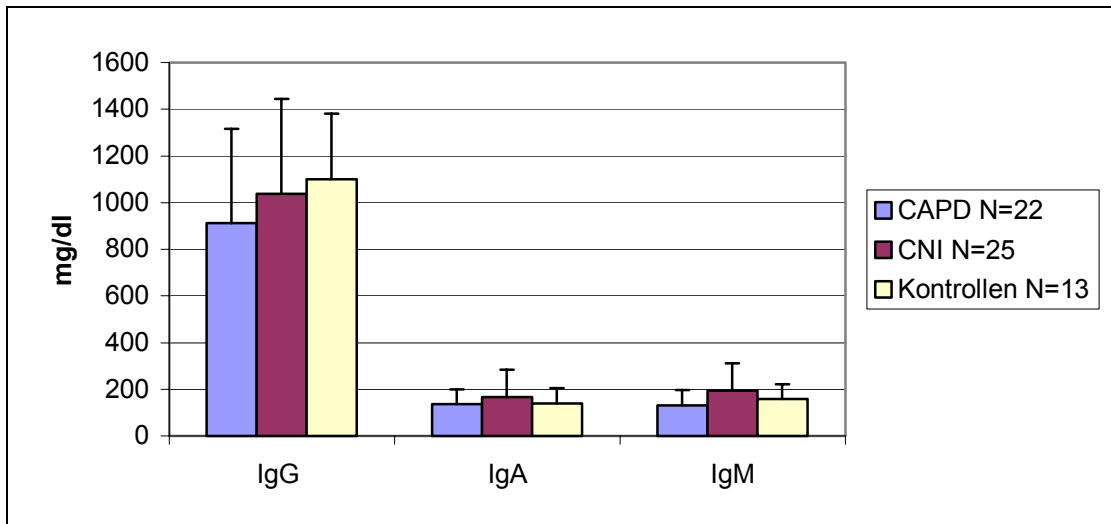


Abbildung 2: Ergebnisse IgG, IgA und IgM (Mittelwerte + Standardabweichung)
p nicht signifikant

Tabelle 8: Mittlere Gesamtimmunglobulin Werte und Abweichungen in den verschiedenen Gruppen

		IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
CAPD (n=22)	Median	949,5	132	128,5
	Range	179-1628	0,1-233	0,1-299,5
präterminale NI (n=25)	Median	919	115	180
	Range	332-1727	32-543	32-545
Kontrollen (n=13)	Median	1091	108,5	139
	Range	720-1670	61-275	73-297

Die Einzelwerte für die verschiedenen Gruppen finden sich in Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11.

Tabelle 9: Patienten unter CAPD – Ergebnisse IgG, IgA, IgM

Patient Nummer	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
1	854	200	90
2	854	126	208
3	1560	192	146
4	1357	74	127
5	508	101	152
6	1374	233	300
7	610	77	79
8	179	29	70
9	1033	99	91
10	1628	153	145
11	1071	159	153
12	1158	118	98
13	1020	201	152
14	1281	233	113
15	326	72	146
16	451	172	60
17	1132	190	130
18	855	118	75
19	650	85	89
20	879	212	160
21	200	0	0
22	1075	138	280
Minimum	179,0	0,1	0,1
Median	949,5	132,0	128,5
Maximum	1628,0	233,0	299,5
Mittelwert	911,5	135,5	130,1
Standardabweichung	404,6	63,4	66,6

Tabelle 10: Patienten mit chronischer präterminaler Niereninsuffizienz – Ergebnisse IgG, IgA, IgM

Patient Nummer	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
1	750	101	226
2	919	73	76
3	895	32	122
4	1330	282	545
5	1217	263	377
6	864	40	203
7	873	35	165
8	1695	334	91
9	765	86	167
10	1050	285	350
11	1713	105	180
12	332	93	200
13	1060	115	199
14	n.u.	n.u.	n.u.
15	1191	200	329
16	661	86	60
17	332	70	123
18	1372	118	65
19	850	100	86
20	n.u.	n.u.	n.u.
21	1562	220	271
22	1403	213	181
23	1727	275	112
24	508	135	32
25	800	543	271
Median	919,0	115,0	180,0
Mittelwert	1037,8	165,4	192,7
Standardabweichung	405,6	119,9	119,4
Minimum	332,0	32,0	32,0
Maximum	1727,0	543,0	545,0

Tabelle 11: Kontrollen – Ergebnisse IgG, IgA, IgM

Patient Nummer	IgG mg/l	IgA mg/l	IgM mg/l
1	1196	225	193
2	720	91	216
3	880	61	133
4	1130	99	95
5	1311	126	176
6	n.u.	n.u.	n.u.
7	843	93	73
8	1052	89	124
9	1018	190	234
10	1474	219	297
11	720	73	119
12	1670	275	103
13	1200	118	145
Minimum	720,0	61,0	73,0
Median	1091,0	108,5	139,0
Maximum	1670,0	275,0	297,0
Mittelwert	1101,2	138,3	159,0
Standardabweichung	280,1	67,4	63,0

4.2 IgG-Subklassen

Tabelle 12 Mittlere IgG-Subklassen Werte und Abweichungen in den verschiedenen Gruppen

		IgG-1 mg/l	IgG-2 mg/l	IgG-3 mg/l	IgG-4 mg/l
CAPD (n=22)	Median	4596	1079	656	98
	Range	825-11000	179,5-2906	46-1650	1-718,5
präterminale NI (n=25)	Median	5370	1160	254	203
	Range	1100-13600	338-1480	348-1480	1-1096,1
Kontrollen (n=13)	Median	5130	2816	559	203
	Range	3360-8830	1060-6820	135,3-917	1-1261,2

p-Werte: IgG2: PD vs. präterminales Nierenversagen – 0,077, Peritonealdialyse vs. Kontrollen – 0,0002, präterminales Nierenversagen vs. Kontrollen – 0,0059, IgG3: präterminales Nierenversagen vs. Kontrollen – 0,0093; IgG4: Peritonealdialyse vs. präterminales Nierenversagen – 0,011

4.2.1 IgG-1

Serum-Spiegel von IgG 1 waren bei Kindern mit präterminaler Niereninsuffizienz, unter Peritonealdialyse und gesunden Kontrollen vergleichbar und zeigten keine statistisch messbaren Unterschiede. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15, die Mittelwerte und Standardabweichungen sind zusätzlich in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 13: Patienten unter CAPD, Ergebnisse IgG1

Patient Nummer	IgG1 mg/l
1	4764
2	4081
3	8685
4	7360
5	2254
6	7185
7	2442
8	825
9	6620
10	9028
11	7172
12	11000
13	5705
14	6485
15	2200
16	2200
17	3862
18	4210
19	4080
20	4485
21	900
22	4707
Minimum	825,0
Median	4596,0
Maximum	11000,0
Mittelwert	5011,3
Standardabweichung	2647,5

Tabelle 14: Patienten mit chronischer präterminaler Niereninsuffizienz – Ergebnisse IgG1

Patient Nummer	IgG1 mg/l
1	5983
2	4890
3	4890
4	4660
5	7420
6	5370
7	4890
8	9420
9	3360
10	4304
11	9420
12	1529
13	5370
14	3360
15	8541
16	3990
17	1100
18	8240
19	5130
20	7150
21	6764
22	6880
23	13600
24	3765
25	5458
Minimum	1100,0
Median	5370,0
Maximum	13600,0
Mittelwert	5819,4
Standardabweichung	2635,9

Tabelle 15: Kontrollen – Ergebnisse IgG1

Patient Nummer	IgG1 mg/dl
1	5130
2	4210
3	3990
4	6360
5	6519
6	4660
7	6100
8	4660
9	4890
10	5850
11	3360
12	8830
13	8540
Minimum	3360,0
Median	5130,0
Maximum	8830,0
Mittelwert	5623,0
Standardabweichung	1589,4

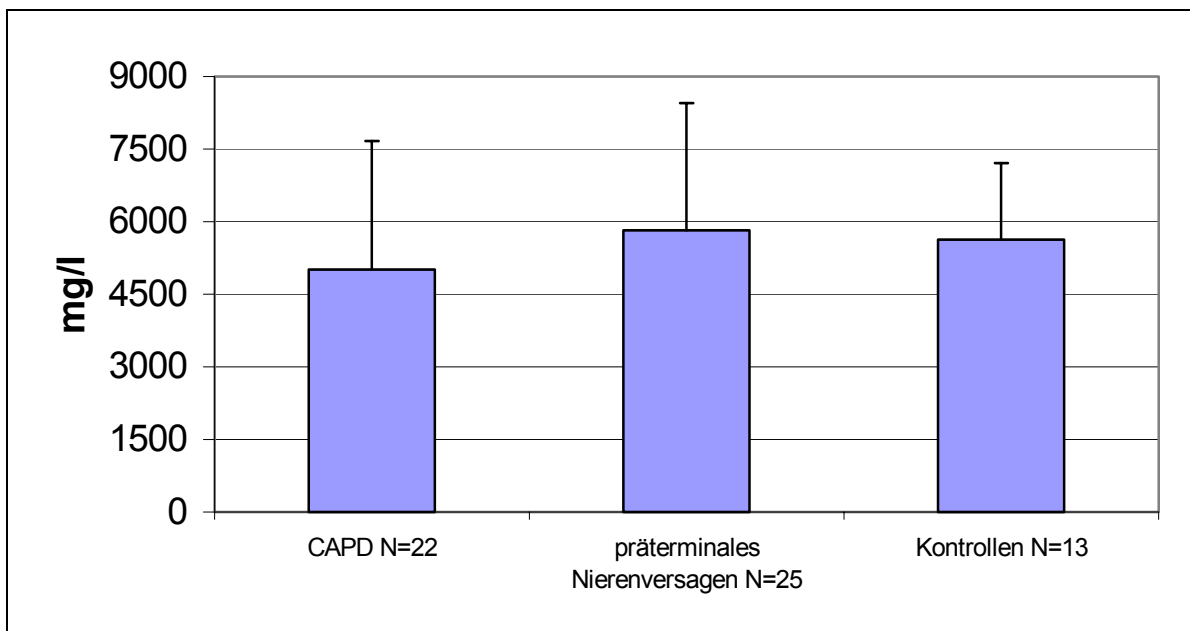


Abbildung 3: IgG-1 (Mittelwerte + Standardabweichung)

p nicht signifikant

4.2.2 IgG-2

Im Gegensatz zum IgG-1 fand sich eine signifikante Erniedrigung von IgG2 im Serum sowohl bei Kindern mit präterminaler Niereninsuffizienz ($p = 0,0059$) wie auch unter Peritonealdialyse ($p = 0,0002$) verglichen mit den Kontrollen (siehe auch Abbildung 4). Die Ergebnisse mitsamt Mittelwerten, Standardabweichungen finden sich in Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18, eine grafische Darstellung in Abbildung 4).

Tabelle 16: Patienten unter CAPD – Ergebnisse IgG2

Patient Nummer	IgG2 mg/l
1	1642
2	1197
3	2270
4	1450
5	595
6	1420
7	369
8	180
9	1160
10	1091
11	1114
12	550
13	1532
14	1596
15	240
16	400
17	2906
18	864
19	338
20	595
21	300
22	1067
Minimum	179,50
Median	1078,95
Maximum	2906,00
Mittelwert	1039,74
Standardabweichung	681,41

Tabelle 17: Patienten mit chronischer präterminaler Niereninsuffizienz – Ergebnisse IgG2

Patient Nummer	IgG2 mg/l
1	595
2	1160
3	600
4	690
5	2660
6	767
7	1060
8	2660
9	1360
10	3922
11	2280
12	338
13	1260
14	1060
15	1066
16	1260
17	1095
18	1066
19	1580
20	2550
21	3620
22	1160
23	8000
24	1485
25	967
Minimum	338,0
Median	1160,0
Maximum	8000,0
Mittelwert	1770,5
Standardabweichung	1561,3

Tabelle 18: Kontrollen – Ergebnisse IgG2

Patient Nummer	IgG2 mg/dl
1	3780
2	2280
3	1360
4	3930
5	2816
6	1920
7	1800
8	2930
9	1260
10	6820
11	1060
12	2930
13	6090
Minimum	1060,0
Median	2815,9
Maximum	6820,0
Mittelwert	2998,1
Standardabweichung	1715,6

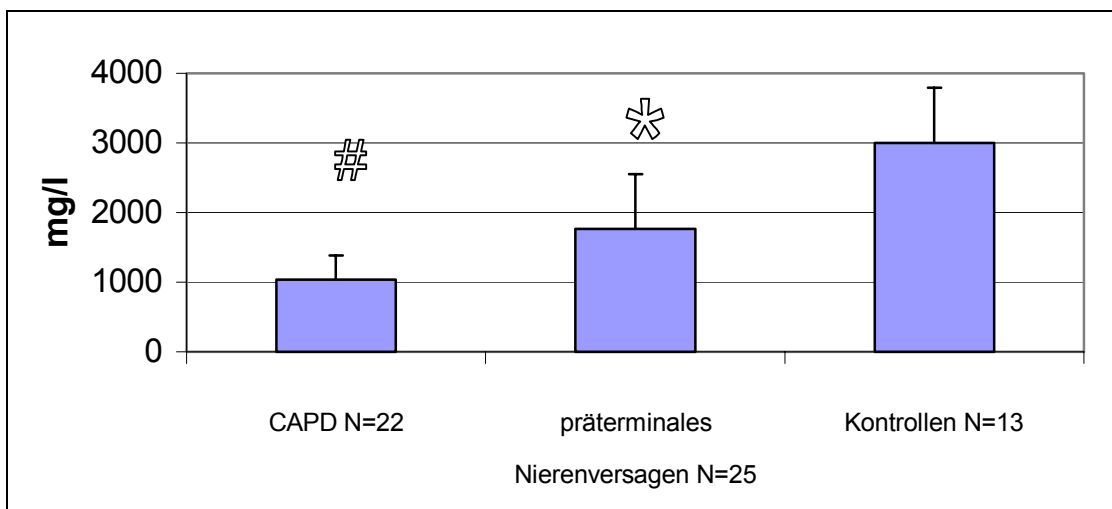


Abbildung 4: IgG2 (Mittelwerte + Standardabweichung)

p < 0,05 vs. Kontrollen, * p < 0,05 vs. Kontrollen

4.2.2.1 Korrelationen

Das IgG2 bei Kindern unter Peritonealdialyse zeigte keine Korrelation zur Dialysedauer ($r = 0,36$, $p = 0,1$, Abbildung 5), wohl aber eine positive Korrelation zum Alter ($r=0.68$, $p<0.0001$; Abbildung 6), dem Serum Kreatinin ($r=0.68$, $p<0.009$, Abbildung 7) und dem Gesamt IgG ($r=0.70$, $p<0.0001$, Abbildung 8).

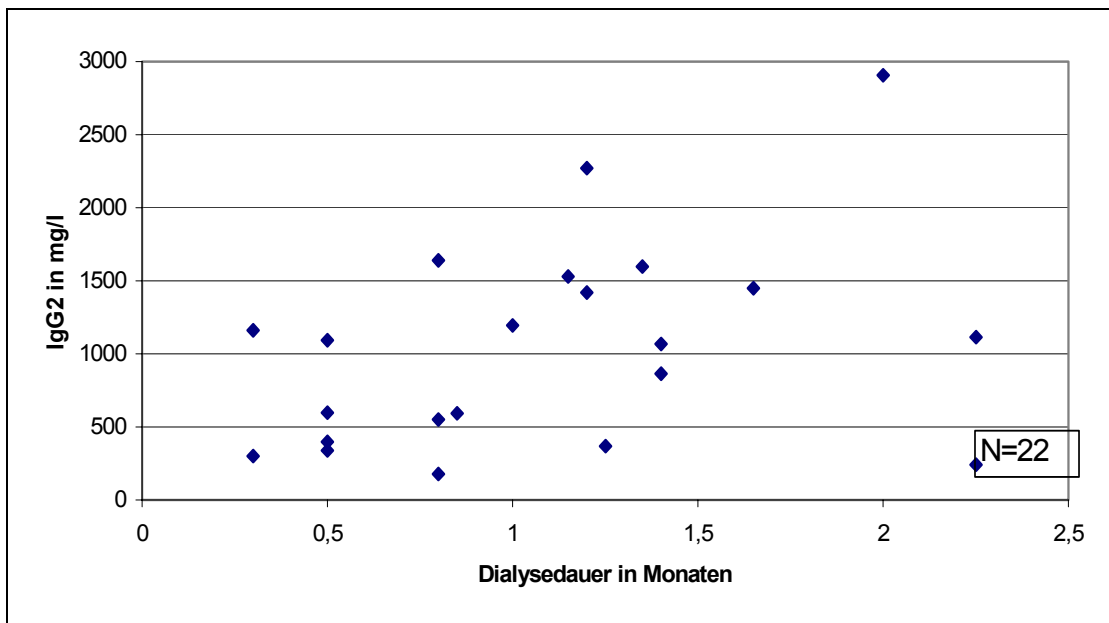


Abbildung 5: Keine Korrelation von IgG2 zur Dialysedauer unter CAPD, $r = 0,36$, $p = 0,1$

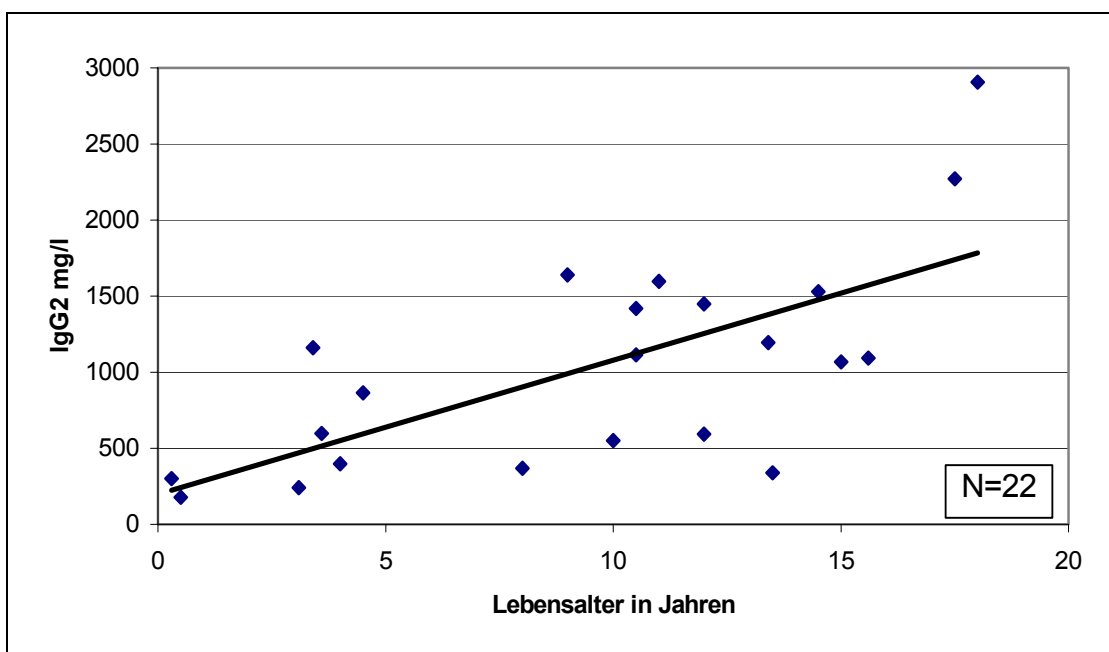


Abbildung 6: Korrelation von IgG2 zum Alter unter CAPD; ($r = 0,68$, $p = 0,0001$)

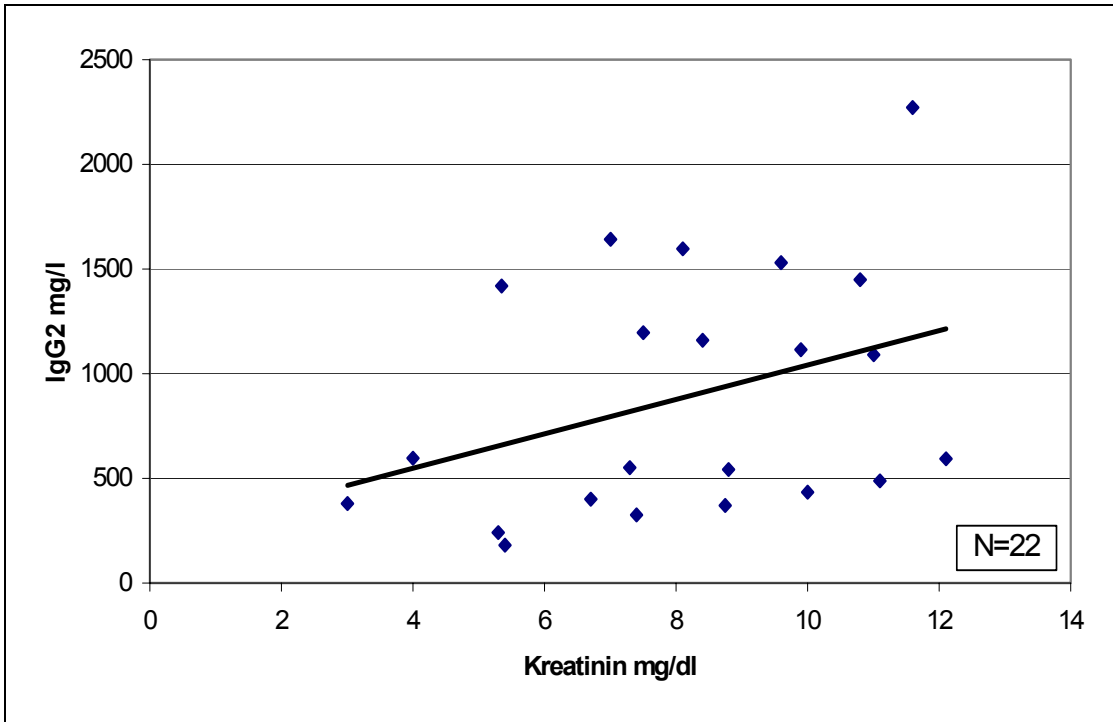


Abbildung 7: Korrelation von IgG2 zu Kreatinin unter CAPD, $r = 0,54$, $p = 0,0009$

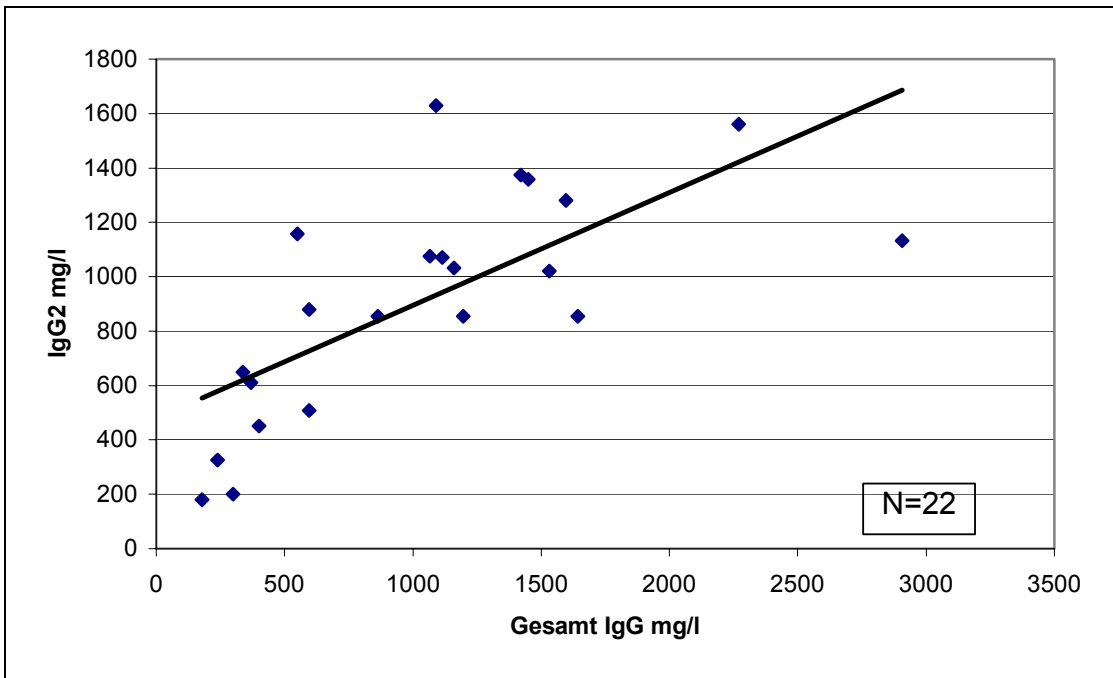


Abbildung 8: Korrelation von IgG2 zum Gesamt IgG unter CAPD, $r = 0,7$, $p = 0,0001$

Bei Kindern mit **präterminaler Niereninsuffizienz** fand sich lediglich eine statistisch messbare Korrelation zum Gesamt IgG ($r=0.70$, $p<0.005$; Abbildung 9), nicht aber zum Serum-Kreatinin und zum Alter (Abbildung 10, Abbildung 11).

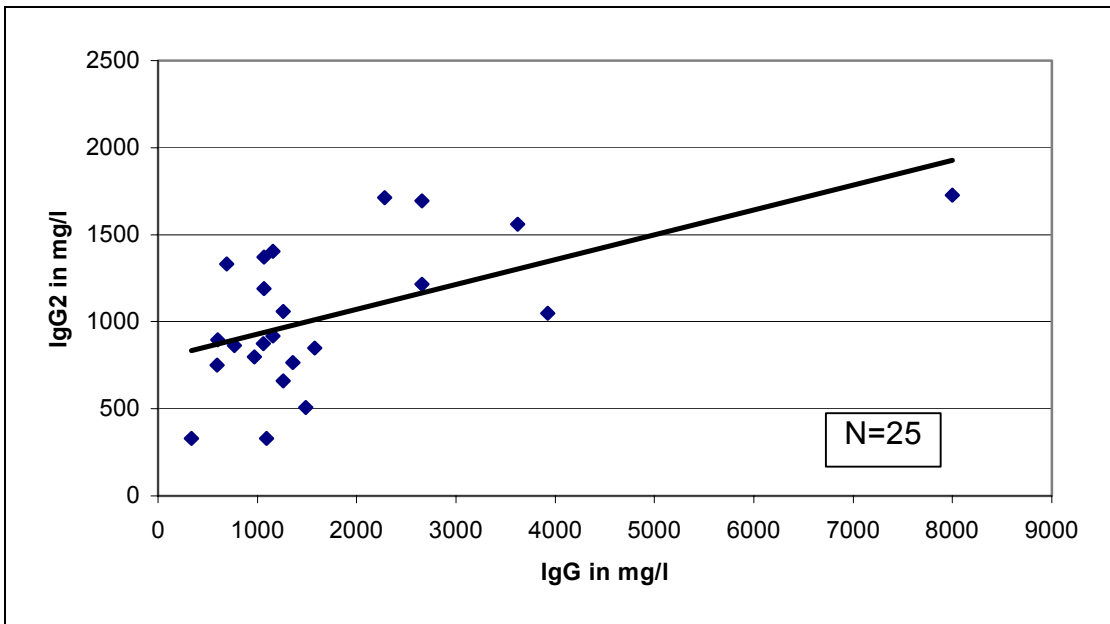


Abbildung 9: Korrelation von IgG2 zum Gesamt-IgG bei präterminaler Niereninsuffizienz, $r = 0,57$, $p = 0,005$

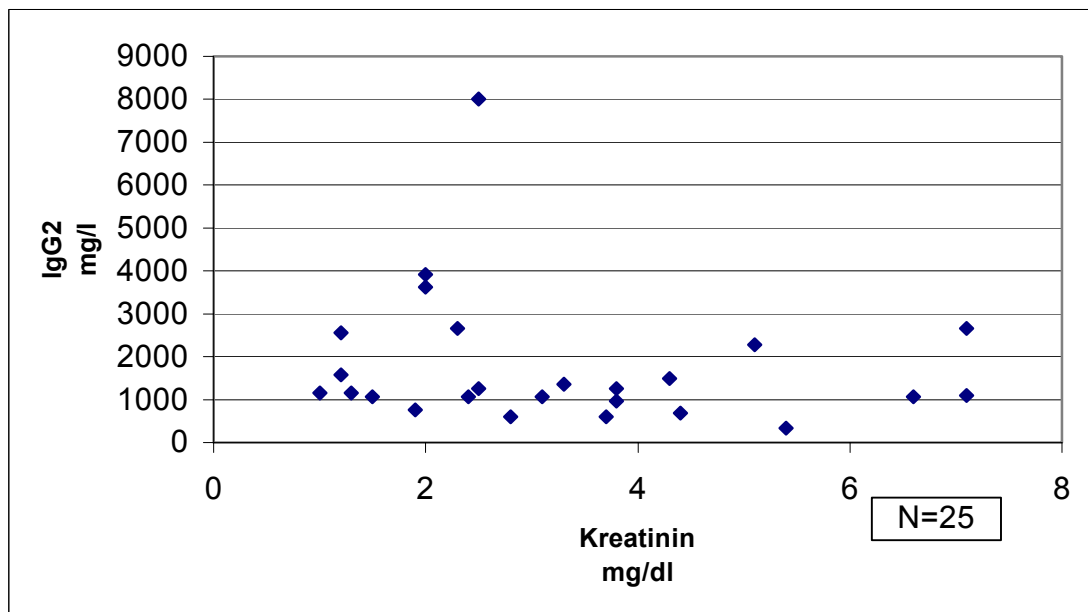


Abbildung 10: Keine Korrelation von Kreatinin zu IgG2 bei präterminaler Niereninsuffizienz, $r = 0,16$, $p = 0,44$

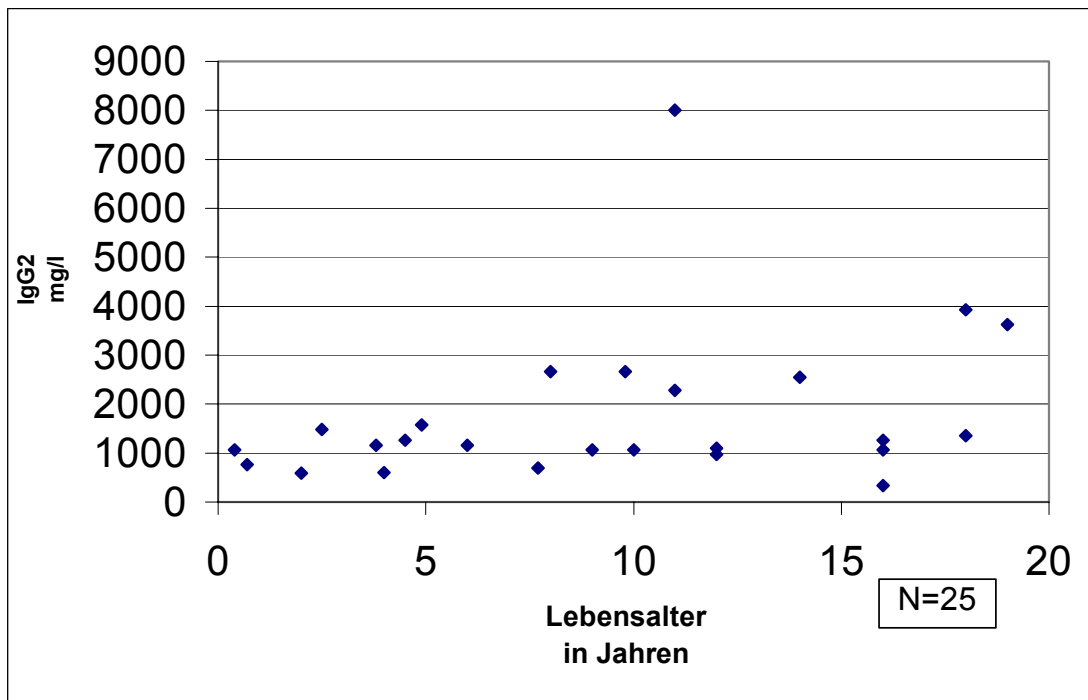


Abbildung 11: Keine Korrelation vom Lebensalter zu IgG2 bei präterminaler Niereninsuffizienz, $r = 0,3$, $p = 0,1$

In den Kontrollen fand sich eine Korrelation von IgG2 und Gesamt IgG ($r = 0,61$, $p = 0,036$, Abbildung 12).

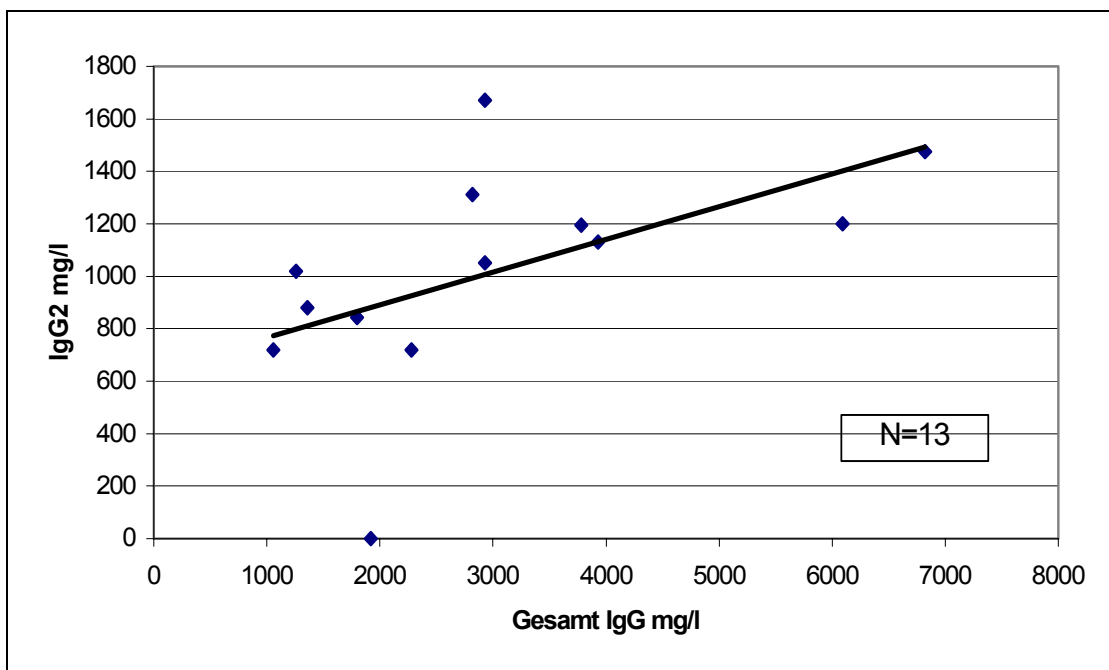


Abbildung 12: Korrelation vom Gesamt IgG zu IgG2 in Kontrollen, $r = 0,61$, $p = 0,036$

Tabelle 19 Korrelation von IgG-2 mit klinischen Parametern und Laborparametern

Peritonealdialyse N=22		
	Korrelationskoeffizient R	p
Alter	0,68	0,0001
Serum-Kreatinin	0,54	0,009
Gesamt-IgG	0,7	0,0001
Dialysedauer	0,36	0,1
Kontrollen N=13		
	Korrelationskoeffizient R	p
Alter	0,17	0,21
Serum-Kreatinin	0,42	0,15
Gesamt-IgG	0,61	0,036
chronisches Nierenversagen N=25		
	Korrelationskoeffizient R	p
Alter	0,3	0,1
Serum-Kreatinin	0,16	0,44
Gesamt-IgG	0,57	0,005

Nach Durchführung einer multiplen Regressionsanalyse in der Gruppe der peritonealdialysierten Kinder blieb allein das Gesamt IgG ($p=0.016$) als signifikante Variable des IgG2 Mangels bei PD.

4.2.3 IgG3

Bei Kindern unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse fand sich der Median von IgG3 erhöht im Vergleich zu Gesunden. ($p = 0;0018$, Einzelergebnisse in Tabelle 20, Tabelle 21 und Tabelle 22, grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen in Abbildung 13):

**Tabelle 20: Patienten unter CAPD –
Ergebnisse IgG3**

Patient Nummer	IgG3 mg/l
1	1449
2	721
3	1250
4	994
5	505
6	1650
7	654
8	75
9	1200
10	564
11	524
12	1300
13	711
14	700
15	317
16	533
17	390
18	520
19	336
20	740
21	46
22	657
Minimum	46,0
Median	655,9
Maximum	1650,0
Mittelwert	719,8
Standardabweichung	415,7

**Tabelle 21: Patienten mit chronischer
präterminaler Niereninsuffizienz –
Ergebnisse IgG3**

Patient Nummer	IgG3 mg/l
1	819
2	437
3	857
4	583
5	689
6	799
7	715
8	533
9	1100
10	564
11	1480
12	754
13	1070
14	886
15	1255
16	520
17	900
18	1141
19	559
20	689
21	753
22	348
23	667
24	854
25	923
Minimum	348,0
Median	753,9
Maximum	1480,0
Mittelwert	795,8
Standardabweichung	259,8

Tabelle 22: Kontrollen – Ergebnisse IgG3

Patient Nummer	IgG3 mg/dl
1	715
2	370
3	509
4	437
5	135
6	583
7	509
8	610
9	715
10	559
11	559
12	917
13	689
Minimum	135,3
Median	559,0
Maximum	917,0
Mittelwert	562,1
Standardabweichung	182,3

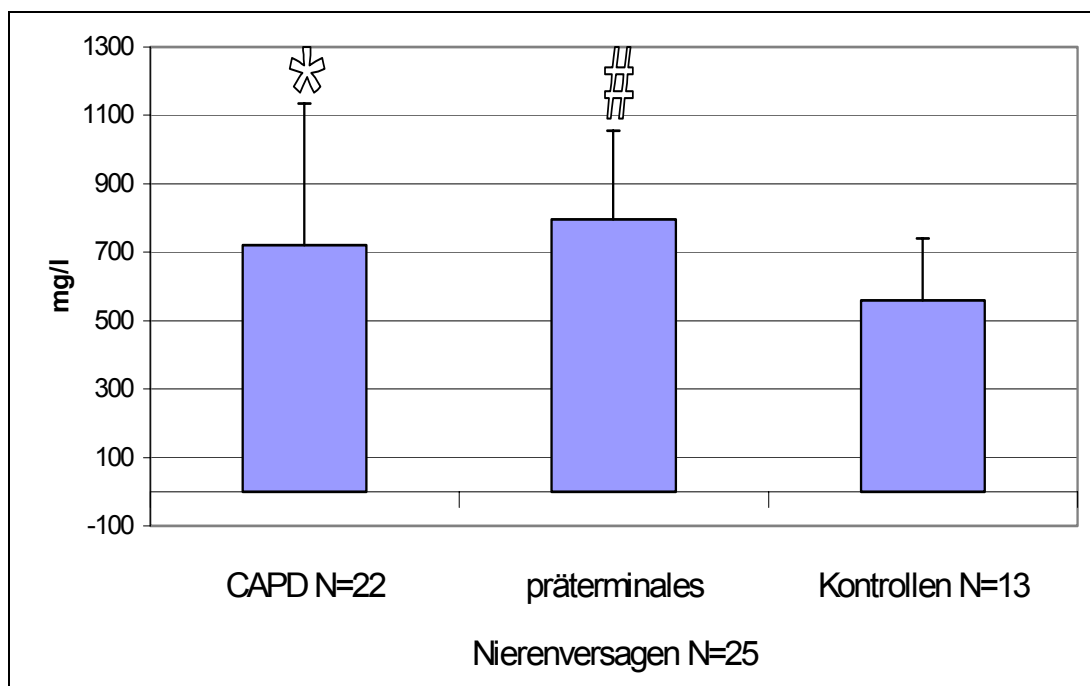


Abbildung 13: IgG3 (Mittelwerte + Standardabweichung)

* $p < 0,05$ vs. Kontrollen, # $p < 0,05$ vs. Kontrollen

4.2.4 IgG4

Unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse war eine Erniedrigung von IgG4 im Vergleich zu chronischer präterminaler Niereninsuffizienz ($p = 0,011$) und zur Kontrollgruppe festzustellen ($p < 0,05$, Einzelergebnisse in Tabelle 23, Tabelle 24, Tabelle 25, grafische Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen in Abbildung 14).

Tabelle 23: Patienten unter CAPD – Ergebnisse IgG4

Patient Nummer	IgG4 mg/l
1	21
2	163
3	719
4	90
5	174
6	146
7	15
8	1
9	1
10	184
11	175
12	1
13	122
14	106
15	1
16	203
17	681
18	19
19	106
20	1
21	1
22	88
Minimum	1,0
Median	97,5
Maximum	718,5
Mittelwert	137,1
Standardabweichung	191,2

Tabelle 24: Patienten mit chronischer präterminaler Niereninsuffizienz – Ergebnisse IgG4

Patient Nummer	IgG4 mg/l
1	15
2	6
3	33
4	310
5	173
6	127
7	40
8	900
9	19
10	212
11	900
12	155
13	310
14	243
15	10
16	407
17	122
18	711
19	203
20	1
21	1096
22	203
23	840
24	272
25	216
Minimum	1,0
Median	203,0
Maximum	1096,1
Mittelwert	301,0
Standardabweichung	317,6

Tabelle 25: Kontrollen – Ergebnisse IgG4

Patient Nummer	IgG4 mg/dl
1	1
2	1
3	130
4	369
5	1261
6	203
7	47
8	433
9	223
10	585
11	1
12	415
13	1
Minimum	1,0
Median	203,0
Maximum	1261,2
Mittelwert	282,3
Standardabweichung	340,0

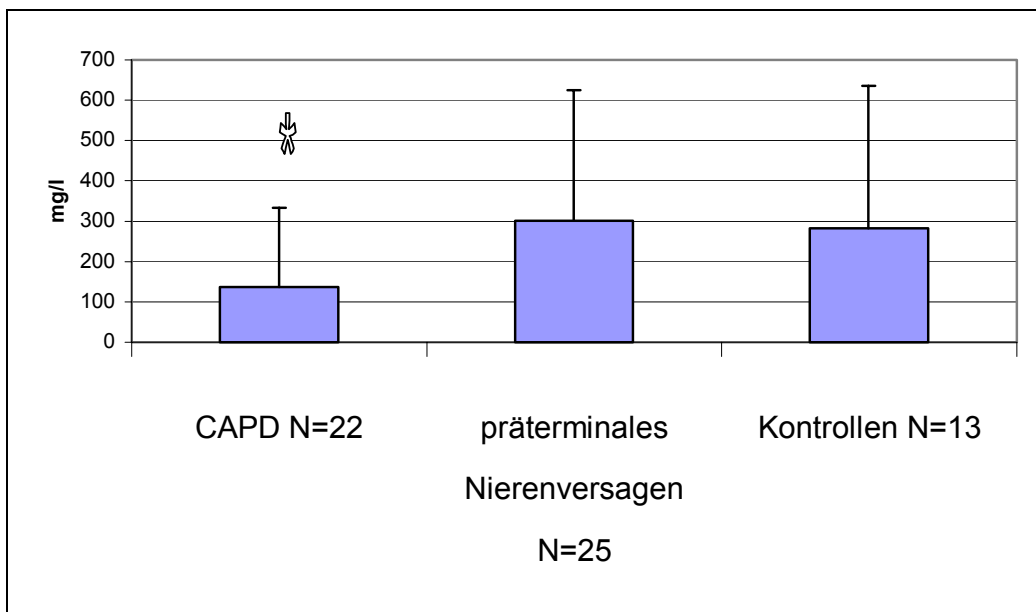


Abbildung 14: Ergebnisse IgG4 (Mittelwerte + Standardabweichung)

* $p < 0,05$ vs. Kontrollen

5 Diskussion

5.1 Physiologie und Pathophysiologie der Immunglobuline und IgG-Subklassen

Die Abwehrreaktion auf körperfremde Erreger ist typischerweise initial durch Bildung von IgM gekennzeichnet, während im späteren Verlauf vor allem IgG produziert wird. Während früher die Synthese von Immunglobulinen durch B-Zellen getrennt von der T-Zellimmunität betrachtet wurde, zeigten neuere Untersuchungen ein enges Wechselspiel von T und B-Zellimmunität bei der Produktion von Immunglobulinen und im speziellen von IgG-Subklassen auf. Unter dem Einfluss eines spezifischen Zytokinsekretionsprofils von TH1-Lymphocyten kommt es eher zu einer Produktion von IgG, unter dem Einfluss der TH2-Lymphocyten eher zu einer Produktion von IgE^{87,37}.

Die Immunglobuline, allesamt Glykoproteine mit einem unterschiedlichen Glykosilierungsgrad (2-3% für IgG, 12-14% für IgM, IgD und IgA¹), sind von Lymphocyten sezernierte bifunktionale Moleküle, deren eine Bindungsregion für die Bindung an Antigene zuständig ist, während die zweite Bindungsregion für die je nach Immunglobulinklasse unterschiedliche Effektorfunktion im Organismus verantwortlich ist. Das IgG ist das Hauptimmunglobulin des menschlichen Körpers mit einem Anteil am Gesamtimmunglobulin von 70-75%. Es hat ein Molekulargewicht von 146 000 Dalton und seine wichtigste Funktion in der Abwehr von bakteriellen und viralen Antigenen.

IgM wird in der frühen Phase der Immunabwehr gegen ein Antigen gebildet. In einer späteren Phase erfolgt der Isotypenswitch zu IgG, das heißt, die ursprünglich IgM produzierenden Zellen beginnen nun mit der Produktion von IgG.

IgE spielt¹ in der allergischen Reaktion vom Soforttyp die entscheidende Rolle. Nach der Antigen-Antikörper Reaktion kommt es zu einer Bindung des Komplexes an die Effektorzellen (Mastzellen, eosinophile Granulocyten) und zur Ausschüttung von Histamin. Die eigentliche Funktion dieses Antikörpers ist die Abwehr gegen Protozoen und Wurminfektionen⁸⁷.

IgA wird hauptsächlich in Körperflüssigkeiten sezerniert und ist dort der vorherrschende Antikörper¹.

Die genaue Funktion des auf den Membranen der B-Lymphocyten vorhandenen IgD ist noch nicht bekannt, es könnte aber eine Rolle bei der antigeninduzierten Differenzierung der B-Lymphocyten spielen¹.

Die unterschiedlichen Subklassen des IgG haben unterschiedliche Schwerpunkte bei der Abwehr von Keimen. Den Hauptanteil am Gesamt-IgG mit 60-70 % stellt das IgG1 , somit können Veränderungen dieser Subklasse zu signifikanten Veränderungen des Gesamt-IgG führen⁷². Das IgG-1 ist hauptsächlich verantwortlich für die Antwort auf virale und bakterielle Proteine und ist zudem in der Lage das Komplementsystem über den Faktor C1 zu aktivieren. Es stellt damit für die meisten Immunantworten die wichtigste IgG-Subklasse dar. Auch ein Teil der Antworten auf bakterielle Polysaccharide sind, wie auch manche Autoantikörper, vom IgG1-Typ.

IgG-2 ist die wichtigste Subklasse bei der Antwort auf Polysaccharin Antigene, wie sie bei Keimen wie Pneumokokken, Staphylokokken und Hämophilus influenza in der Kapsel zu finden sind. Deshalb führen insbesondere IgG2-Mangelzustände zu Infektionen mit solchen Keimen.

IgG-3 Antikörper sind hochaffin gegen Proteinantigene und aktivieren noch stärker als IgG-1 das Komplementsystem. Autoantikörper können ebenfalls vom IgG-3 Typ sein.

Keine Komplementaktivierung zeigt IgG-4. IgG-4 zeigt häufig einen synchronen Verlauf zu IgE. Insbesondere durch häufigere Antigenexposition findet ein Isotypswitch zu IgG-4 statt.

Die Höhe der Serumspiegel der Immunglobulin-G Subklassen ist altersabhängig¹. Eine Darstellung der entsprechenden Werte findet sich in Tabelle 7 und als Grafik in Abbildung 1.

Erkennt ein B-Lymphocyt ein Antigen durch membrangebundene Antikörper, so internalisiert er es und degradiert es in Peptide, die dann an den MHC II Rezeptor gebunden den T- Lymphocyten präsentiert werden. Je nach Typ des beteiligten T-Lymphocyten (TH1, TH2) kommt es zu einer Differenzierung des B-Lymphocyten und entweder zur Anergie oder zur klonalen Differenzierung des Lymphocyten und damit zur Antikörperproduktion. Der Typ des vornehmlich produzierten Antikörpers hängt vornehmlich von der Art der kostimulatorischen Signale ab. Produzieren die beteiligten T-Lymphocyten hauptsächlich IL-2, Interferon- γ , aber kein IL-4 (TH1-Antwort) so wird vermehrt IgG, besonders IgG2 aber auch weniger IgG1, gebildet. Bei Produktion von IL-4, IL-5 wird vermehrt IgG1 und IgE sezerniert.

In einer Untersuchung von Söderström et al. bei Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit für Infektionen finden sich häufig erniedrigte Spiegel von einzelnen oder mehreren IgG-Subklassen. Niedrige Spiegel von IgG2 waren unter Kindern der häufigste Mangelzustand. Die Autoren gingen einer Subgruppe von erwachsenen Patienten mittels erweiterter immunologischer Untersuchungen nach und fanden unter den Patienten mit IgG2-Mangel eine erniedrigte T-Zell und B-Zell Zahl. Weiterhin zeigte sich eine erniedrigte Funktionalität der B und T-Lymphocyten. Leider sind der Veröffentlichung keine Kriterien für eine Auswahl der Patienten für die weiterführenden Untersuchungen zu entnehmen¹⁰². Die Verschlechterung der T und B-Zellfunktion ist, in Anbetracht der oben beschriebenen immunologischen Vorgänge bei Antigenpräsentation und der Stimulation der Immunglobulinproduktion durch T-Lymphocyten, eine mögliche Erklärung für den Mangel an bestimmten IgG-Subklassen. Leider ist in der Arbeit die wichtige Funktion der Makrophagen und Monocyten in der Antigenpräsentation nicht untersucht worden, die auch ursächlich für die o.a. Änderungen der Funktion von B und T-Lymphocyten sein könnten.

Die vermehrte Produktion einzelner Cytokine führt zu spezifischen Veränderungen. Interleukin-2 stimuliert eine nicht selektive Mehrproduktion sämtlicher IgG-Subklassen^{7,48}, vor allem aber von IgG-2. Bei gleichzeitig verminderter Produktion von Interferon- γ könnte eine verminderte Bildung von IgG1 und IgG4 resultieren.

Interleukin-1 erhöht die Produktion von Immunglobulin-G insbesondere von IgG3⁵⁴, wobei allerdings für Kinder wenige Daten vorliegen.

Interleukin-6 kann je nach Phase der Immunantwort sämtliche IgG-Subklassen stimulieren, scheint aber lediglich eine bereits begonnene Produktion der IgG-Subklassen zu verstärken. Werden aus Zellkulturen die Zellen entfernt, die eine bestimmte IgG-Subklasse produzieren, so lässt sich auch durch Stimulation mit Interleukin-6 keine Produktion dieser Subklasse erreichen⁴⁹. Allerdings ist bei Kindern die Interleukin-6 Wirkung deutlich reduziert, bei Neugeborenen hat es fast überhaupt keinen Einfluss auf die IgG-Subklassenproduktion⁵⁰.

Interferon- γ wird von T-Zellen und natürlichen Killer Zellen produziert und aktiviert Monocyten und T-Zellen. Es verstärkt die Fähigkeit von Monocyten als antigenpräsentierende Zellen zu arbeiten, stimuliert die B-Zell Differenzierung und erhöht die Produktion von IgG2²⁸.

TNF- α ist ein Cytokin, das von Makrophagen und Lymphocyten produziert wird. Es führt zur Produktion von Interleukin-1, Interleukin-6 und GM-CSF sowie zur Produktion von Adhäsionsmolekülen und trägt damit wesentlich zur Unterstützung der unspezifischen Entzündungsreaktion bei. TNF- α kann die durch bestimmte Ganglioside induzierte Suppression sämtlicher IgG-Subklassen aufheben und damit die Produktion sämtlicher vier Subklassen stimulieren⁵².

Beta-2-Mikroglobulin ist ein nicht polymorphes Protein, das dieselbe Struktur wie die C-Domäne (der konstante Teil) der Immunglobuline aufweist. Es ist essentiell für die Expression der MHC-Klasse I Moleküle⁸¹. Nach seiner Abgabe in das Serum wird Beta-2-Mikroglobulin renal eliminiert. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sinkt die Exkretion von Beta-2-Mikroglobulin ab³¹. Die Erhöhungen der Serumspiegel von Beta-2-Mikroglobulin, die hieraus resultieren, führen zudem zu einer Ablagerung dieses Moleküls in den Organen der Patienten, zur Amyloidose. Diese kann lebensbedrohlich sein. Die Schwere dieser Amyloidose korreliert mit der Dauer der Niereninsuffizienz³⁰, hängt aber auch von der Art der Dialyse oder auch der Dialysemembranen ab.

Den Einfluss von Beta-2-Mikroglobulin auf die Produktion von Immunglobulinen untersuchten Paczek und seine Mitarbeiter⁸³ in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) *in vitro*. Sie kultivierten die PBMC gesunder Probanden sowohl mit als auch ohne Zugabe von Beta-2-Mikroglobulin. Sie konnten eine erhöhte Immunglobulin-M Produktion nach Zugabe von Beta-2-Mikroglobulin nachweisen. Allerdings konnte sie keine Veränderungen in den Spiegeln der Kulturmedien von IgG oder IgA nachweisen, wobei jedoch keine IgG-Subklassen untersucht wurden.

Angeborene Veränderungen von IgG-Subklassen sind selten und die betroffenen Patienten sind häufig, vermutlich aufgrund von Kompensationsmechanismen¹, klinisch unauffällig. Bei der Mehrheit der Patienten mit IgG-Subklassen Verminderungen kommt es nicht zu einem kompletten Mangel einer Subklasse. Zudem haben die Patienten häufig assoziierte Beeinträchtigungen der B-Zell und T-Zell Funktion¹⁰².

5.2 Patienten

Die hier untersuchten Patienten stellen das gesamte Altersspektrum pädiatrischer Patienten dar. Das Altersspektrum der Patienten ist in den einzelnen Gruppen vergleichbar, lediglich die Kontrollgruppe zeigt einen niedrigeren Altersmedian. Da bei jüngeren Patienten auch niedrigere Immunglobulinwerte zu erwarten sind¹⁰², bleibt der Vergleich der im Median älteren Patientengruppen mit der jüngeren Kontrollgruppe bei niedrigeren Werten in der Patientengruppe valide.

Nach den Untersuchungen von Söderström et al¹⁰² ist bis zum Alter von sechzehn Jahren der IgG2-Mangel die häufigste Veränderung unter den IgG-Subklassen und die Verteilung der Geschlechter unter den Patienten ist bis zu diesem Alter gleichbleibend zugunsten einer Mehrheit der Jungen. Auch unter diesem Aspekt stellen daher die hier untersuchten Patienten eine fast vollständige homogene Gruppe dar.

Bei der Auswahl der Patienten für die Kontrollgruppe könnte eine gewisse Präselektion eine Rolle spielen, da es sich um hospitalisierte Patienten handelt, die sich wegen Erkrankungen in der Klinik aufhielten. Sowohl die Erkrankung selber als auch die Ursachen derselben könnten die Ergebnisse in der Kontrollgruppe beeinflusst haben. Allerdings handelte es sich um immunologisch gesunde Kinder, die wegen kleinerer operativer Eingriffe aufgenommen wurden, so dass der oben genannte Aspekt wohl eine untergeordnete Rolle spielt.

Verglichen mit den bisherigen Untersuchungen handelt es sich um relativ große Gruppen (Fivush et al.: 7 Patienten unter CAPD²⁹; Neu et al.: 22 Patienten unter CAPD⁷⁸; Schröder et al.: 12 Patienten unter CAPD⁹⁵; Krediet et al.: 23 **erwachsene** Patienten unter CAPD⁵³), die Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde hier erstmals untersucht. Eine eigene Kontrollgruppe führte keine/r der oben angegebenen Untersucher/Innen mit.

5.3 Methoden

Bei der Untersuchungsmethode für die quantitative Bestimmung der Immunglobuline handelt es sich um eine Standardmethode. Die Ergebnisse des Labors unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle.

Die Untersuchung der IgG-Subklassen mittels Immundiffusion ist eine technisch einfache Methode, die für kleine Probenmengen gut geeignet ist. Zur Anwendung kamen hier polyklonale Antikörper, da monoklonale Antikörper eine geringere Präzipitation als polyklonale produzieren, was zu einer größeren Variation insbesondere wegen zu niedriger Ergebnisse führt⁸².

Die Untersuchung mittels Enzymimmunoassay (EIA) benötigen deutlich mehr Zeit und sind wegen der nötigen großen Verdünnungen vergleichsweise unpräzise. Die Messung mittels Turbidimetrie oder Nephelometrie ist die Methode der Wahl bei größerer Probenzahl. Hierzu bedarf es allerdings mehrerer Messungen

5.4 Konservative Therapie

5.4.1 Immunglobuline

Ich konnte in meiner Untersuchung eine normale Verteilung von IgG, IgA und IgM in der Gruppe der konservativ behandelten Kinder, wie auch in den anderen Gruppen, nachweisen. Dieses bestätigt die Untersuchung von Drachman²⁴ et al., die neben verschiedenen immunologischen Faktoren wie CD3, CD4 unter anderem auch die Serumimmunglobuline A, G und M bei 26 pädiatrischen Patienten untersuchten. Die hier untersuchten Kinder, mit einem mittleren Alter von 8,9 +/- 5,7 Jahren, hatten entweder ein präterminales Nierenversagen (11 Patienten) oder befanden sich bereits in einer Nierenersatztherapie (Hämodialyse, CAPD, 15 Patienten). Es fanden sich lediglich zwischen den Gruppen der konservativ behandelten und der dialysierten Kinder signifikante Unterschiede im IgG-Spiegel. Diese gab es weiterhin zwischen den hämodialysierten und den peritoneal dialysierten Patienten. IgG war höher in der Gruppe der hämodialysierten Patienten (1374 +/- 235 mg/dl; CAPD: 966 +/- 430,2 mg/dl; $P = 0,05$), was ein Hinweis dafür sein könnte, dass ein Verlust über die Dialyseflüssigkeit in Frage kommen könnte. Aber auch immunologische Unterschiede, die sich aus beiden Verfahren ergeben, könnten eine Rolle spielen (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: nach Drachman et al.²⁴ * $P = 0,05$ v RRT

	IgA mg/dl	IgM mg/dl	IgG mg/dl
chronic renal failure (n=11)	136,80	121,60	948,40
SD	+68,3	+35,2	+209,4*
renal replacement therapy (n=15)	177,60	127,20	1211,40
SD	+80,2	+46,7	+383,7**
Control (n=16)	85,00	45,00	564,00
SD	-385	-250	-1765

5.4.2 IgG Subklassen

IgG-Subklassen sind bei konservativ behandelten Kindern mit Urämie noch nicht untersucht worden und meine Daten belegen erstmals, dass bereits vor Dialysebehandlung Veränderungen auftreten. Dies bedeutet, dass wichtige Ursachen für diese in beiden Stadien der Erkrankung (konservativ behandelte Urämie und Dialysebehandlung) auftretenden Veränderungen hauptsächlich in der Urämie und deren konsekutiven pathophysiologischen Folgen zu suchen sind. Auch wenn verschiedene Dialyseverfahren unterschiedliche Ausprägungen der beschriebenen Veränderungen bewirken, so ist davon auszugehen, dass ein großer Teil dieser Unterschiede in der unterschiedlichen Effizienz liegen, mit der die Verfahren die Ursachen für die immunologischen Veränderungen beseitigen, wenn auch ein kleiner Teil der Ursachen in direkten Auswirkungen der Dialyseverfahren auf den Organismus liegen mag.

5.5 Dialysetherapie

5.5.1 Immunglobuline

Für Patienten unter CAPD ist eine Hypogammaglobulinämie beschrieben worden^{47,43}, die in dieser Untersuchung jedoch nicht bestätigt werden konnte. So wurden in der Arbeit von Fivush et al. sieben pädiatrische Patienten unter CAPD untersucht, die einen signifikanten Verlust von Immunglobulinen über das Dialysat aufwiesen, die jedoch die IgG-Erniedrigung nicht vollständig erklären konnten²⁹.

Katz und Mitarbeiter untersuchten bei 13 Kleinkindern unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse mit einem mittleren Alter von 7,4 Monaten Patienten die Spiegel von IgG. Allein acht von diesen 13 Kindern (62%) hatten erniedrigte IgG-Spiegel. Diese Autoren sehen die Hypogammaglobulinämie nicht durch den peritonealen Verlust über die Dialyseflüssigkeit erklärt und stellen nach genauer Bilanzierung fest, dass eine Syntheseminderung ebenfalls eine Rolle spielen muss.

Die Unterschiede zu den normalen Werten in der Gruppe der peritoneal dialysierten Patienten könnte sich unter anderem dadurch erklären, dass die zitierten Untersuchungen in durchschnittlich jüngeren Patienten stattfanden. Da das Immunsystem mit dem Alter reift, ist die IgG Syntheseleistung bei jüngeren Kindern niedriger. Auch die Abnahme des peritonealen Verlustes mit zunehmendem Lebensalters ist möglicherweise von Relevanz und erklärt eine Hypogammaglobulinämie bei jungen Kindern unter CAPD^{25,90,91}.

5.5.2 IgG Subklassen

Im Gegensatz zu konservativ behandelten Kindern mit Urämie sind Veränderungen der IgG-Subklassen für Patienten unter Peritonealdialyse von Neu et al.⁷⁸ und Schröder et al.⁹⁵ schon vorher beschrieben worden und meine Daten bestätigen diese Ergebnisse. Schröder et al. untersuchten 12 Kinder mit einem mittleren Alter von 3,8 Jahren (0,5 – 8,2 Jahre) mittels Immundiffusion mittels eines monoklonalen Antikörpers. Die Arbeitsgruppe fand bei 11 von 12 Patienten eine komplette Abwesenheit von IgG2 bei ansonsten normalen Werten des Gesamt-IgG und IgM. Von sieben Patienten der untersuchten Gruppe konnten noch Sera vor der Peritonealdialyse untersucht werden. In diesen Serumproben vor kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse waren Veränderungen nicht nachweisbar. Veränderungen anderer IgG Subklassen fanden Schröder und Mitarbeiter nicht.

Neu et al. untersuchten bei 22 Patienten im Alter 1 bis 20 Jahren mit einem mittleren Alter von 11,5 Jahren Immunglobuline und Immunglobulin-G Subklassen. Diese Untersucher verwendeten für die Bestimmung der Subklassen per Immundiffusion ein Serum mit einem monoklonalen Antikörper. Sie fanden bei acht Patienten einen IgG Wert kleiner zwei Standardabweichungen einer altersentsprechenden Referenzpopulation. Davon hatten 4 Patienten einen IgG2-Mangel, von denen wiederum 3 Patienten auch ein IgG1-Defizit aufwiesen. Es konnte kein Patient mit einem erniedrigten IgG3-Wert gefunden werden, während neun Patienten ein erniedrigtes IgG4 aufwiesen.

Beide Untersucher dokumentierten somit einen Mangel an IgG2, unterscheiden sich jedoch sehr im Ausmaß dieses Befundes. Wo Schröder et al. eine komplette Abwesenheit von IgG2 bei 91% der Patienten sahen, fanden Neu et al. lediglich bei 18% der Patienten einen absoluten IgG2-Mangel. Gründe für diese Unterschiede sind wahrscheinlich methodisch begründet, da das von Schröder et al. verwendete Serum eine Detektionsgrenze besitzt, die teilweise noch unter den Normalwerten für einige der untersuchten Altersgruppen liegt. Auch untersuchten Schröder et al. jüngere Patienten, die bekanntermaßen niedrigere Werte aufweisen. Keine der beiden Gruppen untersuchte jedoch parallel eine eigene Referenzgruppe, so dass ein Vergleich zu normalen Kindern allein anhand publizierter Referenzwerte erfolgte. Dies ermöglichte zwar einen Vergleich mit einer insgesamt größeren Population, birgt aber die Gefahr, dass die verglichenen Populationen beispielsweise aufgrund demographischer Unterschiede gar nicht vergleichbar sind. Meine Untersuchung hingegen konnte einen IgG-2 Mangel auch durch Vergleich mit einer eigenen Kontrollgruppe untermauern.

Auch ich konnte in meiner Arbeit sowohl unter CAPD als auch bei präterminaler Niereninsuffizienz erniedrigte IgG2-Spiegel finden. Des Weiteren habe ich eine Erniedrigung des IgG4 für die Patienten unter CAPD bestätigen können. Allerdings zeigen die Ergebnisse keine solche Verminderung für Patienten mit präterminalem Nierenversagen.

Bei der Analyse demographischer und laborchemischer Variablen mittels multipler Regression konnte kein signifikanter Einfluss von Alter und Serumkreatinin auf die Serumspiegel von IgG2 in der Gruppe der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gezeigt werden. In der Gruppe der Patienten unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse zeigte sich jedoch eine deutliche Korrelation für beide Faktoren. Somit scheint das IgG2 mit der Zeit anzusteigen, der Einfluss des Kreatinin bleibt jedoch unklar. Möglicherweise reflektiert eine Kreatininerhöhung eine verminderte peritoneale Clearance und damit verbunden einen reduzierten peritonealen Verlust von IgG2 in späteren Stadien unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse.

Allerdings findet sich unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse keine inverse Korrelation zur Dialysedauer. Somit findet sich ein weiterer Anhalt dafür, dass ein peritonealer Verlust nicht alleinige Ursache des IgG2-Mangels sein kann, denn bei zunehmender Dialysedauer müsste demnach die IgG-2 Werte kontinuierlich abfallen.

Die positive Korrelation zwischen dem Gesamt-IgG und dem IgG2 in beiden urämischen Gruppen zeigt deutlich, dass das IgG2 Einfluss auf die Serum-Spiegel des Gesamt IgG hat und ein IgG2 Mangel zu einer Erniedrigung des Gesamt IgG führt. Allerdings liegen die Gesamt-IgG Spiegel hierbei nicht unterhalb der Normwerte gesunder Kinder.

Ein Mangel an IgG2 erhöht das Risiko von Infektionen durch Organismen mit einer Polysaccharid-Kapsel wie z.B. *Hämophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*. Diese Infektionen spielen aber bei Urämie keine große Rolle, wenn auch immunologische Störungen in Kindern mit Subklassenvermindierungen beschrieben sind¹⁰². Auch kam es zu keiner signifikanten Zunahme von Peritonitiden bei urämischen Kindern unter CAPD in meiner oder anderen bisher publizierten Studien, was die Frage aufwirft, ob ein IgG2-Mangel klinisch relevant ist.

5.6 Ursachen der immunologischen Störung

Der Mangel an IgG2 und IgG4, im Unterschied zur alleinigen IgG2-Verminderung bei Patienten unter konservativer Therapie, bei Patienten unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse, könnte darauf hinweisen, dass diese Dialyseform insbesondere auf die TH2 vermittelte Immunität einen Einfluss besitzt. Zu einer demzufolge zu erwartenden Erhöhung von IgE stehen allerdings ebenso wenig Daten zur Verfügung, wie zu den TH2 spezifischen Cytokinen (Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-10). Möglicherweise stellt aber eine übergeordnete TH1/TH2 Dysfunktion oder eine Störung in der Makrophagen/Monocytenfunktion z.B. durch die Urämie selber eine von verschiedenen Ursachen der Veränderungen in den IgG-Subklassen dar. Zur Untermauerung dieser These sollen nachfolgend immunologische Befunde insbesondere zur zellulären Immunität und zum Cytokinhaushalt aus der Literatur analysiert werden.

Dabei lassen sich Einflüsse der Urämie in Form des veränderten Milieus (Hyperparathyreoidismus, renale Anämie, Erhöhung harnpflichtiger Substanzen⁹⁶ und verminderte Produktion von 1,25 OH Vitamin D) von anderen, spezifisch immunologischen Störungen unterscheiden, wobei jedoch eine gewisse Wechselbeziehung zwischen den Faktoren besteht.

So spielen z.B. Monocyten eine herausragende Rolle in der Immunpathogenese verschiedener Erkrankungen, da sie Cytokine produzieren und als antigenpräsentierende Zellen fungieren und daher eine wichtige Funktion bei der Immunmodulation spielen. Unter Dialyse ist gezeigt worden, dass die Apoptoserate von Monocyten zwar erhöht ist³⁹, aber dasselbe auch für die Aktivierung der Monocyten gilt. Dies belegen Daten zur vermehrten Produktion von löslichem Interleukin-2-Rezeptor^{67,44} und löslichem CD23¹⁸. Beide Aktivierungsmarker sind bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht. Auch die Phagocytosefunktion der Monocyten ist beeinträchtigt, unter anderem durch Eisenüberladung, was durch Erythropoietintherapie reversibel ist, und durch erhöhte intracelluläre Calciumbestände, was sich durch Nifedipin verhindern ließ¹³.

Da für die Produktion von IgG-2 bei Kindern vor allem die TH1-Cytokine Interferon- γ und Interleukin-2 von Bedeutung sind, könnte eine verminderte Funktion von TH1-Zellen bei Niereninsuffizienz einen IgG2-Mangel erklären.

Interleukin-2 stimuliert eine nicht selektive Mehrproduktion sämtlicher IgG-Subklassen^{7,48}, vor allem aber von IgG-2. Bei gleichzeitig verminderter Produktion von Interferon- γ könnte eine verminderte Bildung von IgG4 resultieren und somit eine TH1-Dysfunktion meine Ergebnisse begründen.

Auch an einen Mangel an Interleukin-6 ist zu denken, da ein isolierter Mangel an diesem Hormon auch zumindest eine Erklärung für den Mangel an IgG-2 darstellt. Bei einem isolierten Mangel an Interleukin-6 sollte man aber auch eine Erniedrigung von IgG-1 erwarten. Auch ist die Wirkung von Interleukin-6 bei Kindern sicherlich reduziert. Auf die IgG-Subklassenproduktion von Lymphocyten Neugeborener hat es gar keinen Einfluß⁴⁸.

Interleukin-1 erhöht die Produktion von Immunglobulin-G insbesondere von IgG3⁵⁴, wobei allerdings für Kinder wenige Daten vorliegen.

Sowohl unter Hämodialyse als auch bei konservativ behandelten Patienten und bei peritoneal dialysierten Patienten fanden sich Erhöhungen im Serum^{19,106,57,22,9,23,107}. Auch im Plasma und in Monocytenkulturen war die Interleukin-1 Synthese erhöht^{41,42}, wobei einige Untersucher als Ursache hierfür Veränderungen in der Prostaglandin E2 Produktion vermuteten⁶³. Nur in wenigen Arbeiten fand sich eine Erniedrigung⁹² oder Abwesenheit von Interleukin-1⁸⁴.

Es besteht die Möglichkeit, dass dieses Cytokin durch die Erhöhung seiner natürlichen Antagonisten als alleiniger Parameter lediglich falsche Rückschlüsse zulässt. Einen Anhalt hierfür liefert die verminderte Bindungsfähigkeit von Interleukin-1 auf T-Helferzellen⁷⁷ und die Erhöhung des Interleukin-1 Rezeptor-Antagonisten²³ unter Hämodialysepatienten und bei konservativ behandelten urämischen Patienten¹⁹, was auf eine indirekte Suppression der Interleukin-1 Wirkung hindeutet.

Auch Interleukin-2 beeinflusst die IgG-Synthese bei Gesunden und führt wie bereits oben beschrieben zu einer nicht selektiven Mehrproduktion sämtlicher IgG-Subklassen⁴⁸.

In urämischen Patienten unter Hämodialyse fand sich eine erniedrigte Interleukin-2 Produktion, die sich durch Korrektur der renalen Anämie (durch Transfusion oder Erythropoietin-Therapie) jedoch stimulieren ließ³⁴.

Interessanterweise ließ sich in zwei Arbeiten ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Prostaglandin E2 Synthese und einer erniedrigten Interleukin-2 Produktion finden^{57,35}, obwohl sich dieser Einfluss nicht uniform bestätigen ließ⁵⁸.

Auch in stimulierten Zellkulturen von urämischen und von hämodialysierten Patienten fand sich eine Erniedrigung von Interleukin-2^{22,59,55,21}. Diese Erniedrigung konnte in Zellen auch durch künstlich urämische Medien erzeugt werden⁹⁶.

In zwei Arbeiten, die die zusätzliche Gabe von Interleukin-2 in Revakzinationsstudien bei Hepatitis-B Impfversagern untersuchten, konnte bei urämischen und hämodialysierten Patienten keine Verbesserung des Impferfolges nachgewiesen werden^{45,65}. In einer weiteren Studie bei Patienten, die eine erhöhte zelluläre Expression des Interleukin-2 Rezeptors aufwiesen, konnte der Impfeffekt durch Interleukin-2 verbessert werden⁶⁹.

Insgesamt überwiegen bei Niereninsuffizienz Untersuchungen, die eine Erniedrigung von Interleukin-2 zeigen. Somit scheint ein direkter immunsuppressiver Effekt von der Urämie auszugehen, der die Hypogammaglobulinämie begünstigen könnte.

Wichtig erscheint diesbezüglich auch der direkte Zusammenhang zur renalen Anämie, der als Ansatzpunkt für eine wichtige Therapiemöglichkeit zu sehen ist.

Auch Veränderungen der Serumspiegel des Interleukin-2-Rezeptors sind bei Niereninsuffizienz beschrieben. Der Interleukin-2-Rezeptor ist sowohl ein wichtiger Marker für die T-Zell Aktivierung als auch (in seiner löslichen Form) der natürliche Antagonist des Interleukin-2.

Untersuchungen bei Urämie konnten eine Erhöhung sowohl bei konservativ behandelter Urämie als auch unter Hämodialyse zeigen⁶⁷. Dabei fand eine Gruppe eine negative Korrelation zwischen dieser Erhöhung und den Lymphocytenzahlen und dem CD4/CD8 Verhältnis hämodialysierter Patienten⁴⁴.

Auch die Expression des Interleukin-2 Rezeptors auf zirkulierenden Lymphocyten fanden einige Untersucher bei niereninsuffizienten Patienten erhöht^{59,105}, während andere auch Normalbefunde erhoben^{21,70}.

Mit der Erhöhung des Plasmaspiegels des löslichen Teils des Interleukin-2-Rezeptor (sIL2R) könnte eine Immunsuppression einhergehen, die über eine Verminderung der Interleukin-2 Wirkung durch Bindung an den gelösten Plasmarezeptor zustande kommen könnte. Dieser Effekt wäre additiv zur Immunsuppression durch die verminderten Interleukin-2 Spiegel und könnte den supprimierenden Effekt auf die humorale Immunität verstärken.

Interleukin-6 wird von Makrophagen, einigen B-Zellen und T-Zellen produziert. Es wirkt auf B-Zellen und T-Zellen und fördert deren Differenzierung. In Leberzellen induziert es die Bildung von akute Phase Proteinen²⁸. Interleukin-6 induziert eine unspezifische Erhöhung sämtlicher IgG-Subklassen⁵⁰.

Die Interleukin-6 Spiegel im Serum hämodialysierter⁴⁶, konservativ und per CAPD behandelter urämischer Patienten fanden einige Untersucher erhöht^{75,12,41}. Bei Hämodialyse konnte nach Austausch der Cuprophane Dialysemembranen durch AN69 Membranen eine Senkung der Interleukin-6 Produktion gezeigt werden⁶⁸. In einer Arbeit konnte die Erhöhung der Interleukin-6 Spiegel nur in der Gruppe der CAPD Patienten und der Hämodialysepatienten bestätigt werden, während die konservativ behandelten Patienten normale Werte aufwiesen⁶¹. Somit deuten die Untersuchungen zum Interleukin-6 darauf hin, dass dieses Cytokin bei chronischer Niereninsuffizienz eine noch nicht genau geklärte Rolle spielt.

Interferon- γ wird von T-Zellen und natürlichen Killer Zellen produziert und aktiviert Monocyten und T-Zellen. Es verstärkt die Fähigkeit von Monocyten als antigenpräsentierende Zellen zu arbeiten und stimuliert außerdem die B-Zell Differenzierung. Zudem erhöht es die Produktion von IgG2 und hat antivirale Aktivität²⁸.

Auch die Produktion von Interferon- γ fand sich in einer in vitro Untersuchung von Yousefi et al.¹¹⁰ mit stimulierten peripheren mononukleären Zellen erhöht. Somit wäre die von mir gefundene IgG2 Verminderung bei chronischer Niereninsuffizienz durch die Daten von Yousefi nicht erklärbar.

TNF- α ist ein Cytokin, das von Makrophagen und Lymphocyten produziert wird und auf Fibroblasten und Endothelzellen wirkt. Es führt zur Produktion von Interleukin-1, Interleukin-6 und GM-CSF sowie zur Produktion von Adhäsionsmolekülen und damit zur Unterstützung der unspezifischen Entzündungsreaktion. TNF- α kann die durch bestimmte Ganglioside induzierte Suppression sämtlicher IgG-Subklassen aufheben⁵² und damit die Produktion sämtlicher vier Subklassen stimulieren.

Mehrere Untersucher fanden die in vitro Produktion von TNF- α von Zellen urämischer⁸⁰, hämodialysierter⁸⁶ und per CAPD behandelter Patienten erhöht⁶⁶. Bei Patienten, die bereits längere Zeit dialysiert wurden, war die Erhöhung von TNF- α dabei stärker ausgeprägt⁴². Die Verwendung von AN69 Membranen für die Hämodialyse hatte auf das Ausmaß dieser Erhöhung keinen Einfluß⁶³. Calcitriol war jedoch in der Lage, diese Erhöhung zu reduzieren¹⁰⁷. Eine Studie konnte diese Erhöhung von TNF- α lediglich für hämodialysierte Patienten finden, nicht jedoch in der Gruppe der konservativ oder per CAPD behandelten⁶⁶ Patienten. Lediglich in einer Arbeit fand sich TNF- α in Zellkulturen, die von hämodialysierten Patienten gewonnen wurden, erniedrigt⁹².

Bei Untersuchungen im Serum oder Plasma chronisch urämischer, hämodialysierter und von Patienten unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse fand sich ebenfalls eine Erhöhung von TNF- α ⁸⁹. Eine Untersuchung fand die Erhöhung besonders ausgeprägt bei CAPD Patienten⁷⁵, eine andere bei hämodialysierten Patienten⁴⁰.

Auch der TNF- α Rezeptor war im Serum von Patienten unter Hämodialyse und von urämischen Patienten erhöht. Die Superoxidproduktion von Granulocyten dieser Patienten war refraktär gegenüber TNF- α , wobei dieser Effekt nach Entfernung des urämischen Plasmas teilweise reversibel war¹⁰⁹.

Auch Descamps-Latscha et al.¹⁹ fanden TNF- α Rezeptor deutlich stärker erhöht als das TNF- α selber. Somit liegt das Paradoxon einer Erhöhung des Cytokins wie auch seines Rezeptors vor, womit die Wirkung von TNF- α durch seine natürlichen Antagonisten in der Urämie deutlich eingeschränkt zu sein scheint. Hierdurch kommt es zu einer nicht selektiven Suppression sämtlicher IgG-Subklassen, die z.B. im Zusammenwirken mit anderen Faktoren zu der hier gefundenen selektiven Suppression geführt haben könnte.

Beta-2-Mikroglobulin ist im Serum von urämischen Patienten unter konservativer Therapie, unter CAPD und unter Hämodialyse erhöht gefunden worden¹⁰⁴. Es gibt Hinweise, dass dies nicht nur auf einer schlechten renalen Elimination beruht⁷⁶. Dabei fand eine Gruppe eine gleichsinnige Erhöhung von Beta-2-Mikroglobulin und Interleukin-6⁶⁷. Einige Untersucher konnten zudem eine bessere Elimination von Beta-2-Mikroglobulin durch AN69 Membranen zeigen^{94,4,99}.

Die Erhöhung von Beta-2-Mikroglobulin und die gleichzeitig erhöhte Interleukin-6 Produktion könnte eine Wirkung auf die Immunglobulinproduktion haben, so dass sich hier ein weiterer Faktor findet, der die hier vorgestellten Ergebnisse beeinflusst haben dürfte. Die Auswirkungen auf die Produktion einzelner Immunglobulin-G Subklassen sind jedoch noch nicht genau untersucht.

Neue Daten zeigen, dass auch das Stickstoffmonoxid wichtige immunmodulatorische Wirkungen hat, wie eine Senkung des Serumspiegels von Interleukin-6 und von Interleukin-8. Auch eine Supprimierung der Produktion von Interferon- γ und Interleukin-2 durch TH1-Zellen ist beschrieben³². Eine Erhöhung im Serum urämischer Patienten könnte daher eine wichtige Rolle bei der immunologischen Dysfunktion spielen, die auch zu den Veränderungen bei den Immunglobulin-G Subklassen führen könnte.

Noris und Mitarbeiter⁷⁹ haben die Produktion von Stickstoffmonoxid endothelialer Zellen in urämischen Nährmedien bestimmt. Sie fanden Stickstoffmonoxid unter diesen Bedingungen erhöht und führten dies unter anderem auf die erhöhten Spiegel von L-Arginin im Plasma urämischer Patienten zurück. Sie wiesen darauf hin, dass es hierdurch auch zu einer Dysfunktion der Blutplättchen durch eine intrazelluläre Erhöhung des zyklischen Guanosinmonophosphats kommt. Die Aggregationsfähigkeit der Thrombocyten ist hierdurch herabgesetzt. Konträr dazu fanden Arese et al.³ die Stickstoffmonoxidproduktion in verschiedenen Zelltypen erniedrigt, so dass zum jetzigen Zeitpunkt über die Rolle des Stickstoffmonoxid bei chronischer Niereninsuffizienz spekuliert werden muss.

Die Veränderungen in der NO-Produktion könnten für die Veränderungen im Cytokinhaushalt verantwortlich zeichnen, wobei insbesondere die Interleukin-2 Supprimierung hier ihre Ursache haben könnte⁵. Allerdings fanden andere Autoren die Interleukin-2 Produktion durch NO unverändert und sahen eine IFN- γ Supprimierung⁸⁸.

Der Mangel an Calcitriol in der chronischen Niereninsuffizienz ist eine Ursache der renalen Osteopathie, hat aber auch immunologische Konsequenzen. Calcitriol führt zu einer Erhöhung der Produktion von Interleukin-1 und Interferon- γ ⁸, wohingegen sehr hohe Dosen diese Wirkung rückgängig machen.

In einer Arbeit von Tsukamoto und Mitarbeitern¹⁰⁷ zeigte sich unter in vitro Bedingungen eine Zugabe von Calcitriol in der Lage eine erhöhte Produktion von Interleukin-1 und TNF- α peripherer mononukleärer Zellen von urämischen Patienten unter Hämodialyse zu reduzieren.

Leider untersuchte keine dieser Arbeitsgruppen den parallelen Verlauf der verschiedenen löslichen Rezeptoren (natürliche Antagonisten). Insgesamt scheint eine verminderte Calcitriolverfügbarkeit die Funktion der Makrophagen als antigenpräsentierende Zellen zu beeinträchtigen. Auch scheint die Zugabe von Calcitriol zu Kulturmedien in der Lage zu sein, immunologische Veränderungen rückgängig zu machen.

Dem Einfluss einer Bluttransfusion auf die Veränderungen der T-Zell-Subpopulationen chronisch urämischer Patienten unter Hämodialyse ging die Arbeitsgruppe unter Nanishi⁷⁷ nach. Sie fanden eine Lymphopenie und eine Reduktion der CD4/CD8 Ratio in 34 bereits transfundierten Patienten unter Hämodialyse, während acht nicht transfundierte Patienten diese Veränderungen nicht aufwiesen. Dabei fanden sie eine positive Korrelation mit der Anzahl der transfundierten Einheiten, nicht jedoch mit der Dauer der Hämodialyse. Veränderungen der T4/T8 Ratio nach Bluttransfusionen sind auch für nicht dialysierte Patienten beschrieben^{27, 34, 100}.

Alle diese Daten belegen, dass bei Niereninsuffizienz komplexe immunologische Störungen auftreten, die zum Teil in starker Wechselwirkung zum urämischen Milieu stehen. Auch wenn der letztendliche Beweis nicht zu führen ist, könnten diese Befunde Ursache der von mir gefundenen Dysregulation der IgG-Subklassenproduktion sein. Zum Beweis bedürfte es aber einer prospektiven, alle (oder möglichst viele) Parameter umfassenden Studie, entweder in vivo oder in vitro durch Zellkulturen.

Zusammenfassung

Ich habe die Serumspiegel der Immunglobuline G, A und M und der Immunglobulin-G Subklassen bei Kindern mit präterminaler Niereninsuffizienz und bei Kindern unter Peritonealdialyse untersucht und mit den Werten von gesunden Kontrollen verglichen, um zu prüfen ob hier Mangelzustände vorliegen. Die Gruppe der Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz wurde erstmals untersucht.

Ich konnte einen signifikanten Mangel an IgG-2 bei Kindern mit präterminalem Nierenversagen wie auch bei Kindern unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse nachweisen. Dabei waren die Serumspiegel von IgA, IgM und IgG1 vergleichbar. Bei Kindern unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse fand sich zusätzlich ein Mangel an IgG-4, verglichen mit der Gruppe der präterminal niereninsuffizienten Kinder.

Dabei waren die Veränderungen in den IgG-Subklassen, insbesondere der IgG-2-Mangel, nicht beschränkt auf Patienten unter kontinuierlicher abdomineller Peritonealdialyse, sondern auch in der präterminalen Phase zu finden. Eine mögliche Immunsuppression ist daher kein Argument gegen den Einsatz der CAPD, da die Immunsuppression bereits im Rahmen der Urämie besteht.

Diese Veränderungen finden Ihre Ursache wahrscheinlich in einer übergeordneten immunologischen Störung, die schon in der Phase der konservativen Behandlung unter den Bedingungen des urämischen Milieus beginnt und sich während der Dialysebehandlung verschlimmert.

Als auslösende Faktoren kommen Veränderungen der Serumspiegel der Cytokine und deren natürlicher Antagonisten, der Funktionalität der Immunzellen (insbesondere der Makrophagen und der T-Lymphocyten), der Erhöhung von Beta-2-Mikroglobulin, der Erhöhung bestimmter Faktoren in der mittelmolekularen Fraktion (500-5000 Daltons) urämischen Serums⁹⁶ und Veränderung der NO-Produktion in Frage. Zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie bedarf es weiterer Untersuchungen, die die Veränderungen an den Subklassen gemeinsam mit den oben angeführten Faktoren untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

1. Andre-FE: Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis-B vaccine. *Am J Med* 1989; 87: Suppl 3a, 14-20
2. Angelini-D; Carlini-A; Mazzotta-L; Mei-E; Grassi-R; Giusti-R; Neri-M; Fiorini-I; Antonelli-A: Immunologic disturbances and levels of parathyroid hormone in uremic patients in replacement dialysis therapy. *Clin-Nephrol.* 1994, 42: 246-50
3. Arese-M; Strasly-M; Ruva-C; Costamagna-C; Ghigo-D; MacAllister-R; Verzetti-G; Tetta-C; Bosia-A; Bussolino-F: Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia. *Nephrol-Dial-Transplant.* 1995; 10: 1386-97
4. Assounga-A; Canaud-B; Flavier-JL; Slingeneyer-A; Robinet-Levy-M; Aznar-R; Mion-C: What does circulating beta 2 microglobulin signify in uremic patients on maintenance dialysis. *Nephrologie.* 1987; 8: 301-6
5. Berendji-D; Kolb-Bachofen-V; Zipfel-PF; Skerka-C; Carlberg-C; Kroncke-KD: Zinc finger transcription factors as molecular targets for nitric oxide-mediated immunosuppression: inhibition of IL-2 gene expression in murine lymphocytes. *Mol-Med.* 1999, 5: 721-30
6. Bradwell-AR: IgG-Subclasses in Childhood Infections. *Acta Paediatrica sinica* 1995. 36:164-9
7. Calvert-JE; Johnstone-R; Duggan-Keen-MF; Bird-P: Immunoglobulin G subclasses secreted by human B cells in vitro in response to interleukin-2 and polyclonal activators. *Immunology.* 1990; 70: 162-7
8. Carozzi-S; Nasini-MG; Schelotto-C; Caviglia-PM; Santoni-O; Barocci-S; Versace-F; Cantaluppi-A; Salit-M; Lamperi-S: Effects of Ca⁺⁺ and 1,25(OH)₂D₃ on peritoneal immune-cell cytokine release and fibroblast proliferation in CAPD patients. *Adv-Perit-Dial.* 1989; 5: 111-20
9. Carozzi-S; Nasini-MG; Schelotto-C; Caviglia-PM; Santoni-O; Pietrucci-A: A biocompatibility study on peritoneal dialysis solution bags for CAPD. *Adv-Perit-Dial.* 1993; 9: 138-42
10. Carr-Smith-HD, Overton-J, Bradwell-AR: IgG subclass value assignment to the protein reference preparation CRM 470. *Clin. Chem.* 1997, 43: 238

11. Casciani-C, De-Simone-C, Bonini-S, Taccone-Gallucci-M, Manteucci-G, Valesini-G, Meli-D, Massala-C: Immunologic aspects of chronic uremia. *Kidney Int.* 1993; 13: S49-54
12. Cavillon-JM; Poinet-JL; Fitting-C; Delons-S: Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients. *Nephron.* 1992; 60: 307-13
13. Cohen-G; Haag-Weber-M; Horl-WH: Immune dysfunction in uremia. *Kidney-Int-Suppl.* 1997; 62: S79-82
14. Dammin-GJ, Couch-NP, Murray-JE: Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1957. 64: 967 - 976
15. Deetjen-P: Nierenfunktion. In Schmidt RF, Thews G *Physiologie des Menschen.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 24 Auflage 1990: 778-795
16. Descamps-Latscha-B, Herbelin-A, Nguyen-AT, Zingraff-J, Jungers P, Chatenoud-L. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol.* 1994; 14: 253-260
17. Descamps-Latscha-B. Chatenoud-L: The patient with failing renal function. *Oxford textbook of clinical nephrology* Oxford University Press, Oxford 1998:p. 1982-1988
18. Descamps-Latscha-B; Herbelin-A; Nguyen-AT; de-Groote-D; Chauveau-P; Verger-C; Jungers-P; Zingraff-J: Soluble CD23 as an effector of immune dysregulation in chronic uremia and dialysis. *Kidney-Int.* 1993; 43: 878-84
19. Descamps-Latscha-B; Herbelin-A; Nguyen-AT; Roux-Lombard-P; Zingraff-J; Moynot-A; Verger-C; Dahmane-D; de-Groote-D; Jungers-P: Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J-Immunol.* 1995; 154: 882-92
20. Dobbstein-H: Immune system in uremia. *Nephron.* 1976; 17: 409-14
21. Donati-D; Degiannis-D; Homer-L; Gastaldi-L; Raskova-J; Raska-K Jr: Immune deficiency in uremia: interleukin-2 production and responsiveness and interleukin-2 receptor expression and release. *Nephron.* 1991; 58: 268-75

22. Donati-D; Degiannis-D; Homer-L; Raska-K Jr; Raskova-J: Production and kinetics of interleukin-1 in hemodialysis. In vivo and in vitro study. *Am-J-Nephrol.* 1991; 11: 451-8
23. Donati-D; Degiannis-D; Mazzola-E; Gastaldi-L; Raskova-J; Raska-K Jr; Camussi-G: Interleukin-1 receptors and receptor antagonist in haemodialysis. *Nephrol-Dial-Transplant.* 1997 Jan; 12: 111-8
24. Drachmann-R, Schlesinger-M, Shapira-H, Drukker-A: The immune status of uremic children/adolescents with chronic renal failure and renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3: 305-308
25. Drachman-R, Niaudet-P, Dartois-AM, Broyer-M: Protein losses during peritoneal dialysis in children In: Fine, Richard N (Ed.): *CAPD in children.* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1985: 78 – 83
26. Dumann-H; Meuer-SC; Kohler-H: Uremic serum inhibits monocyte-dependent, but not interleukin-2-dependent steps of T cell proliferation. *Nephron.* 1990; 56: 162-5
27. Ellis-TM, Mohanakumar-T, Muakkassa-W, Lower-RP, Lee-HM: Influence of immunosuppressive therapy and blood transfusion on human blood T-cell subpopulations. *Transplant Proc* 1983; 15: 1173-1175
28. Feldman-M: Cell cooperation in the antibody response. In Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds.) *Immunology* Mosby London 1996: p. 8.8–8.8
29. Fivush-BA, Case-B, May-MW, Lederman-HM: Hypogammaglobulinaemia in children undergoing peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3: 1307-1313
30. Floege-J; Ehlerding-G: Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron.* 1996; 72: 9-26
31. Floege-J; Wilks-MF; Soose-M; Kotzerke-J; Shaldon-S; Koch-KM: Renal elimination of beta-2-microglobulin and myoglobin in patients with normal and impaired renal function. *Nephron.* 1990; 55: 361-7
32. Foo-YL: Interactions between cytokines and nitric oxide. *Advances in Neuroimmunology* 1995. 5: 201-9
33. Gafter-A, Kalechman-Y, Sredni-B: Induction of a subpopulation of suppressor cells by a single blood transfusion. *Kidney-Int* 1992. 41: 143-148

34. Gafter-U; Kalechman-Y; Orlin-JB; Levi-J; Sredni-B: Anemia of uremia is associated with reduced in vitro cytokine secretion: immunopotentiating activity of red blood cells. *Kidney-Int.* 1994; 45: 224-31
35. Glez-Gutierrez M, de-Francisco-AL, Sanz-de-Castro-S, Ruiz-JC, Prieto-M, Garcia-Fuentes-M, Arias-M: Interleukin- 2 deficit in hemodialysis patients. Role of prostaglandins. *Ren-Fail* 1992; 14: 563-569
36. Gonzales-A, Michael-A: The urinary system. In Behrmann RE, Vaughan VC Nelson (Edrs.): *Textbook of pediatrics* 1987: 1144
37. Gracie-JA, Bradley-JA: Interleukin-12 induces interferon- γ dependent switching of IgG alloantibody subclass. *Eur J Immunology* 1996; 26: 1217-1221
38. Haag-Weber-M, Hörl-WH: Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia. *Semin. Nephrol* 1996; 16: 192-201
39. Heidenreich-S; Schmidt-M; Bachmann-J; Harrach-B: Apoptosis of monocytes cultured from long-term hemodialysis patients. *Kidney-Int.* 1996; 49(3): 792-9
40. Herbelin-A; Nguyen-AT; Zingraff-J; Urena-P; Descamps-Latscha-B: Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney-Int.* 1990; 37: 116-25
41. Herbelin-A; Urena-P; Nguyen-AT; Zingraff-J; Descamps-Latscha-B: Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney-Int.* 1991; 39: 954-60
42. Herbelin-A; Urena-P; Nguyen-AT; Zingraff-J; Descamps-Latscha-B: Influence of first and long-term dialysis on uraemia-associated increased basal production of interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha by circulating monocytes. *Nephrol-Dial-Transplant.* 1991; 6: 349-57
43. Hisano-S, Miyazaki-C, Hatae-K, Kaku-Y, Yamane-I, Ueda-K: Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1992; 6: 179-181
44. Hory-B; Racadot-E; Saint-Hillier-Y; Peters-A; Perol-C: Soluble interleukin-2 receptors in chronic renal failure. *Am-J-Nephrol.* 1991; 11: 276-80

45. Jungers-P; Devillier-P; Salomon-H; Cerisier-JE; Courouce-AM: Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine *Lancet*. 1994; 344: 856-7
46. Kario-K; Matsuo-T; Kobayashi-H; Matsuo-M; Asada-R; Koide-M: High lipoprotein (a) levels in chronic hemodialysis patients are closely related to the acute phase reaction. *Thromb-Haemost*. 1995; 74: 1020-4
47. Katz-A, Kashtan-C, Greenberg-L, Shapiro-R, Nevins-R, Kim-Y: Hypogammaglobulinemia in uremic infants receiving peritoneal dialysis. *J Pediatr*. 1990; 117: 258-261
48. Kawano-Y, Noma-T: Role of interleukin-2 and interferon γ in inducing production of IgG subclasses in lymphocytes of human newborns. *Immunology* 1996 : 40-48
49. Kawano-Y; Noma-T; Kou-K; Yoshizawa-I; Yata-J: Regulation of human IgG subclass production by cytokines: human IgG subclass production enhanced differentially by interleukin-6. *Immunology*. 1995 Feb; 84: 278-84
50. Kawano-Y; Noma-T; Yata-J: Regulation of human IgG subclass production by cytokines. IFN-gamma and IL-6 act antagonistically in the induction of human IgG1 but additively in the induction of IgG2. *J-Immunol*. 1994 ; 153: 4948-58
51. Keane-WF, Shapiro-FL, Raij-L: Incidence and type of infections occurring in 445 chronic hemodialysis patients. *Am Soc of Artif Int Organs* 1977;23: 41-46
52. Kimata-H; Yoshida-A: Differential effects of gangliosides on Ig production and proliferation by human B cells. *Blood*. 1994; 84: 1193-200
53. Krediet-RT, Koomen-GCM, Vlug-A, Struijk-DG, Buis-B, van-Olden-RW, Imholz-ALT: IgG subclasses in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1996, 16: 288-296
54. Kunimoto-DY; Nordan-RP; Strober-W: IL-6 is a potent cofactor of IL-1 in IgM synthesis and of IL-5 in IgA synthesis. *J-Immunol*. 1989; 143: 2230-5
55. Kurz-P; Kohler-H; Meuer-S; Hutteroth-T; Meyer-zum-Buschenfelde-KH: Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: evidence for a T cell defect. *Kidney-Int*. 1986; 29: 1209-14
56. Lammers-M: Nephelometrie. *Proteindiagnostik, Diagnose und Therapiekontrolle, Behring Diagnostika* 1997: 79 - 83

57. Lamperi-S; Carozzi-S: Suppressor resident peritoneal macrophages and peritonitis incidence in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1986; 44: 219-25
58. Langhoff-E; Blaeher-H; Ladefoged-J: Production of prostaglandin E2 by macrophages in uraemia. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1991; 6: 966-70
59. Langhoff-E; Hofmann-B; Odum-N; Ladefoged-J; Platz-P; Ryder-LP; Svejgaard-A: Kinetic analysis of interleukin 2 (IL-2) production and expression of IL-2 receptors by uraemic and normal lymphocytes. *Scand-J-Immunol*. 1987 Jan; 25: 29-36
60. Langhoff-E; Ladefoged-J; Odum-N: Effect of interleukin-2 and methylprednisolone on in vitro transformation of uremic lymphocytes. *Int-Arch-Allergy-Appl-Immunol*. 1986; 81: 5-11
61. Libetta-C; De-Nicola-L; Rampino-T; De-Simone-W; Memoli-B: Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation. *Kidney-Int*. 1996; 49: 506-11
62. Lindner-A, Farewell-VT, Sherrard-DJ: High incidence of neoplasias in uremic patients receiving long term dialysis. *Nephron* 1981; 27: 292-296
63. Lonnemann-G; Barndt-I; Kaefer-V; Haubitz-M; Schindler-R; Shaldon-S; Koch-KM: Impaired endotoxin-induced interleukin-1 beta secretion, not total production, of mononuclear cells from ESRD patients. *Kidney-Int*. 1995; 47: 1158-67
64. Matas-AJ, Simmons-RL, Kjellstrand-CM, Buselmeier-TJ, Najarian-JS: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Lancet* 1975; 1: 883 - 885
65. Mauri-JM, Valles-M: Effects of recombinant Interkeukin 2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non-responder , chronic uremic patients. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1997; 12: 729-732
66. McKenna-RM; Macdonald-C; Bernstein-KN; Rush-DN: Increased production of tumor necrosis factor activity by hemodialysis but not peritoneal dialysis patients. *Nephron*. 1994; 67: 190-6
67. Memoli-B; Libetta-C; De-Nicola-L; Rampino-T; Capuano-A; Guida-B; Andreucci-VE: Hemodialysis related interleukin-2 receptor release by peripheral blood mononuclear cells. *ASAIO-J*. 1996; 42: 60-3

68. Memoli-B; Libetta-C; Rampino-T; De-Simone-W; Meccariello-S; Stangherlin-P; Dal-Canton-A; Andreucci-VE: Interleukin-6 production of uraemic haemodialysed patients: effects of different membranes. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1991; 6 Suppl 2: 96-8
69. Meuer-SC; Dumann-H; Meyer-zum-Buschenfelde-KH; Kohler-H: Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet*. 1989; 1: 15-8
70. Modai-D; Berman-S; Sheleg-Y; Cohn-M; Weissgarten-J; Averbukh-Z: Interleukin-2 receptor is similarly expressed by activated lymphocytes from patients on chronic hemodialysis and healthy subjects. *Clin-Immunol-Immunopathol*. 1990; 55: 237-41
71. Montgomery-JZ, Kalmanson-GB, Guze-LB: Renal failure and infection. *Medicine* 1968;47: 1-32
72. Morell-A: Clinical relevance of IgG subclass deficiencies. *Ann-Biol-Clin-Paris*. 1994; 52: 49-52
73. Moritz-H, Heerde-E: Methodische Mitteilung: Immunglobulin G-Subklassen. *Diagnose und Labor*, 1995, 45: 158-164
74. N.N: IgG Subklassen (human) SD-Kits für die radiale Immundiffusion (RID), The Binding Site GmbH, 1996
75. Nakanishi-I; Moutabarrik-A; Okada-N; Kitamura-E; Hayashi-A; Syouji-T; Namiki-M; Ishibashi-M; Zaid-D; Tsubakihara-Y: Interleukin-8 in chronic renal failure and dialysis patients. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1994; 9: 1435-42
76. Nakashima-Y; Akizawa-T; Nagai-T; Koshikawa-S: Role of uremic and endothelial factors in the development of beta 2-microglobulin amyloidosis. *Kidney-Int-Suppl*. 1993; 41: S88-95
77. Nanishi-F; Inenaga-T; Onoyama-K; Oh-Y; Oochi-N; Fujishima-M: Immune alterations in hemodialyzed patients. I. Effect of blood transfusion on T-lymphocyte subpopulations in hemodialyzed patients. *J-Clin-Lab-Immunol*. 1986; 19: 167-74
78. Neu-AM, Case-BW, Ledermann-HM, Fivush-BA: IgG subclass levels in pediatric patients on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 186-188

79. Noris-M; Benigni-A; Boccardo-P; Aiello-S; Gaspari-F; Todeschini-M; Figliuzzi-M; Remuzzi-G: Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney-Int.* 1993; 44: 445-50
80. Oettinger-CW; Bland-LA; Oliver-JC; Arduino-MJ; McAllister-SK; Favero-MS: The effect of uremia on tumor necrosis factor-alpha release after an in vitro whole-blood endotoxin challenge. *J-Am-Soc-Nephrol.* 1994; 4: 1890-5
81. Owen-M: T-cell Receptors and MHC-Molecules. In Roitt I, Brostoff J, Male D (Edrs.): *Immunology*, Mosby London 1996: p. 5.4
82. Oxelius-VA: Antigenic variants of human IgG subclasses. Restriction of murine monoclonal IgG subclass antisera. *Scand J Immunol.* 1987; 25: 169-174
83. Paczek-L; Czarkowska-B; Schaefer-L; Schaefer-RM; Heidland-A: Effect of beta 2-microglobulin on immunoglobulin production. *Immunol-Lett.* 1992; 33: 87-91
84. Peona-C; Fortina-A; Colombo-P; Filiberti-O; Cagna-G; Costantini-L; Porcu-M: *Minerva-Urol-Nefrol.* 1991 Jul-Sep; 43: 175-9
85. Plebani-A et al: Extensive deletion of immunoglobulin heavy chain constant region genes in the absence of recurrent infections: when is IgG subclass deficiency clinical relevant? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 68: 46-50
86. Powell-AC; Bland-LA; Oettinger-CW; McAllister-SK; Oliver-JC; Arduino-MJ; Favero-MS: Enhanced release of TNF-alpha, but not IL-1 beta, from uremic blood after endotoxin stimulation. *Lymphokine-Cytokine-Res.* 1991; 10: 343-6
87. Rook-G: Cell mediated immune reactions. In Roitt I, Brostoff J, Male D (Edrs.): *Immunology*, Mosby London Baltimore Barcelona 1996: p. 9.3
88. Roozendaal-R; Vellenga-E; Postma-DS; De-Monchy-JG; Kauffman-HF: Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism. *Immunology* 1999, 98: 393-9
89. Sagripanti-A; Cupisti-A; Baicchi-U; Ferdeghini-M; Morelli-E; Barsotti-G: Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron.* 1993; 63: 273-8
90. Salusky-IB, Kopple-JD, Fine-RN: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children: a 20-month experience. *Kidney Int* 1983; 24: S101-S105

91. Salusky-IB; Fine-RN; Nelson-P; Blumenkrantz-MJ; Kopple-JD: Nutritional status of children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am-J-Clin-Nutr.* 1983; 38: 599-611
92. Schaefer-RM; Paczek-L; Heidland-A: Cytokine production by monocytes during haemodialysis. *Nephrol-Dial-Transplant.* 1991; 6 Suppl 2: 14-7
93. Schärer-K: Niereninsuffizienz. In Reinhardt D, von Harnack GA (Hrsg): *Therapie der Krankheiten des Kindesalters.* Springer Berlin Heidelberg New York 1990: 678
94. Schiffh-H; D'Agostini-B; Held-E: Removal of beta 2-microglobulin by hemodialysis and hemofiltration: a four year follow up. *Biomater-Artif-Cells-Immobilization-Biotechnol.* 1992; 20: 1223-32
95. Schröder-CH, Bakkeren-JAJM, Waermaes-CMR, Monnens-LAH: IgG2 deficiency in young children treated with continuous peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Bull.* 1989; 9: 261-265
96. Severini-G, Diana-L, Di-Giovannandrea-R, Sagliaschi-G: Influence of uremic middle molecules on in vitro stimulated lymphocytes and interleukin-2 production. *ASAIO-J* 1996: 64-67
97. Shurtz-Swirski-R; Kristal-B; Shkolnik-T; Weissman-I; Shapiro-G; Shasha-SM: Short-term effect of erythropoietin on T-cell mitogenic proliferation in chronic renal failure patients. *Nephron* 1996; 72: 27-9
98. Siddiqui-JY, Fitz-AE, Lawton-RL, Kirkendall-WM: Causes of death in patients receiving long-term hemodialysis. *JAMA* 1970; 212: 1350-1354
99. Simon-P; Cavarle-YY; Ang-KS; Cam-G; Catheline-M: Long-term variations of serum beta 2-microglobulin levels in hemodialysed uremics according to permeability and bioincompatibility of dialysis membranes. *Blood-Purif.* 1988; 6: 111-6
100. Sirchia-G, Mercuriali-F, Pizzi-C, Rosso-di-san-Secondo-VEM, Borzini-P, Aniasi-A: Blood transfusion and kidney transplantation: Effect of small doses of blood on kidney graft function and survival. *Transplant Proc.* 1982;14: 263-271
101. Smiddy-FG, Burwell-RG, Parsons-FM: Influence of uremia on the survival of skin homografts. *Nature* 1961; 190: 732

102. Soderstrom-T, Söderström-R, Avanzini-A, Brandtzaeg-P, Karlsson-G, Hanson-LA: Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol* 1987; 82: 476-480
103. Stachowski-J; Pollok-M; Burcher-H; Spithaler-C; Baldamus-CA: Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron*. 1993; 64: 369-75
104. Stein-G; Schneider-A; Thoss-K; Ritz-E; Schaefer-K; Huller-M; Sperschneider-H; Marzoll-I: Beta 2-microglobulin serum concentration and associated amyloidosis in dialysis patients. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1991; 6 Suppl 3: 57-61
105. Tchorzewski-H; Luciak-M; Trznadel-K; Majewska-E; Pokoca-L: Effect of hemodialysis on T lymphocyte subsets, con-A-activated suppressor cell activity, and interleukin-2 receptor expression on lymphocytes in chronic uremic patients. *Artif-Organs*. 1989; 13: 185-9
106. Tetta-C; Camussi-G; Turello-E; Salomone-M; Aimo-G; Priolo-G; Segoloni-G; Vercellone-A: Production of cytokines in hemodialysis. *Blood-Purif*. 1990; 8: 337-46
107. Tsukamoto-Y; Nagaba-Y; Izumida-I; Morishita-T; Saitoh-M: Comparison of effects of calcitriol and calcium carbonate on secretion of interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha by uraemic peripheral blood mononuclear cells. *Nephrol-Dial-Transplant*. 1996; 11 Suppl 3: 15-21
108. Turner-M: Antibodies and their Receptors. In Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds.): *Immunology* Mosby London Baltimore Barcelona 1996: p. 9.3
109. Ward-R; McLeish-KR: Soluble TNF alpha receptors are increased in chronic renal insufficiency and hemodialysis and inhibit neutrophil priming by TNF alpha. *Artif-Organs*. 1996; 20: 390-5
110. Yousefi-S, Vaziri-ND, Carandang-G, Cesario-T: Evaluation of the in vitro production of interferon- γ and other lymphokines in uremic patients. *Proc. Soc. Exp. Biol Med*. 1987; 184: 179-185

Danksagung

Herrn Professor Dr. D.E. Müller-Wiefel danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Studie.

Weiterhin danke ich besonders Dr. Markus Kemper, der jederzeit für mich ansprechbar war, für die wissenschaftliche Betreuung und die technische Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Name	Ties Manfred Meyer-Jark
Strasse	Hindenburgstr. 38a
Ort	32760 Detmold
Geburtsdatum	08.08.1967
Geburtsort	Hamburg
Familienstand	verheiratet
Kind	Henrike Judith Naomi Averdiek-Bolwin, geb. am 08.06.93
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulbildung	
1974-1978	Grundschule in Hamburg-Schnelsen
1978-1987	Gymnasium in Hamburg-Eidelstedt Abschluß: Abitur
Zivildienst	
8/87 - 3/89	Kreis Pinneberg, Rettungsdienst Ausbildung zum Rettungssanitäter Prüfung am 07.04.88 Anerkennung als Rettungsassistent am 12.03.91
Studium	
seit 4/89	Universität Hamburg, Medizin
9/91	Ärztliche Vorprüfung mit der Note 3
9/92	1. Teil der ärztlichen Prüfung mit der Note 3
9/94	2. Teil der ärztlichen Prüfung mit der Note 3
11/95	3. Teil der ärztlichen Prüfung mit der Note 2

Berufstätigkeit

1/96 – 4/96	AiP Kreiskrankenhaus Wedel, Pädiatrie
5/96 – 6/97	AiP in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätskliniken Mainz (Leiter Professor Dr. Dr. hc. W. Dick)
7/97	Erteilung der Approbation
seit 7/97 – 10/99	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätskliniken Mainz (Leiter Professor Dr. Dr. hc. W. Dick)
seit 11/99	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums Lippe- Detmold
10/98	Erteilung des Fachkundenachweises Rettungsdienst

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.