

**Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie,  
Philipps-Universität Marburg**

**Direktor: Professor Dr. R. Arnold**



**Komponenten der  
Bioinkompatibilität der  
extrakorporalen Hämodialyse des  
Menschen**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Medizin**

**dem Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von**

**Jan Frederik Sternberg  
aus Gießen**

**Marburg 2004**

---

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg am 06.05.2004.  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch  
Referent: PD Dr. Uwe Kuhlmann  
Korreferent: Prof. Dr. Günter Klaus

---

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>2</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>1</b>
2.1	<b>Biokompatibilität der Hämodialyse des Menschen:</b>	<b>1</b>
2.2	<b>Standardparameter zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien:</b>	<b>1</b>
2.2.1	Das Komplementsystem:	3
2.2.2	Der oxidative Granulozytenstoffwechsel:	8
2.2.3	Die transitorische Leukozytopenie während der Hämodialyse:	11
2.2.4	Die Ausschüttung von Interleukinen während der Hämodialyse:	12
2.2.4.1	Plasmaspiegel von Interleukinen bei Hämodialysepatienten:	13
2.3	<b>Körpertemperatur und Energieumsatz des Hämodialysepatienten als neue, potentielle Parameter zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien:</b>	<b>15</b>
2.3.1	Die Thermoregulation des Menschen, ein Regelkreis:	15
2.3.1.1	Stellglieder zur Steigerung der Wärmeabgabe:	16
2.3.1.2	Stellglieder zur Erhöhung der endogenen Wärmeproduktion:	17
2.3.2	Definition von Normothermie, Hypothermie, Hyperthermie und Fieber:	18
2.3.3	Die Fieberpathogenese:	19
2.3.3.1	Pyrogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation:	19
2.3.3.1.1	Interleukin-1 als endogenes Pyrogen:	20
2.3.3.1.2	Interleukin-2 als endogenes Pyrogen:	21
2.3.3.1.3	Interleukin-6 als endogenes Pyrogen:	21
2.3.3.1.4	Tumor-Nekrose-Faktor als endogenes Pyrogen:	22
2.3.3.1.5	Interferone als endogene Pyrogene:	22
2.3.3.1.6	MIP-1 als endogenes Pyrogen:	22
2.3.3.1.7	Synergismus der endogenen Pyrogene:	22
2.3.3.1.8	Effekte eines Antigens z.B. LPS auf die Freisetzung von Zytokinen, die an der Fieberentstehung beteiligt sind.	23
2.3.4	Endogene Fieberunterdrückung (Antipyrese):	24
2.3.4.1	Kryogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation:	24
2.3.4.1.1	AVP als endogenes Kryogen:	24
2.3.4.1.2	MSH als endogenes Kryogen:	25
2.3.4.1.3	ACTH als endogenes Kryogen:	25
2.3.5	Die Körpertemperatur von urämischen Patienten:	25
2.3.6	Die Körperkerntemperatur im Verlauf der extrakorporalen Hämodialyse:	26

---

2.3.6.1 Ist eine exogene Zufuhr von Wärme während der Hämodialyse Ursache eines Körpertemperaturanstiegs ?	26
2.3.6.2 Ist eine verminderte endogene Wärmeabgabe des Patienten die Ursache eines Anstiegs der Körpertemperatur während der Hämodialyse ?	27
2.3.6.3 Ist eine Erhöhung der endogenen Wärmeproduktion Ursache eines Körpertemperaturanstiegs während der Hämodialyse ?	28
2.3.6.3.1 Die Clearance von endogenen Kryogenen durch die Hämodialyse:	28
2.3.6.3.2 Die Interleukinhypothese:	30
2.3.6.3.3 Dehydratation	31
2.3.6.3.4 Eine Kombination aus der Clearance von endogenen Kryogenen, der Bildung und Freisetzung von endogenen Pyrogenen und einer Dehydratation während der Hämodialyse:	31
2.3.6.4 Ausmaß des Körpertemperaturanstiegs bei Verwendung unterschiedlicher Membranmaterialien:	32
<b>2.4 Fragestellung:</b>	<b>33</b>
<b>2.5 Ablauf der Untersuchung:</b>	<b>33</b>
<b>2.6 Hypothesen:</b>	<b>36</b>
2.6.1 Hypothese 1:	36
2.6.2 Hypothese 2	36
2.6.3 Hypothese 3:	36
2.6.4 Hypothese 4:	36
 <b>3 Material und Methoden</b>	 <b>37</b>
<b>3.1 Patienten:</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Kontinuierliches Bluttemperaturmonitoring:</b>	<b>39</b>
3.2.1 Arterielle Fisteltemperatur $T_{art}$ , Körperkerntemperatur $T_B$ und Rezirkulation:	40
3.2.2 Technisch bedingte Einschränkungen des Bluttemperaturmonitors:	41
3.2.3 Thermale Energiebilanz im extrakorporalen Kreislauf:	41
<b>3.3 Temperaturmessung am Trommelfell:</b>	<b>42</b>
<b>3.4 Indirekte Kalorimetrie:</b>	<b>43</b>
<b>3.5 Blutentnahmen:</b>	<b>44</b>
<b>3.6 Hämatologie:</b>	<b>45</b>
<b>3.7 Präparative Techniken:</b>	<b>46</b>

---

3.7.1	Granulozytenisolierung:	46
3.7.2	Zellzählung und Herstellung von identisch konzentrierten Zellsuspensionen:	47
<b>3.8</b>	<b>Analytische Techniken:</b>	<b>48</b>
3.8.1	Qualitätskontrolle durch einen Vitalitätstest mit Trypanblau:	48
3.8.2	Cytochrom C-Reduktionstest:	48
<b>3.9</b>	<b>Material:</b>	<b>50</b>
3.9.1	Geräte:	50
3.9.2	Materialien:	50
3.9.3	Chemikalien und Reagenzien:	51
<b>3.10</b>	<b>Statistik:</b>	<b>52</b>
3.10.1	Mittelwertsvergleich:	52
<b>4</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>53</b>
4.1	Die Körperkerntemperatur:	53
4.2	Die Trommelfelltemperaturen:	59
4.3	Der endogene Energieumsatz der Patienten:	61
4.4	Die Kohlendioxidabgabe der Patienten über die Atemluft:	65
4.5	Die Sauerstoffaufnahme der Patienten über die Atemluft:	67
4.6	Arterielle Blutgase, pH-Wert und Bikarbonatkonzentration des arteriellen Blutes:	69
4.7	Leukozyten:	70
4.8	Cytochrom C-Reduktionskapazität von PMN	73
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>76</b>
5.1	Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf den oxidativen Stoffwechsel von PMN:	76
5.2	Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf die periphere Leukozytenzahl:	77
5.3	Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf den Energieumsatz:	79
5.4	Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf die Körperkerntemperatur:	81

---

<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i></b>	<b>85</b>
7.1	Formular für die Eintragungen am Krankenbett:	85
7.2	Formular für die Eintragungen im Labor:	86
7.3	Formular für die Einverständniserklärung des Patienten:	88
<b>8</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>89</b>
<b>9</b>	<b><i>Tabellarischer Lebenslauf</i></b>	<b>115</b>
<b>10</b>	<b><i>Verzeichnis der akademischen Lehrer</i></b>	<b>115</b>
<b>11</b>	<b><i>Danksagung</i></b>	<b>116</b>
<b>12</b>	<b><i>Erklärung</i></b>	<b>119</b>

---

## 2 Einleitung

### 2.1 ***Biokompatibilität der Hämodialyse des Menschen:***

Nach Einführung der klinischen Hämodialyse 1943 stand zunächst die Bewältigung der technischen und physikalischen Probleme im Vordergrund, die für die früher häufig aufgetretenen kardiovaskulären, neurologischen und hämostaseologischen Komplikationen der Behandlung verantwortlich gemacht wurden [61]. Erst zwei Jahrzehnte später rückte das Interesse an den biologischen Veränderungen unter der Hämodialysebehandlung in den Vordergrund der wissenschaftlichen Erforschung [119]. Bei der Verwendung von künstlichen Organen treten regelmäßig unerwünschte Wechselwirkungen zwischen dem Organismus und dem Fremdmaterial auf. Diese beschreibt man mit dem Begriff *Biokompatibilität*. Als biokompatibel werden Materialien angesehen, die möglichst geringe unerwünschte Auswirkungen auf den Organismus haben. Bei der extrakorporalen Hämodialyse handelt es sich vor allem um Wechselwirkungen zwischen Dialysator, Blutschlauchsystem sowie Dialysatflüssigkeit einerseits und Blutbestandteilen und Organen andererseits. Die Effekte können kurzzeitig während der einzelnen Dialyse auftreten oder Langzeiteffekte darstellen. Es entwickelte sich ein interdisziplinärer Forschungszweig, der sich mit der Biokompatibilität von Fremdmaterialien beschäftigt. Das Ziel dieser Forschungsrichtung wird von den etymologischen Wortstämmen „Bios“ (gr. allgemein für Leben) und „compatibilis“ (lat. allgemein verträglich mit) ausgehend deutlich: Es sollen für den Organismus verträgliche Materialien entwickelt und für den Patienten potentielle Risiken ausgeschaltet werden.

### 2.2 ***Standardparameter zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien:***

Die heute als Standard zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien geltenden Parameter sind die Aktivierung des Komplement-

systems [5], [9], [42], [70], [109], [110], [112], [144], [193], [197], die Aktivierung von Granulozyten (z.B. oxidativer Stoffwechsel) [51], [79], [104], [109], [134], [135], [143], [181], ein Leukozytensturz innerhalb der ersten 15 Minuten der Dialysebehandlung [7], [9], [25], [41], [70], [110], [111], [119], [191], [232], [236], [251] sowie die Ausschüttung von Interleukinen [5], [15], [17], [20], [55], [63], [90], [112], [144], [166], [193], [197], [217].



### 2.2.1 **Das Komplementsystem:**

Charles Bordet konnte kurz nach der Entdeckung der humoralen Immunität zeigen, daß in Serum ein hitzelabiler Faktor existiert, der im Zusammenspiel mit spezifischen Antikörpern in der Lage ist, Bakterien zu lysieren. Da dieser Faktor die Funktion von Antikörpern ergänzt, nannte er ihn „Komplement“. Es besteht aus einem komplexen System aus mehr als 20 funktionell gekoppelten Plasmaproteinen und mehreren zellgebundenen Rezeptoren, die in streng geregelter Weise untereinander reagieren. Das Komplementsystem entwickelte sich, um den Körper auf unspezifische Weise vor der Invasion von Fremdstoffen zu schützen. Als ein Haupteffektorsystem der Akutphase der Abwehr initiiert und fördert es eine Vielzahl von humoralen und zellulären Immunreaktionen. Die wichtigsten biologischen Funktionen des Komplementsystems sind:

1. **Zytolyse**

Durch Zusammenlagerung der Komplementkomponenten C5b, C6, C7, C8 und einer variablen Anzahl von C9 entsteht der Terminale Komplement Komplex (C5b-9). Er führt über einen raffinierten Mechanismus zur Porenbildung in der Lipiddoppelschicht von fremden Zellmembranen. Dies führt zur osmotischen Lyse körperfremder Organismen.

2. **Opsonierung**

Komplementproteine binden an die Oberfläche körperfremder Organismen oder Partikel (z.B. der Dialysemembran). Phagozytierende Zellen, wie Granulozyten und Monozyten, besitzen spezifische Rezeptoren für diese membrangebundenen Komplementproteine (Opsonine). Auf diese Weise fördern Opsonine die Phagozytose von Organismen und Partikeln.

3. **Entzündungsaktivierung**

Einige proteolytische Abbauprodukte von Komplementproteinen aktivieren Mastzellen und basophile Granulozyten. Dadurch wird eine ähnliche Reaktion wie die Überempfindlichkeit vom Typ I induziert. Ist

diese extrem ausgeprägt, imitiert sie eine Anaphylaxie. Daher nennt man die entsprechenden Komplementkomponenten Anaphylatoxine.

#### 4. *Clearance von Immunkomplexen*

Im Blut zirkulierende, potentiell gewebeschädigende Immunkomplexe werden durch Bindung von Komplementfaktoren solubilisiert, verkleinert und von Phagozyten aus dem Blut entfernt.

Die solublen Komplementfaktoren im Plasma sind Proteasen, die sich gegenseitig aktivieren. Ein solches Enzym wird nur dann aktiviert, wenn es durch zuvor selbst gespaltene Enzyme des Systems gespalten wird. Man nennt Proteine, die als Folge der Einwirkung von Proteasen selbst proteolytische Aktivität erlangen Zymogene. Proteolytische Kaskaden sind Amplifikationssysteme, da ein einzelnes aktiviertes Enzymmolekül im nächsten Schritt eine Mehrzahl aktivierter Enzyme generiert. Das Komplementsystem kann durch komplexierte Immunglobuline aktiviert werden (klassischer Weg), aber auch direkt durch Fremdoberflächen (alternativer Weg). Verschiedene lösliche und membranständige Proteine kontrollieren und regulieren das Komplementsystem. Sie sorgen dafür, daß die Komplementaktivierung auf physiologische Reize eingeschränkt oder abgebrochen wird. Sie helfen also bei der Unterscheidung zwischen fremd und eigen.

Der Faktor C3 spielt eine zentrale Rolle für die Initiation der Komplementaktivierung. Interne Thioesterbindungen von im Blutplasma gelöstem C3 unterliegen mit der Zeit einer spontanen Hydrolyse. Als Folge entsteht C3(H<sub>2</sub>O). C3(H<sub>2</sub>O) ist ebenso wie C3b in der Lage Faktor B zu binden. Durch diese Bindung wird Faktor B der Proteolyse durch Faktor D zugänglich. Man nimmt an, daß geringe Mengen von Faktor D in enzymatisch aktiver Form immer in der Blutzirkulation vorhanden sind [1]. Faktor D spaltet von gebundenem Faktor B das Fragment Ba ab und es entsteht C3(H<sub>2</sub>O)Bb. Dies ist die C3-Konvertase des alternativen Wegs in flüssiger Phase. Sie spaltet C3 in C3a und C3b [1]. Die so ständig in geringen Mengen spontan entstehende Komplementkomponente C3b wird innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde in die Fragmente iC3b und C3f gespalten. Inaktiver Faktor iC3b wird anschließend weiter zu C3c und C3dg gespalten. Beide Spaltprozesse werden

u.a. durch die inhibitorischen Proteasen Faktor H und I katalysiert. Diesen selbstlimitierenden Vorgang, der dafür sorgt, daß wann immer sich eine aktivierende Fremdoberfläche präsentiert, reaktive C3b-Moleküle als Opsonine zur Verfügung stehen, nennt man „C3-Tickover“. Durch eine Esterbindung zwischen freien Hydroxylgruppen (Cuprophan) oder Aminogruppen (Hämophan) der Dialysemembran und einer Thioestergruppe der Komplementkomponente C3b kommt es während der Hämodialyse zu einer verzögerten Inaktivierung dieses Faktors, so daß eine verstärkte Komplementaktivierung stattfindet, die letztendlich in der Bildung des Terminalen Komplement Komplexes TCC (C5b-9) mündet [70], [115]. Bei diesem, von Immunglobulinen unabhängigen, als alternativer Weg bekannten Aktivierungsmechanismus entkommt der Faktor C3b durch Bindung auf Oberflächen seiner sofortigen Inaktivierung, und die weitere Komplementkaskade kann verstärkt ablaufen. Dabei entstehen aktive Spaltprodukte (z.B. C3a und C5a), sogenannte Anaphylatoxine. Sind C3a und C5a freigesetzt, so werden beide Faktoren schnell von der Serum-Carboxypeptidase N in ihre des Arg-Derivate konvertiert [30]. Die Nomenklatur erklärt sich aus Abspaltung der Aminosäure Arginin vom c-terminalen Ende. Nach 10-15 Minuten der Hämodialyse erreichen C3a, C5a und die des Arg-Derivate dieser Faktoren ihre maximale Konzentration im Plasma. Andere Anaphylatoxine, die bei der Aktivierung über den klassischen Weg entstehen, z.B. C4a, zeigen gleichzeitig keine meßbaren, signifikanten Veränderungen, so daß man über 20 Jahre lang davon ausging, daß die Aktivierung des Komplementsystems während der Hämodialyse praktisch ausschließlich über den alternativen Weg stattfindet [16], [30], [41], [70], [115]. Die Beobachtung, daß C3b nicht spontan an die Dialysemembran bindet, paßt nicht zu diesem Konzept und macht wahrscheinlich, daß weitere Serumfaktoren für die Bindung von C3b auf Oberflächen nötig sind [34]. Untersuchungen an Patienten mit kompletter C4-Defizienz zeigen, daß die schnelle Aktivierung des Komplementsystems in der Frühphase der Hämodialyse von dem Faktor C4, einer Komponente des klassischen Aktivierungswegs abhängt. Fehlt er, so tritt die Komplementaktivierung und die transitorische Leukozytopenie verzögert, erst nach ca. 30 Minuten auf. Da C4a mit fortschreitendem Nierenversagen

akkumuliert (10- bis 20-fache Erhöhung bei Hämodialysepatienten im Vergleich zu Kontrollen), sind Veränderungen der Konzentration dieses Faktors im Plasma sehr schlecht nachzuweisen. Bei einem Patienten mit Immunglobulin-Defizienz blieb die Komplementaktivierung in den ersten 25 Minuten der Hämodialyse gänzlich aus. Erst danach kam es zu einer moderaten Aktivierung [157], [158]. Es konnte gezeigt werden, daß der Titer von in normalem Serum befindlichen Anti-Dextran-IgGs mit dem Ausmaß der Komplementaktivierung korreliert [158]. Der Einfluß von Antipolysaccharid-Immunglobulinen und der klassische Weg scheinen demnach bei der sofortigen und schnellen Komplementaktivierung eine große Rolle zu spielen. Der für die Bindung von C3b an Oberflächen zusätzlich benötigte Plasmafaktor ist wahrscheinlich die C3-Konvertase C4b2a der klassischen Aktivierung. Entstehender Faktor C3b bindet mit hoher Affinität an C4b und ist auch dadurch vor der Inaktivierung durch die Regulatorproteasen H und I geschützt. Dieser Mechanismus verstärkt so die Komplementaktivierung. Der Zeitpunkt, nicht allerdings der Umfang der Komplementaktivierung, hängt wahrscheinlich vom klassischen Komplementaktivierungsweg ab [158]. Gut meßbar ist v.a. die C3a/C3a<sub>des Arg</sub>-Erhöhung, wahrscheinlich weil die Halbwertszeit von C3a/C3a<sub>des Arg</sub> im Gegensatz zu C5a/C5a<sub>des Arg</sub> relativ lang ist. C5a/C5a<sub>des Arg</sub> wird sehr schnell einerseits an zelluläre Rezeptoren gebunden, andererseits sehr schnell hauptsächlich von der Leber metabolisiert. C3a wird dagegen nur in sehr geringem Umfang von geformten Blutbestandteilen gebunden und in größeren Mengen produziert. Die intravaskuläre Halbwertszeit von C5a beträgt nur ca. 1 Minute, die von C5a<sub>des Arg</sub> nur ca. 2 Minuten. Rezeptoren für C5a und C5a<sub>des Arg</sub> finden sich fast ausschließlich auf Granulozyten und Monozyten, nicht dagegen auf Lymphozyten [16], [31], [32]. Die Interaktion dieser aktiven Komplementfaktoren mit ihrem Rezeptor stellt einen wichtigen Mechanismus dar, der in der Initialphase der Hämodialyse eine transitorische Leukozytopenie induziert (siehe auch Abschnitt 2.2.3). Craddock als Pionier beschrieb schon 1977 die Komplementaktivierung als mögliche Ursache der Leukozytopenie während der Hämodialyse [41]. Eine genauere Differenzierung hat ergeben, daß dieser Leukozytensturz fast ausschließlich durch einen Abfall der Granulozyten und Monozyten bedingt ist und sich die absolute Zahl der

restlichen Zellen des weißen Blutbildes nur unwesentlich ändert [70], [160], [237]. Wenn man die Komplementaktivierung als eine wichtige Ursache annimmt, verwundert diese Beobachtung, bei der o.a. Rezeptorverteilung nicht. U.a. wird der oxidative Stoffwechsel der Granulozyten dabei aktiviert und die aktivierten Zellen in der Lungenstrombahn sequestriert [25], [103], [106], [132], [133], [134], [136], [150]. Die kurze Dauer der Leukozytopenie erklärt sich einerseits durch einen Ersatz der sequestrierten Zellen durch eine neue Zellpopulation aus dem Knochenmark, andererseits durch eine während der Hämodialyse zunehmende Unfähigkeit der künstlichen Oberflächen, das Komplementsystem zu aktivieren. Man nimmt an, daß dabei die Membran progressiv mit Proteinen, besonders C3b bedeckt wird und so die komplementaktivierenden Stellen der Fremdoberfläche mit der Zeit maskiert werden [187]. Wenn C3b gebunden wurde, wird dieser Faktor, im Vergleich zu freiem C3b verzögert, durch die Komplementfaktoren I und H weiter gespalten, so daß letztlich die gesamte Membran mit C3dg/C3d bedeckt sein könnte und damit die weitere Komplementaktivierung unterbleibt [16]. Ein weiterer Grund liegt in der Down-Regulation der C5a-Rezeptoren, so daß die Ansprechbarkeit der Zellen bei andauernder Stimulation abnimmt [30]. Für eine Down-Regulierung der C5a-Rezeptoren bei häufiger und andauernder Stimulation spricht auch, daß diese auf Monozyten und Granulozyten von chronischen Hämodialysepatienten reduziert sind [155].

Die Messung der Komplementaktivierung ist eine gebräuchliche Technik und ein akzeptierter Parameter zur Erfassung der Biokompatibilität von künstlichen Materialien [50].

### 2.2.2 *Der oxidative Granulozytenstoffwechsel:*

Sind neutrophile Granulozyten aktiviert, nehmen sie exzessiv Sauerstoff von dem umgebenden Medium auf, ein Phänomen, das man „respiratory burst“ nennt. Der so zusätzlich aufgenommene Sauerstoff wird größtenteils in Radikale umgewandelt, die für phagozytierte Organismen aber auch für andere Zellen und Gewebe toxisch oder gar letal sind, z.B. Hydroxylradikale ( $\text{OH}^*$ ) [128], [143], [192]. Die intrazelluläre Myeloperoxidase bildet reaktive Sauerstoffmetabolite wie Sauerstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Membranständige Oxidasen, vermögen molekularen Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) zu Superoxidanionen ( $\text{O}_2^-$ ) zu reduzieren [22]. Unter Einbeziehung von Chloridionen können toxische Halogenide gebildet werden. Im Zusammenspiel mit Enzymen wie z.B. Elastase, Laktoferrin und Lysozym führen die Sauerstoffradikale in der Ingestionsvakuole zu einer „oxidativ-enzymatischen“ Zerstörung des phagozytierten Materials [48]. Ein Teil der Radikale wird aber auch freigesetzt und kann seine schädliche Wirkung auf Zellen und Gewebe entfalten. Langfristig führt dies z.B. zu pulmonaler Hypertonie [19], [44], [115], [165], [214], [250]. Durch die Oxidation von Lipoproteinen, z.B. LDL oder VLDL, erlangen diese eine stärkere Atherogenität. Ein Phänomen, das schließlich in kardiovaskulären Erkrankungen mündet [45], [69], [207], [216], [224], [241].

Nicht bei jedem Dialysemembrantyp erfolgt die Granulozytenaktivierung auf dieselbe Weise [244]. Mehrere Mechanismen scheinen zu Beginn der Hämodialyse, zu einer verstärkten Phagozytosefähigkeit von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) bzw. zu einer Steigerung ihres oxidativen Stoffwechsels zu führen [255]. Sie können unabhängig voneinander auftreten, sich aber auch gegenseitig verstärken. Die Interaktion zwischen Komplementaktivierungsprodukten und deren zellständigen Rezeptor ist einer davon. Besonderer Bedeutung kommt dabei der Bindung von  $\text{C5a/C5a}_{\text{des Arg}}$  an  $\text{C5a}$ -Rezeptoren und  $\text{C3b/C4b}$  an  $\text{CR1}$  (=  $\text{C3b}$ -Rezeptor =  $\text{CD35}$ ) der PMN-Zellmembran zu [115], [257]. Während der Hämodialyse wurde auf Granulozyten der Terminale Komplement Komplex TCC nachgewiesen. Diese Beobachtung scheint mit der Aktivierung von Granulozyten und anderen Zellen in Zusammenhang zu stehen [50]. Die Aktivierung des oxidativen

Granulozytenstoffwechsels durch Komplement ist höchstwahrscheinlich bei Kontakt zu Polysulphonmembranen der Hauptmechanismus, denn in Abwesenheit von Plasma konnte bei diesem Membrantyp keine signifikante Produktion von Sauerstoffradikalen festgestellt werden. Bei Kontakt zu Cuprophan wird der oxidative Stoffwechsel von Granulozyten allerdings auch ohne die Anwesenheit von Plasma stimuliert. Die Aktivierung durch das Komplementsystem ist also ein wichtiger, aber nicht der einzige Mechanismus [211].

Aus dem Dialysat können Endotoxine und Fragmente derselben in das Blutkompartiment diffundieren. Endotoxine stellen eine Familie von ubiquitären bakteriellen Lipopolisacchariden dar, die beim Abbau der Zellwände gramnegativer Bakterien (z.B. E.coli) freigesetzt werden [2]. Man findet sie in Wasser und praktisch allen Rohmaterialien [198]. Sie sind in der Lage, unabhängig vom Komplementsystem den respiratory burst von PMN zu stimulieren [218]. Neuere Untersuchungen sprechen dafür, daß auch der Interaktion von Thrombozyten mit PMN eine Rolle bei der Aktivierung von PMN zukommt. Dabei scheint die Adhäsion von Thrombozyten an PMN mittels P-Selektin, zu einer vermehrten Produktion reaktiver Sauerstoffmetaboliten in den PMN zu führen [21], [245].

Auch dem direkten Kontakt zwischen Membran und PMN kommt bei einigen Materialien eine wichtige Rolle in der Aktivierung von PMN zu. Granulozyten sollen gewisse Determinanten auf der Dialysemembran erkennen und dadurch aktiviert werden. Auch die Bedeutung von elektrostatischen Kräften konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden. Dabei sollen v.a. kationische Stellen der Membran mit korrespondierenden anionischen Orten auf der Zellmembran von Granulozyten interagieren und so zur Aktivierung der Zellen führen [248]. Bestimmte Membranen besitzen die Fähigkeit, Proteine zu adsorbieren. Die Bedeckung der Membran mit Proteinen, ein nur wenige Minuten dauernder Prozeß, soll den Kontakt mit Granulozyten und damit den direkten Aktivierungsweg verhindern.

Auch das Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) ist als potenter Aktivator des Respiratory Burst bekannt [11]. Seine Rolle bei der Aktivierung während der Hämodialyse ist allerdings bisher nicht untersucht worden.

Dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF; von einigen Forschern auch als TNF- $\alpha$  bezeichnet [2]) kommt eine Funktion als Primer des oxidativen Granulozytenstoffwechsels zu. Er ist in der Lage, über TNF-Rezeptoren (TNFR) auf der Zellmembran von Granulozyten diese in einen Zustand zu versetzen, in dem sie leichter zur Sauerstoffradikalproduktion stimulierbar sind (Priming). Durch andauernde C5a-Stimuli werden Zellen dazu veranlaßt, ihren zellmembranständigen TNFR freizusetzen. Dieser soluble TNFR (sTNFR) bindet TNF im Plasma und inhibiert ihn. Bei Hämodialysepatienten ist die Konzentration von sTNFR im Plasma erhöht [254], ein Grund, warum der oxidative Stoffwechsel und die Phagozytosefähigkeit von PMN im Vergleich zum Gesunden erniedrigt ist [6], [29], [105], [154], [155]. Weitere Inhibitoren des respiratory burst von PMN sind Leichtkettenproteine,  $\beta$ -2-Mikroglobulin, Angiogenin und Komplementfaktor D. Alle sind durch die Retention bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht [35].

Da der oxidative Metabolismus einen grundlegenden Stoffwechselweg des Granulozyten darstellt, ist seine Messung ein hervorragender Parameter für eine generelle Erfassung der Granulozytenaktivierung. Phänomene wie Degranulation, Sekretion, Veränderung der Granulozytenaggregation und Granulozytenadhärenz sowie Bakterizidie stehen stets im Zusammenhang mit einer Steigerung des oxidativen Stoffwechsels [13].



### **2.2.3 Die transitorische Leukozytopenie während der Hämodialyse:**

Eine kurzzeitige Leukozytopenie in der Initialphase der Hämodialyse wurde schon 1949 beobachtet [49]. Lange Zeit blieb diese Tatsache weitgehend unbeachtet. Erst 1968 wurde das Phänomen in seiner Bedeutung erkannt und genauer beschrieben [119]. Wiederum 2 Jahre später wurde vermutet, daß der Leukozytensturz kurz nach dem Beginn einer Hämodialyse durch die Sequestration von Leukozyten in der Lunge zu erklären ist [251], was später bestätigt werden konnte [25], [41], [133], [134]. Häufig normalisieren sich die Leukozytenzahlen gegen Ende einer Hämodialyse wieder oder es kommt sogar zu einer moderaten Leukozytose. Es konnte gezeigt werden, daß die Leukozyten dabei teilweise aus der Lunge zurückkehren und teilweise andere Leukozytenpopulationen aus dem Knochenmark und der Milz mobilisiert werden [25]. Die transitorische Leukopenie ist nach heutigem Kenntnisstand ebenfalls teilweise durch das Komplementsystem, insbesondere C5a initiiert. Doch auch ohne erhöhte Konzentrationen von C5a kann es zu einer deutlichen Neutropenie kommen, wobei zu bedenken gilt, daß in vivo schon in den gebräuchlichen Assays nicht detektierbare Konzentrationen von C5a ausreichen, um eine deutliche Leukopenie zu erzeugen [115]. Die Bindung von Komplementfaktoren an ihre zellmembranständigen Rezeptoren ist dennoch nicht der einzige Weg, eine Leukopenie zu verursachen. Auch die Stimulation durch Interleukin-1 und/oder TNF führt unabhängig davon ebenfalls zu Veränderungen der Expression von Oberflächenantigenen auf der Zellmembran von Neutrophilen und Monozyten [49], [65]. Es kommt zu einer Überexpression von Adhäsionsmolekülen wie z.B. Mac-1 (= CR3 = CD11b/CD18) oder CD15s [235]. Dadurch kommt es zu einer scheinbar reversiblen Verstärkung der Adhäsionsfähigkeit dieser Zellen, welche die Sequestration in der Lunge durch Adhäsion an Endothelzellen erklärt [35]. TNF verursacht eine Leukozytopenie, wenn es Patienten injiziert wird [59]. Interessanterweise wird das Ausmaß der vorübergehenden Leukozytopenie während der Hämodialyse durch die Dialysattemperatur beeinflusst [68], [186].

Der leicht zu messende Leukozytensturz gilt als einer der zuverlässigsten Indizes für die Beurteilung der Biokompatibilität von Dialysematerialien [70].

#### **2.2.4 Die Ausschüttung von Interleukinen während der Hämodialyse:**

Während der Hämodialyse kommt es zur Ausschüttung der verschiedensten Interleukine (z.B. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Die „Interleukinhypothese“, formuliert von Dinarello, Shaldon und Henderson et al [55], [57], [58], [59], [100], [225]], liefert einen Mechanismus, welcher einige der akuten und chronischen Komplikationen erklärt, die bei Hämodialysepatienten beobachtet werden. Diese Hypothese wurde im Laufe der letzten Jahre von einer zunehmenden Zahl von Studien gestützt. Die zentrale Idee ist, daß die Antwort auf die Hämodialyse die Produktion von Interleukin-1 (IL-1), Tumor Nekrose Faktor (TNF) u.a. Zytokinen durch Monozyten im Blutstrom beinhaltet. Dies soll akute und chronische metabolische, immunologische und inflammatorische Folgen haben. Es wird vermutet, daß die Interleukinproduktion von Monozyten durch mehrere voneinander unabhängige Wege stimuliert werden kann:

1. Durch C5a, C3a und andere Komplementfaktoren, die aus der Aktivierung des Komplementsystems an den Oberflächen des extrakorporalen Kreislaufs resultieren [59], [85], [91], [92], [194].
2. Durch Endotoxine, von Bakterien und anderen Mikroorganismen abstammende Lipopolysaccharide (LPS), die durch die Dialysemembran aus dem Dialysat in das Blutkompartiment gelangen. Auch schon kleine, nur 2000 Dalton große Fragmente von LPS reichen aus, um die Produktion von IL-1 und TNF zu stimulieren [164]. Diese Stoffe werden auch cytokine-inducing substances (CIS) genannt [59], [163].
3. Durch eine aus der Zusammensetzung des Dialysates resultierenden unphysiologischen Umgebung, in der sich die Monozyten befinden. Vor allem Acetat wird angeschuldigt, Monozyten zur Interleukin-1 Produktion zu stimulieren [162].
4. Durch die direkte Interaktion von Polymeren des Dialysators und Monocyten [52].
5. Durch den mechanischen Streß dem Blutzellen, insbesondere Monozyten ausgesetzt sind, wenn sie in einen extrakorporalen Hämodialysekreislauf gepumpt werden [59].

Man nimmt an, daß besonders die Monozyten, die engen Kontakt zur Dialysemembran haben, zur Interleukin 1 Produktion stimuliert werden, weil sie den höchsten Konzentrationen von stimulierenden Substanzen (C5a, durch Komplementaktivierung an der Membranoberfläche entstanden, sowie Endotoxinfragmente oder Bestandteile des Dialysates wie Acetat) ausgesetzt sind [37]. Es konnte gezeigt werden, daß die Konzentrationen von C5a in unmittelbarer Nähe der Dialysemembran (regenerierte Zellulose) zwei- bis zehnfach, die von Endotoxinfragmenten mehr als hundertfach höher ist als der Schwellwert zur IL-1-Produktion von Monozyten [37]. Da beide Agenzien unabhängig voneinander in der Lage sind Monozyten zur Interleukin-1-Produktion zu stimulieren, macht es Sinn, nicht nur die Komplementaktivierung an künstlichen Oberflächen durch biokompatiblere Materialien zu verbessern, sondern ebenfalls die Endotoxine aus dem Dialysat zu entfernen, wenn man akute und chronische Komplikationen der Dialysebehandlung reduzieren möchte. Der Einfluß der Dialysatzusammensetzung auf die IL-1-Produktion als dritter Mechanismus ist noch ein wenig erforschtes Gebiet [37]. Der Plasmaspiegel von IL-1 wird allerdings auch dadurch beeinflusst, daß verschiedene Membranen in unterschiedlichem Ausmaß IL-1 adsorbieren und permeieren lassen. Cuprophan hat eine relativ niedrige Bindungskapazität für IL-1 [162]. Auch für TNF wurde nachgewiesen, daß er bei Hämodialysen mit High Flux Membranen in das Dialysat verloren gehen kann und somit nicht biologisch wirksam wird [200].

#### *2.2.4.1 Plasmaspiegel von Interleukinen bei Hämodialysepatienten:*

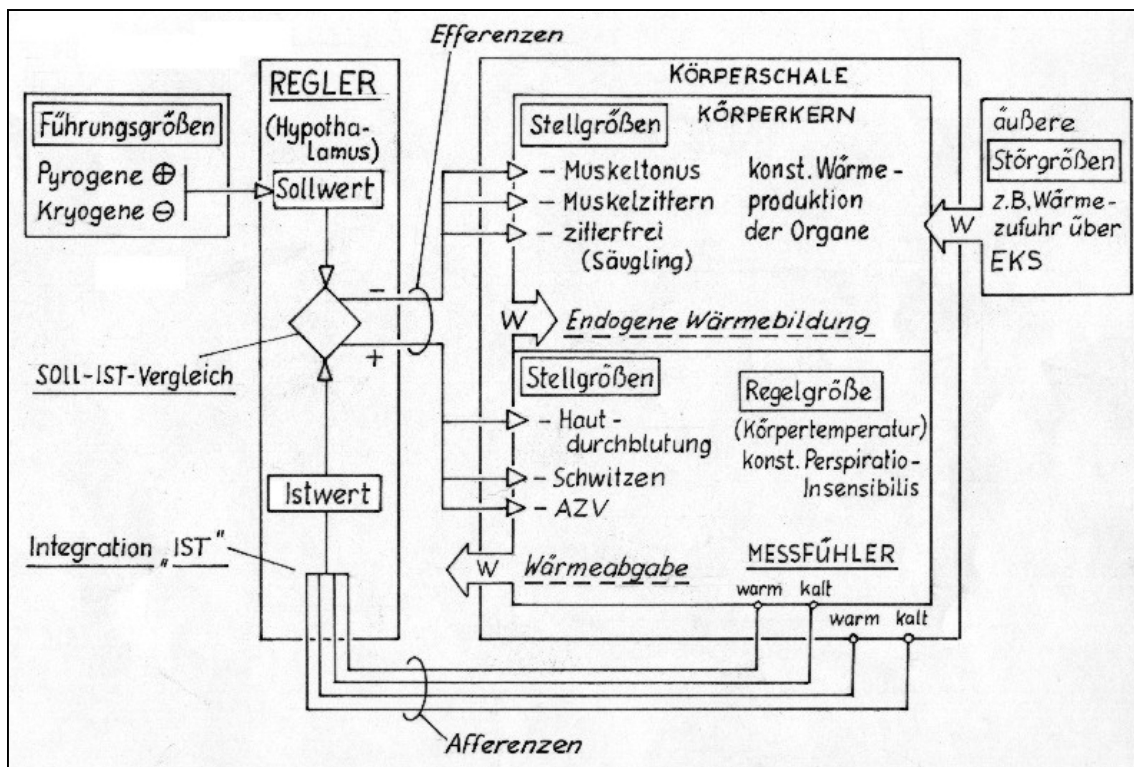
Die Konzentrationen von zirkulierendem IL-1 und TNF sind bei Hämodialysepatienten häufig schon vor der Dialyseprozedur erhöht. Ein weiterer Anstieg ist am Ende der Behandlung zu verzeichnen [17], [52], [101], [161], [166]. IL-1 ist präsent in mononucleären Zellen von Hämodialysepatienten. Dies ist ein scharfer Kontrast zu gesunden Menschen [59]. Auch Interleukin-6 ist bei Hämodialysepatienten im Plasma erhöht [203]. Dies demonstriert, daß sich die Monozyten von Hämodialysepatienten in einem aktivierten Zustand befinden [59].

Aus den beschriebenen Mechanismen ist es deutlich, daß die Aktivität des Interleukinsystems einen wertvollen Parameter zur Beurteilung der Biokompatibilität darstellt.

**2.3 Körpertemperatur und Energieumsatz des Hämodialysepatienten als neue, potentielle Parameter zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien:**

**2.3.1 Die Thermoregulation des Menschen, ein Regelkreis [114], [234]:**

Beim Menschen, als homoiothermes Lebewesen, ist die Körperkerntemperatur eine relativ konstant *geregelt* Größe. Das Modell eines Regelkreises für die Körperkerntemperatur ist in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Regelkreis der Thermoregulation des Menschen (modifiziert nach Simon [234])

Eine konstante Körperkerntemperatur setzt die Gleichheit von Wärmeproduktion und Wärmeabgabe voraus. Ändert sich durch innere oder äußere Störungen eine der beiden Größen, so wird die andere so verändert, daß sich ein neues Gleichgewicht einstellt. Der *Regler* ist im Hypothalamus

lokalisiert. Er stellt das Zentrum der Temperaturregulation dar. Afferenzen von Warm- und Kaltrezeptoren (*Meßfühler*) aus Körperschale und Körperkern sowie zentrale Rezeptoren liefern Informationen über die Körpertemperatur. Der daraus errechnete *Istwert* wird mit dem *Sollwert*, dessen neurophysiologisches Korrelat bis heute unbekannt ist, verglichen. Falls sie sich unterscheiden (*Regelabweichung*), werden über Efferenzen die *Stellglieder* dazu veranlaßt, den *Istwert* wieder dem *Sollwert* anzugleichen.

#### 2.3.1.1 *Stellglieder zur Steigerung der Wärmeabgabe:*

1. Grad der Durchblutung der Körperschale (Haut und Extremitäten): Mit dem Blut wird Wärme zur Haut transportiert (innere Wärmeübertragung) und von dort durch Leitung, Konvektion, Strahlung und Verdunstung an die Umgebung abgegeben (äußere Wärmeabgabe). Die Variabilität der Hautdurchblutung ist immens. Normalerweise beträgt sie einige hundert ml/min in einer thermoneutralen Umgebung, kann auf fast null ml/min abfallen und unter maximaler Hitzebelastung bis auf ca. 8 Liter/min ansteigen [47], [212]. Bei vermehrter Durchblutung der Haut wird das Blut außerdem über das oberflächliche Venengeflecht abgeleitet. Die oberflächlichen Venen haben aber im Gegensatz zu den tiefen Venen nicht so eine dichte räumliche Beziehung zu den Arterien, so daß als Folge daraus die Effektivität des sog. Gegenstrom Wärmeaustausches sinkt. Wenn die betreffende Person sich in einer kalten Umgebung befindet dient der Gegenstrom Wärmeaustausch dazu, daß das arterielle Blut seine Wärme schon größtenteils an die tiefen Venen abgegeben hat bevor es die Haut erreicht.
2. Schwitzen: Die Schweißsekretion kann die evaporative Wärmeabgabe deutlich steigern.
3. Steigerung der Perspiratio insensibilis über eine Erhöhung des Atem-Zeit-Volumens (AZV): Wasser diffundiert in Form von Wasserdampf durch die äußeren Schichten der Epidermis der Haut hindurch (extraglanduläre Wasserabgabe) und wird von Schleimhäuten der Atemwege an die Atemluft abgegeben. Daraus resultiert eine beträchtliche evaporative Wärmeabgabe, die mit Erhöhung des AZVs

ansteigt. Bei Fieber und Hyperthermie ist das AZV und damit die evaporative Wärmeabgabe in der Regel erhöht.

4. Verhalten: Kommt die körpereigene Thermoregulation an ihre Grenzen, so spielt zunehmend das Verhalten eine Rolle. Durch die Haltung einer Person wird die für die äußere Wärmeabgabe zur Verfügung stehende Oberfläche bestimmt. Durch die Kauerstellung wird die Oberfläche minimiert. Weitere Möglichkeiten die Wärmeabgabe durch das Verhalten zu beeinflussen sind das Aufsuchen einer kühleren oder wärmeren Umgebung und die Wahl der Bekleidung.

#### *2.3.1.2 Stellglieder zur Erhöhung der endogenen Wärmeproduktion:*

Die endogene Wärmeproduktion hängt vom Energieumsatz ab. In Ruhe sind an der Wärmebildung zu ca. 56% die Brust- und Baueingeweide beteiligt, zu ca. 16% das Gehirn, und zu ca. 10% die Knochen. Die Haut und die Muskeln tragen in Ruhe zu ca. 18% zur Wärmebildung bei [233]. Der Energieumsatz kann als Stellglied der Thermoregulation durch folgende Mechanismen gesteigert werden werden:

1. Unwillkürliche Erhöhung des Muskeltonus und Muskelzittern:  
Zunächst wird der Muskeltonus gesteigert. Reicht das nicht aus, entstehen rhythmische Muskelkontraktionen, die als Kältezittern bezeichnet werden [234]. Durch Muskelzittern kann die aus dem Stoffwechsel der Organe resultierende Ruhewärmeproduktion auf das Vierfache gesteigert werden [114].
2. Verhalten: z.B. Bewegung und körperliche Arbeit.
3. Zitterfreie Wärmebildung: Sie ist nur beim Säugling durch braunes Fettgewebe möglich.

### **2.3.2 Definition von Normothermie, Hypothermie, Hyperthermie und Fieber:**

Nach einer Klassifikation von Snell und Atkins [239] unterscheidet man 4 Kategorien der Körpertemperatur:

1. *Normothermie* bedeutet, daß der Sollwert und die aktuelle Körperkerntemperatur übereinstimmen. Dieser Zustand existiert die meiste Zeit und schließt zirkadiane Schwankungen ein.
2. *Hypothermie* beschreibt einen Zustand in dem der Sollwert normal oder nicht normal sein kann, die aktuelle Körpertemperatur aber darunter liegt. Hypothermie kann als eine Antwort auf Drogen, Krankheit oder Kälteexposition auftreten.
3. *Hyperthermie* ist ein Phänomen, das einen normalen oder anormalen Sollwert mit einem höheren aktuellen Istwert vereint. Hyperthermie kann als Antwort auf Drogen, Krankheit oder Wärmeexposition auftreten.
4. *Fieber* bedeutet, daß der Sollwert erhöht ist, während die aktuelle Körperkerntemperatur auf das gleiche Niveau erhöht sein kann oder nicht. Entsprechend ist während der Anstiegsphase des Fiebers (Stadium incrementi), wenn die Körpertemperatur unter dem Sollwert liegt, die fiebernde Person hypothermisch. Als Ergebnis treten eine Vielzahl von wärmeconservierenden und wärmeproduzierenden physiologischen Reflexen und Verhaltensänderungen ein, die die schnelle Änderung der Körperkerntemperatur an den erhöhten Sollwert gewährleisten. Ist der erhöhte Sollwert erreicht, „friert“ der Fiebernde nicht mehr und ist nun normothermisch (allerdings bei einem erhöhten Sollwert). Wenn das Fieber abklingt (Stadium decrementi, Deferveszenz) fühlt der Fiebernde sich warm und der Sollwert ist nun niedriger als die aktuelle Körperkerntemperatur. Die nun hyperthermische Person benutzt jetzt eine Vielzahl von physiologischen Reflexen und Verhaltensänderungen um die Körperkerntemperatur zu verringern [131].



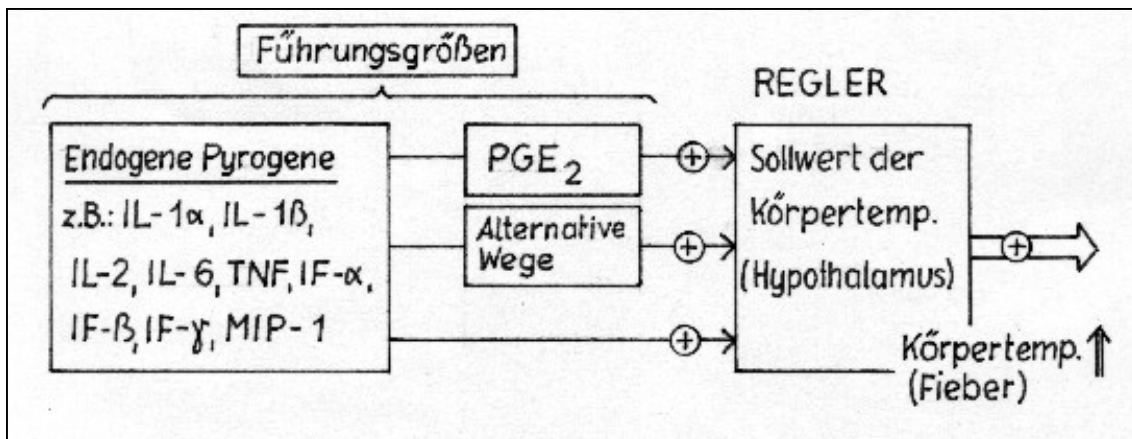
### 2.3.3 Die Fieberpathogenese:

#### 2.3.3.1 Pyrogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation:

Fieber entsteht als Folge einer Sollwerterhöhung unter der Einwirkung von Pyrogenen. Es gibt eine Vielzahl von als **exogene Pyrogene** bezeichneten Stoffen, die Fieber erzeugen, wenn sie in den Körper gelangen, z.B. Lipopolisaccharide (LPS) als Bestandteile von Bakterienmembranen (Endotoxine) [78]. Sie stimulieren Monozyten u.a. Zellen zur Produktion von hitzelabilen Peptiden, die als **endogene Pyrogene** bezeichnet werden. Sie sind teilweise identisch mit einigen Mediatoren des Immunsystems wie Interleukin- $1\alpha$ , Interleukin- $1\beta$ , Interleukin-2, Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor, Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\beta$ , Interferon- $\gamma$  und das Macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) [11], [54], [131], [133].

Unter dem Einfluß von endogenen Pyrogenen wird durch die Phospholipase  $A_2$  aus den Phospholipiden von Zellmembranen vermehrt Arachidonsäure freigesetzt, aus der durch die Zykllooxygenase Prostaglandine gebildet werden [98], [131], [179], [234]. Vor allem Prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) scheint ein wichtiger zentral wirkender Fiebermediator zu sein.  $PGE_2$  wirkt bei intrahypothalamischer Injektion in kleinsten Dosen fiebererzeugend, indem es an thermosensitiven und/oder integrativen Zentren angreift und damit die entsprechende Sollwertverstellung auslöst. Ob es dorthin aus der Blutbahn gelangt oder im ZNS selber synthetisiert wird ist noch unklar. Die endogenen Pyrogene können die Blut-Hirnschranke normalerweise nicht passieren. Das sog. **Organum vasculosum laminae terminalis** als zirkumventrikuläres Organ (Hypothalamus), scheint diese Schranke nicht zu besitzen [244]. Gliazellen dieses Organs aktivieren die  $PGE_2$ -Bildung, wenn sie durch endogene Pyrogene stimuliert werden, ein entscheidender Schritt in der Kaskade der Fieberentstehung [11], [131], [234]. Angemerkt sei, daß die gebräuchlichen Antipyretika die Zykllooxygenaseaktivität und damit die Prostaglandinbildung hemmen [56]. Wahrscheinlich wirken die endogenen Pyrogene einerseits relativ rasch direkt auf den Sollwert der Temperaturregulation, andererseits mit einer

kurzen Latenz über  $\text{PGE}_2$ . Damit könnte man den häufig biphasischen Verlauf des Fieberanstiegs erklären [11].



**Abbildung 2:** Endogene Pyrogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation des Menschen

#### 2.3.3.1.1 Interleukin-1 als endogenes Pyrogen:

Interleukin-1 wird von vielen Zelltypen produziert, darunter Monozyten und Makrophagen, T- und B-Lymphozyten, Keratinozyten, Endothelzellen, Astrozyten u.a. [58]. Interleukin-1 existiert in zwei Formen, die ca. 26% Homologie aufweisen: IL-1 $\alpha$  (24,5 kDa) und IL-1 $\beta$  (17,3 kDa). Beide sind in der Lage, Fieber zu erzeugen, das kleinere Peptid IL-1 $\beta$  wirkt ungefähr 100mal stärker [11], [57] und wird bevorzugt sezerniert [33], [195].

Injektionen von 1ng IL-1 pro kg Körpergewicht erzeugen beim Menschen Fieber, höhere Dosen Hypotonie [59], [238], [249]. Eine Vielzahl von Untersuchungen unterstützen die Hypothese, daß IL-1 dabei den Sollwert des hypothalamischen Thermostates heraufsetzt [46], [107], [229]. Generell korreliert die Interleukin-1-Aktivität im Plasma aber nur wenig mit der Körpertemperatur [67], [161], [178]. Das Maximum der Interleukin-1 Konzentration im Plasma wird wahrscheinlich lange nach Fieberbeginn erreicht. Man schließt daraus, daß IL-1 nicht der Alleinvertreter zirkulierender endogener Pyrogene ist [131]. Zellen im ZNS sind anscheinend ebenfalls fähig, IL-1 zu produzieren [74], [89], [189]. Es ist möglich, daß unter den meisten

Umständen zirkulierendes IL-1 (oder ein anderes endogenes Pyrogen) nicht die wichtigste Variable der Fieberentstehung ist, sondern dafür im ZNS gebildetes IL-1 essentiell ist [131].

#### 2.3.3.1.2 Interleukin-2 als endogenes Pyrogen:

Interleukin-2 ist ebenfalls dafür bekannt beim Menschen Fieber zu erzeugen [11], [131], [178]. Die Halbwertszeit von IL-2 in der peripheren Zirkulation ist sehr kurz und macht es unwahrscheinlich, daß dieses endogene Pyrogen bis in das ZNS gelangt. Möglicherweise wirkt es über die Stimulation der Produktion oder der Freisetzung anderer endogener Pyrogene oder Prostaglandine [11].

#### 2.3.3.1.3 Interleukin-6 als endogenes Pyrogen:

Interleukin-6 (~26 kDa) Injektionen verursachen Fieber [59], [97], [131], [148], [150]. Bei febrilen Patienten mit chemotherapieinduzierter Neutropenie korreliert zirkulierendes IL-6 positiv (Korrelationskoeffizient = 0,7) mit der Körpertemperatur [67]. Inwieweit die Neutrozytopenie und Monozytopenie mit der damit verbundenen Depletion wesentlicher Zytokin-produzierender- und Target-Zellen für dieses Zytokin-Sekretionsmuster eine Rolle spielen, muß allerdings noch weiter untersucht werden [67]. Die Körpertemperatur von Patienten mit schweren Verbrennungen korreliert ebenfalls positiv mit deren IL-6 Plasmakonzentrationen [190]. Allerdings betrug in der Studie von Nijsten et al. der Korrelationsquotient nur 0,61. Die Korrelationskoeffizienten legen nahe, daß auch wenn eine kausale Beziehung zwischen zirkulierendem IL-6 und Fieber besteht, der größere Anteil des Fiebers von anderen Faktoren verursacht ist. Der IL-6 Anstieg im Plasma bei Fieber ist zumindest teilweise durch IL-1 $\beta$  induziert [149]. Auch von IL-6 wurde nachgewiesen, daß es im ZNS produziert werden kann [75]. Daher ist es möglich, daß dieses IL-6 wichtiger für die Fieberentwicklung ist als zirkulierendes IL-6.

#### 2.3.3.1.4 Tumor-Nekrose-Faktor als endogenes Pyrogen:

TNF produziert als Makrophagenprodukt mit einem Molekulargewicht von 17 kDa ein für endogene Pyrogene klassisches Fieber beim Menschen [11], [43], [126], [131], [178], [240], [242]. TNF kann dabei selbst Fieber erzeugen und/oder IL-1 induzieren [11]. Fieberhöhe und Konzentration von zirkulierendem TNF korrelieren nur wenig [131].

#### 2.3.3.1.5 Interferone als endogene Pyrogene:

Die Interferone IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  und IFN- $\gamma$  können Fieber erzeugen [53], [73], [131], [182], [223]. Ihre pyrogene Wirkung ist etwas schwächer als die von IL-1 oder TNF [11]. Es wird vermutet, daß auch Interferon über die Induktion von PGE<sub>2</sub> im Hypothalamus Fieber erzeugt [53]. Es wurde eine Korrelation von 0,83 zwischen Fieber und der Serumkonzentrationen von IFN- $\alpha$  bei Patienten mit systemischen Lupus erythematodes gefunden [117]

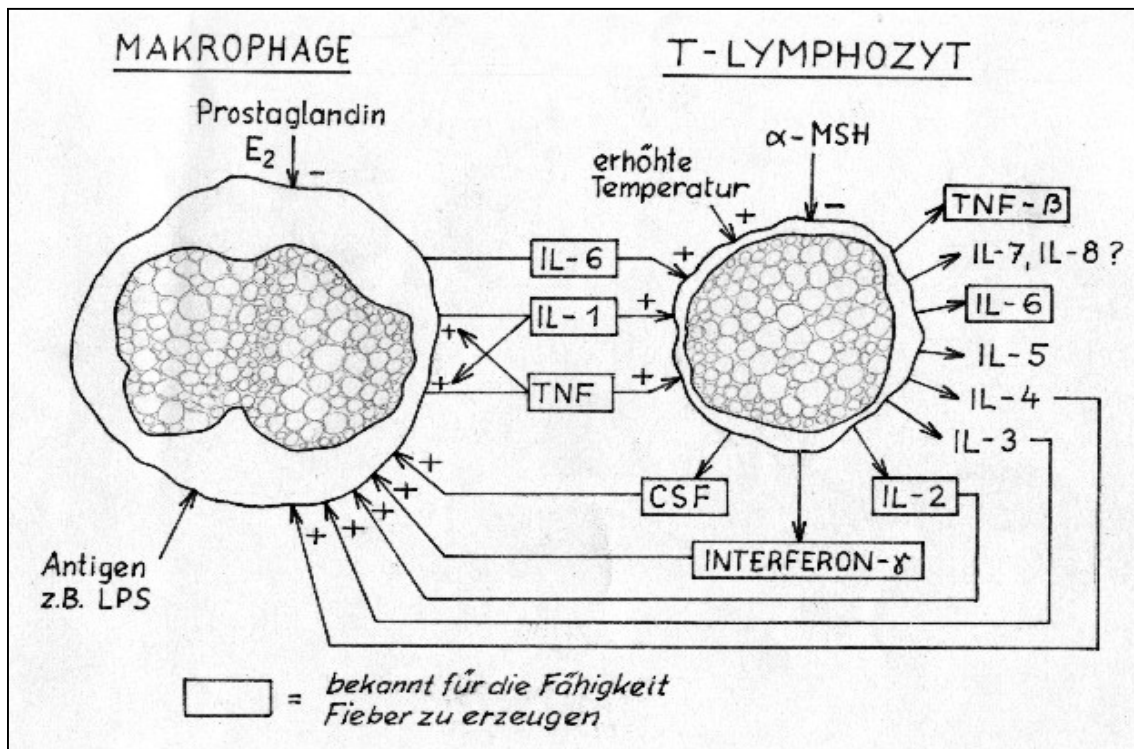
#### 2.3.3.1.6 MIP-1 als endogenes Pyrogen:

MIP-1 wird als Antwort auf einen LPS-Stimulus sezerniert und kann Fieber erzeugen. Das MIP-1-induzierte Fieber, ist nicht durch Zyklooxygenasehemmer zu blocken. Es muß daher auf einem von Prostaglandinen unabhängigen Weg entstehen [11].

#### 2.3.3.1.7 Synergismus der endogenen Pyrogene:

Bei der Fieberentstehung spielen wahrscheinlich viele zirkulierende endogene Pyrogene eine Rolle. Folglich schließt das Scheitern, einen Anstieg eines einzelnen endogenen Pyrogens zu entdecken nicht aus, daß dieser Faktor eine synergistische Rolle in der Fieberentstehung spielen kann [131]. Ein Stimulus der die Freisetzung von Zytokinen verursacht triggert eine Kaskade von Antworten, die positive und negative Rückkopplungsschleifen haben können. Dies erschwert die Bestimmung der präzisen Rolle eines spezifischen Zytokins bei der Fieberentstehung [131].

2.3.3.1.8 Effekte eines Antigens z.B. LPS auf die Freisetzung von Zytokinen, die an der Fieberentstehung beteiligt sind.



**Abbildung 3:** Effekte eines Antigens (z.B. LPS) auf die Freisetzung von Zytokinen, die an der Fieberentstehung beteiligt sind (modifiziert nach Kluger 1991 [131]).

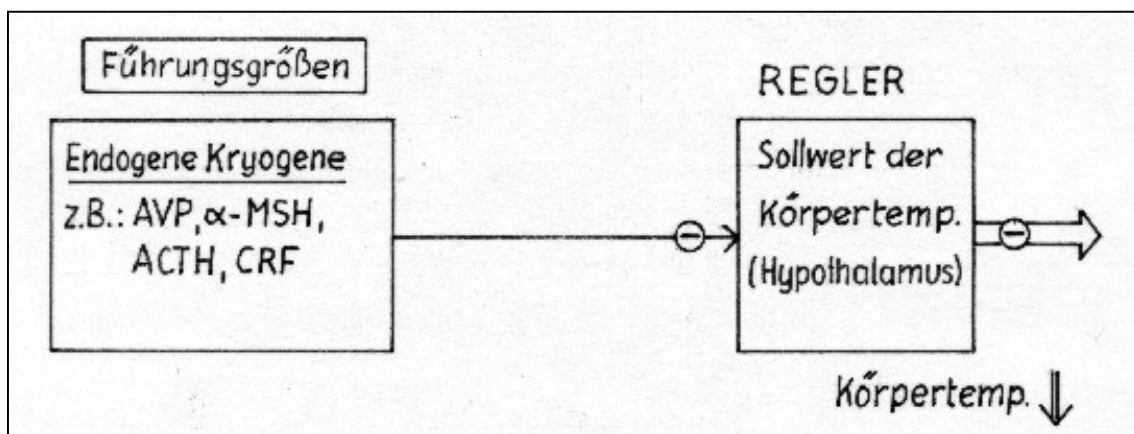
Aktivierte Makrophagen setzen IL-1 u TNF frei. Man konnte zeigen, daß IL-1 und TNF einerseits gegenseitig ihre eigene Sekretion stimulieren können, andererseits die Freisetzung einer Vielzahl anderer Zytokine aus T-Lymphozyten (und andere Zellen) stimulieren [129], [148]. Viele von diesen Zytokinen induzieren eine weitere Sekretion von IL-1 und TNF (positiver Feedback). Prostaglandin E<sub>2</sub>, das von vielen Zellen als Antwort auf IL-1 freigesetzt wird, ist ein negatives Feedbacksignal, das die weitere IL-1- und TNF-Sekretion vermindert [221].  $\alpha$ -MSH, ein potentes Antipyretikum kann die Aktivierung von Lymphozyten supprimieren. Bemerkenswert ist, daß eine Erhöhung der Körpertemperatur, die aus der Freisetzung von Zytokinen resultiert, als ein positives Feedbacksignal auf Lymphozyten wirkt. CSF (colony stimulating factor) ist ebenfalls bei der Entstehung von Fieber beteiligt [199].

### 2.3.4 Endogene Fieberunterdrückung (Antipyrese):

Bei Neugeborenen ist bekannt, daß sie bei Infektionskrankheiten häufig keine Fieberreaktion zeigen [26], [234]. Erst durch extrem hohe Dosen von Endotoxin oder endogenen Pyrogenen wird bei ihnen Fieber erzeugt [234], [244]. Dies und weitere Erkenntnisse aus Tierversuchen [131], [234], [260] weisen darauf hin, daß es vermutlich ein endogenes System zur Fieberunterdrückung gibt.

#### 2.3.4.1 Kryogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation:

Der Sollwert der Körpertemperatur kann durch sog. **endogene Kryogene** als Führungsgrößen erniedrigt werden. Potentielle endogene Kryogene sind Arginin Vasopressin (**AVP** = ADH = Adiuretin),  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes-Hormon ( **$\alpha$ -MSH**), **ACTH** (adrenocorticotropes Hormon), und Corticotropin-Releasing-Faktor **CRF** [11], [131], [234], [260], [261].



**Abbildung 4:** Endogene Kryogene als Führungsgrößen im Regelkreis der Thermoregulation des Menschen

#### 2.3.4.1.1 AVP als endogenes Kryogen:

Die Plasma-AVP-Konzentration korreliert mit der Suppression von Fieber [131], [185], [186]. AVP ist in der Lage, eine Antipyrese auf einen LPS-Stimulus zu bewirken [38], [121], [131]. Bei febrilen Ratten bewirken intracerebroventrikuläre Injektionen von AVP bei einer Umgebungstemperatur von 25°C einen deutlichen Körpertemperaturabfall, der über eine periphere Vasodilatation bei konstanter endogener Wärmeproduktion erreicht wird. Bei einer Umgebungstemperatur von 4°C verringert sich die metabolische

Wärmeproduktion deutlich und die Hauttemperatur fällt [131], [258]. Bei warmer Umgebung (32°C) bleiben beide Größen unverändert. Diese Ergebnisse legen nahe, daß AVP, durch herabsetzen des erhöhten thermoregulatorischen Sollwertes, eine Antipyrese bewirkt. Identifiziert sind zwei Vasopressinrezeptoren  $V_1$  (Vasopressor) und  $V_2$  (antidiuretisch). Die AVP-induzierte Antipyrese wird wahrscheinlich via  $V_1$ -Rezeptoren vermittelt [39], [122], [131], [185], [186]. Weitere Studien die AVP eine antipyretische Wirkung zuschreiben sind [131], [122], [123], [172], [202], [213].

#### 2.3.4.1.2 MSH als endogenes Kryogen:

$\alpha$ -MSH hat antipyretische Eigenschaften [11], [82], [83], [131], [184], [206], [230], [231].

#### 2.3.4.1.3 ACTH als endogenes Kryogen:

Auch von ACTH, einem aus 13 Aminosäuren bestehenden Peptid, wurden antipyretische Eigenschaften beschrieben [82], [118], [131]. Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz (M. Addison) neigen zur Hypothermie [262]. Dies könnte u.a. durch die kompensatorisch erhöhten Serumkonzentrationen von ACTH und MSH erklärt werden.

### 2.3.5 **Die Körpertemperatur von urämischen Patienten:**

Urämische Patienten haben im Vergleich zu gesunden Kontrollen in der Regel niedrigere Körpertemperaturen [10], [130], [131], [159], [220], [246], [116] und einen normalen oder niedrigeren endogenen Energieumsatz [219]. Man nimmt an, daß durch bei Niereninsuffizienz retinierte Kryogene der Sollwert der Körpertemperatur auf ein niedrigeres Niveau geführt wird [131]. Schon seit 1900 weiß man, daß Urin einen Faktor enthält, der die Körpertemperatur zu senken vermag. [112]. Aus Tierversuchen ist bekannt, daß in humanem Urin intakte Kryogene enthalten sind, die beim Hasen zu einem geregelten Körpertemperaturabfall führen, d.h. den Sollwert der Körpertemperatur erniedrigen [130]. Okklusion beider Ureteren, führt beim Hasen zu einem Körpertemperaturabfall [131]. Man hat eine ~39kDa große hitzelabile Substanz aus humanem Urin isoliert, die einem endogenen Kryogen entspricht [40]. Alpha-Melanozyten-stimulierendes-Hormon ( $\alpha$ -MSH), ein weiteres endogenes

Kryogen ist im Plasma von urämischen Hämodialysepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht [81], [94]. Auch die Plasmakonzentration von ACTH wurde bei Urämikern als signifikant erhöht [62], oder hochnormal [81], [253] beschrieben.

### **2.3.6 Die Körperkerntemperatur im Verlauf der extrakorporalen Hämodialyse:**

Während einer Hämodialysebehandlung steigt die Körperkerntemperatur des Patienten an [47], [131], [139], [140], [141], [142], [145], [146], [159], [167], [168], [169], [170], [205], [209]. Durch die Hämodialyse muß dem Patienten also entweder exogene Wärme zugeführt werden, seine endogene Wärmeabgabe sinken, oder seine endogene Wärmebildung zunehmen. Selbstverständlich sind auch Kombinationen dieser drei Ursachen denkbar.

#### *2.3.6.1 Ist eine exogene Zufuhr von Wärme während der Hämodialyse Ursache eines Körpertemperaturanstiegs ?*

Es gibt zwei Möglichkeiten, dem Patienten bei der Hämodialysebehandlung Wärmeenergie zuzuführen. Erstens, durch eine Erhöhung der Umgebungstemperatur, welche aber im allgemeinen als relativ konstant angesehen werden kann. Die zweite Möglichkeit ist eine positive thermische Energiebilanz im extrakorporalen Kreislauf. Ein Wärmetransfer vom Dialysat in das Blut des Hämodialysepatienten wurde als Ursache einer konsekutiven Aufwärmung des Hämodialysepatienten vermutet [169]. Generell ist es unbestritten, daß ein Transfer thermaler Energie vom extrakorporalen Kreislauf zum Patienten sich in seiner Körpertemperatur widerspiegelt [204]. Doch auch wenn man dem Körper während einer Hämodialyse in moderatem Umfang Wärmeenergie über den extrakorporalen Kreislauf entzieht, kann man einen Anstieg der Körperkerntemperatur beobachten. [86], [139], [141], [142], [145], [159]. Diese Beobachtung schließt einen Wärmetransfer vom Dialysat in das Blut als alleinige Ursache für den Körpertemperaturanstieg aus und legt nahe, daß andere Faktoren an diesem Phänomen beteiligt sein müssen.



### 2.3.6.2 *Ist eine verminderte endogene Wärmeabgabe des Patienten die Ursache eines Anstiegs der Körpertemperatur während der Hämodialyse ?*

Die Wärmeabgabe kann theoretisch durch eine Verminderung des AZV mit konsekutiv niedrigerer Perspiratio insensibilis gesenkt werden. In der Tat ist eine alveoläre Hypoventilation ein gut bekanntes Phänomen, das einen großen Beitrag zu einer arteriellen Hypoxie leisten soll, die während der Hämodialyse häufig beobachtet wird [18], [28], [210]. Dabei wird deutlich, daß die primäre Aufgabe der Atmung diesem Effektor der Thermoregulation sehr enge Grenzen setzt, so daß dieser Mechanismus sicher nicht ausreicht um die beobachtete Erwärmung von Hämodialysepatienten zu erklären. Die effektivste Möglichkeit des Körpers in thermoneutraler Umgebung die Wärmeabgabe zu Vermindern ist die periphere Vasokonstriktion. Kommt es im Auftrag der Blutdruckregulation zu einer peripheren Vasokonstriktion, führt dies auf Kosten der Thermoregulation zu einem Anstieg der Körpertemperatur [188]. Durch die kombinierte Ultrafiltration kommt es während der extrakorporalen Hämodialyse regelmäßig zu einer Reduktion des Intravasalvolumens [3], [88], [152], [156], [215], [252], [264]. Eine durch Baroreflexe verursachte periphere Vasokonstriktion soll nun dazu führen, daß die Wärmeabgabe über die Haut vermindert ist und eine Hyperthermie des Körpers entsteht, auch wenn die Wärmeproduktion des Körpers dabei als konstant angenommen wird [86], [47].

Gotch quantifizierte diese Zusammenhänge durch eine mathematische Analyse. Sie zeigt, wenn über das extrakorporale System weder Wärme entzogen noch zugeführt wird, also die thermale Energiebilanz im extrakorporalen System gleich Null ist, die Wärmeabgabe der Körperoberfläche um 25% sinkt und als Resultat die Körperkerntemperatur steigt. Weiterhin müssen nach seiner Analyse 45 Prozent der Wärme, die der Körper pro Zeit produziert, über das extrakorporale System entzogen werden, um die Körpertemperatur zu stabilisieren. Die endogene Wärmeproduktion des Körpers wurde dabei auf 4,2 kJ /h/kg geschätzt [86].

### 2.3.6.3 *Ist eine Erhöhung der endogenen Wärmeproduktion Ursache eines Körpertemperaturanstiegs während der Hämodialyse ?*

Der Energieumsatz kann durch den Muskeltonus als Stellglied der Thermoregulation gesteigert werden, um die Körpertemperatur zu erhöhen. Umgekehrt beschleunigt eine Erhöhung der Körpertemperatur die biochemischen Prozesse des Stoffwechsels und erhöht damit den Energieumsatz (RGT-Regel, Van't Hoff Regel) [234]. Pro 1°C Körpertemperaturerhöhung erhöht sich der Ruheenergieumsatzes um ca. 10 bis 13% [64], [131], [219].

Während einer Hämodialyse steigt der endogene Energieumsatz des Patienten an [145], [146].

Für die Ursache dieses Energieumsatzanstiegs gibt es wiederum mehrere Hypothesen.

2.3.6.3.1 Die Clearance von endogenen Kryogenen durch die Hämodialyse: Wie bereits erwähnt haben urämische Patienten meist eine erniedrigte Körperkerntemperatur, was auf die Retention von normalerweise im Urin vorhandenen Kryogenen zurückgeführt wird. Diese sollen den Sollwert der Körpertemperatur beim Urämiker senken und könnten während der Hämodialyse aus dem Blut entfernt, der Sollwert „normalisiert“ und konsekutiv die Körperkerntemperatur erhöht werden [131].

AVP wird durch die Hämodialyse aus dem Plasma entfernt [113]. Der Plasmaspiegel von AVP im Verlauf einer Hämodialysebehandlung hängt allerdings von der endogenen Bildung und Freisetzung dieses Hormons ab, die wiederum auch von der Blutdruckregulation abhängen. Die AVP-Plasmakonzentration während der Hämodialyse wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Manche Autoren fanden ansteigende Spiegel [77], [95], [96], [173], [174], [263] andere Untersucher beschrieben unveränderte [66], [93], [95], [96], [113] oder abfallende AVP-Spiegel [71], [77], [93], [95], [96], [113]. Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte aus den unterschiedlichen Studienzielen resultieren. Bei moderaten Ultrafiltrationsraten mit konsekutiv geringen Schwankungen des Plasmavolumen scheint im Gegensatz zu starken

Plasmavolumendepletionen die AVP-Konzentration im Plasma während der Hämodialyse eher abzunehmen. Wenn die Blutdruck- bzw. Osmoregulation im Verlauf der Hämodialyse nicht dazu veranlaßt wird die AVP-Freisetzung zu stimulieren, könnte der AVP-Plasmaspiegel aufgrund der Dialysierbarkeit dieses Hormons sinken.

Über das Verhalten des  $\alpha$ -MSH-Plasmaspiegels während der Hämodialyse liegen in der bisher zugänglichen Literatur keine Untersuchungen vor.

Die ACTH-Plasmakonzentrationen beschrieb man während der Hämodialyse als unverändert [4], abfallend [180] oder ansteigend [4], [151], so daß ein allgemein akzeptiertes Modell noch nicht besteht.

## 2.3.6.3.2 Die Interleukinhypothese [37], [55], [60], [100], [225]:

Die Induktion und Freisetzung von Monokinen (darunter IL-1 und TNF, bekannt als endogene Pyrogene) als Resultat von Interaktionen zwischen Blut und künstlichen Oberflächen (Kanüle, Schlauchsystem, Dialysemembran) oder kontaminiertem Dialysat könnte Fieber als Mechanismus der Akutphase erzeugen [47], [60], [159]. Vergleicht man den Verlauf der Körpertemperaturkurven im Verlauf der Hämodialyse in einer Studie von Kuhlmann et al [140] mit einer durch endogene Pyrogene oder Endotoxin (LPS) verursachten Fieberkurve [183], so ist die Ähnlichkeit beider, nicht von der Hand zu weisen (s. Abb. 5).

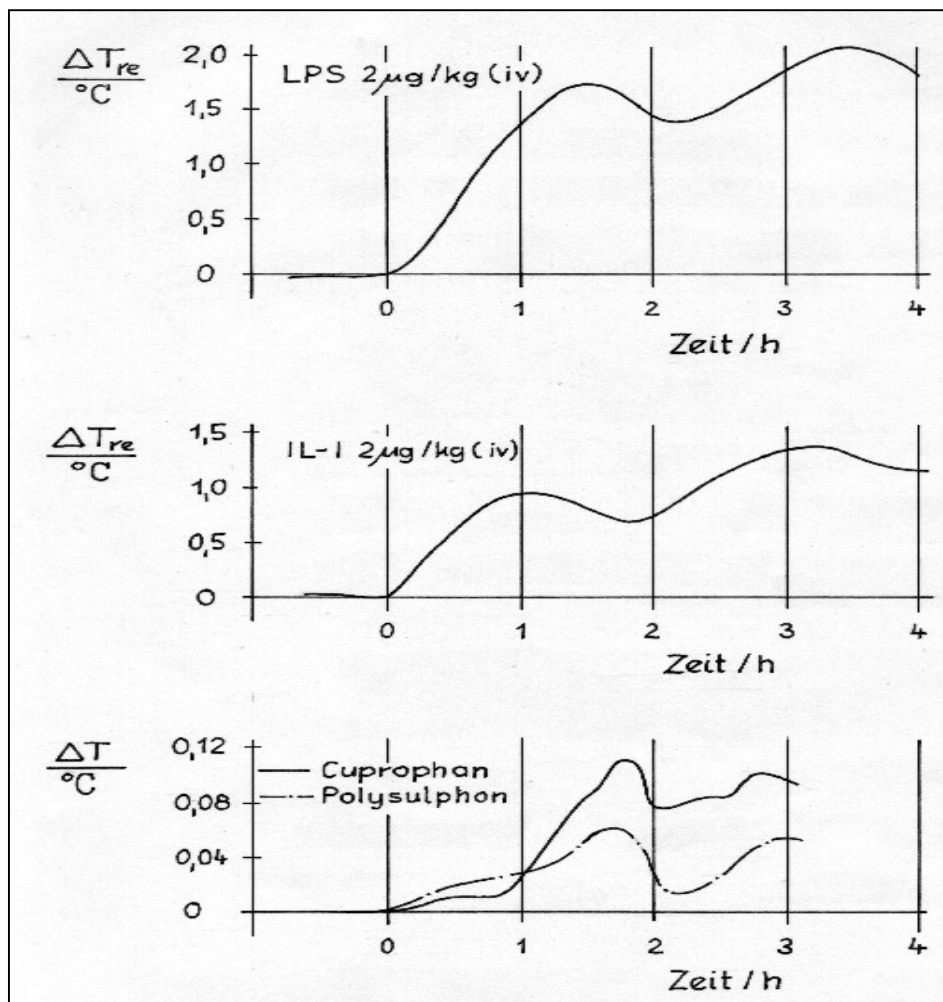


Abbildung 5

Die Körpertemperaturkurve dieser Hämodialysepatienten verlief biphasisch und jedes durch endogene Pyrogene verursachte Fieber ist biphasisch wenn die zirkulierenden endogenen Pyrogene eine gewisse Konzentration erreichen [12], [99], [131]. Der Vergleich suggeriert, daß es sich auch hier um ein durch endogene Pyrogene oder Endotoxin induziertes Fieber handelte. Leider wurde in dieser Studie die Plasmaaktivität von endogenen Pyrogenen und Endotoxin nicht gemessen. IL-1 korrelierte in anderen Studien während der Hämodialyse nicht mit der Körpertemperatur [161]. Dies läßt wiederum vermuten, daß entweder die biologische Aktivität als Fiebermediator von IL-1 nicht allein von der Plasmakonzentration dieses Peptids abhängt, oder andere endogene Pyrogene als IL-1 das Fieber erzeugen. Mit der Hämodialyse assoziiertes Fieber wird besonders häufig beobachtet, wenn das Dialysat stark kontaminiert ist [55], [72], [200]. Auch von Prostaglandin E2 wurde eine Erhöhung des Plasmaspiegels während der Hämodialyse beschrieben [47], [222]. Interessanterweise wird die erhöhte Körpertemperatur nach einer Hämodialysebehandlung nicht durch Zykllooxygenasehemmer beeinflusst [167].

#### 2.3.6.3.3 Dehydratation

Mit zunehmender Dehydratation des Körpers nimmt der Sollwert der Körpertemperatur zu [114]. Daher ist es denkbar, daß eine Wasserdepletion während der Hämodialyse zu einer Körpertemperaturerhöhung beiträgt.

#### 2.3.6.3.4 Eine Kombination aus der Clearance von endogenen Pyrogenen, der Bildung und Freisetzung von endogenen Pyrogenen und einer Dehydratation während der Hämodialyse:

Die drei zuvor genannten Punkte könnten miteinander verknüpft sein und gemeinsam zu einer Erhöhung der Körpertemperatur im Verlauf der Hämodialyse führen.

#### 2.3.6.4 *Ausmaß des Körpertemperaturanstiegs bei Verwendung unterschiedlicher Membranmaterialien:*

Bei Hämodialysen mit Cuprophanmembranen ist die Erhöhung der Körperkerntemperatur ausgeprägter als bei Hämodialysen mit Polysulfonmembranen [140]. Auch bei Verwendung anderer High Flux Membranen ist die Inzidenz und das Ausmaß von febrilen Reaktionen während der Hämodialyse gering [8]. Daraus entwickelte sich der Gedanke, daß die Erhöhung der Körpertemperatur des Patienten während der Hämodialyse und sein endogener Energieumsatz ein geeigneter Maßstab für die Belastung des Patienten durch das Nierenersatzverfahren bzw. für die Biokompatibilität der bei der Hämodialyse verwendeten Materialien darstellt.

## **2.4 Fragestellung:**

Diese Studie sollte die Einzelkomponenten des Dialysekreislaufs, die zur Biokompatibilität beitragen, und damit zur Störung der Homöostase des chronisch terminal niereninsuffizienten Patienten führen, mit Hilfe einer Auswahl der o.a. Parameter identifizieren und gewichten. Dazu wurde der extrakorporale Kreislauf einer üblichen Hämodialysebehandlung in seine Bestandteile zerlegt und diese hinsichtlich ihrer Biokompatibilität miteinander verglichen.

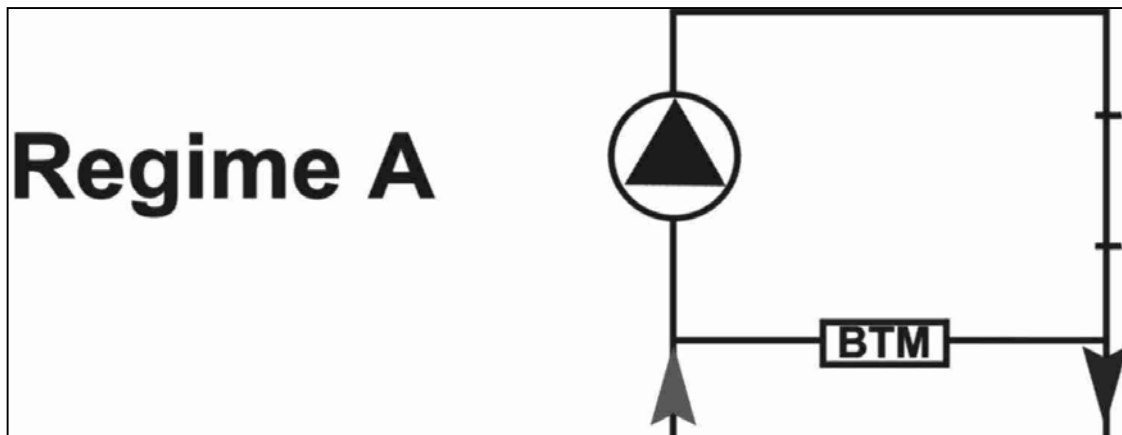
## **2.5 Ablauf der Untersuchung:**

Der extrakorporale Kreislauf, wie er bei einer konventionellen Hämodialysebehandlung gebräuchlich ist, wurde willkürlich in 3 Komponenten zerlegt und deren Auswirkungen auf die Körpertemperatur und den Energieumsatz des Patienten untersucht. Die bisherigen Standardparameter zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysemembranen (s.o.) wurden zusätzlich erhoben. Folgende 3 Komponenten wurden definiert:

1. Das Schlauchsystem,
2. die Dialysemembran und
3. der Dialysatfluß inklusive Ultrafiltration.

Als Dialysatoren wurden ausschließlich Hämophan-Membranen Typ GFS 20 plus der Firma Gambro (Hechingen) mit einer Oberfläche von 1,8 m<sup>2</sup> verwendet.

Jeder Patient durchlief in randomisierter Reihenfolge drei unterschiedliche Behandlungsmodalitäten, die im folgenden Regimes genannt werden (Abbildung 1-3). Jeweils die ersten zwei Stunden der Behandlung wurden der Untersuchung gewidmet, der Rest der Dialysezeit entsprach dem individuellen Dialysebedarf des Patienten.

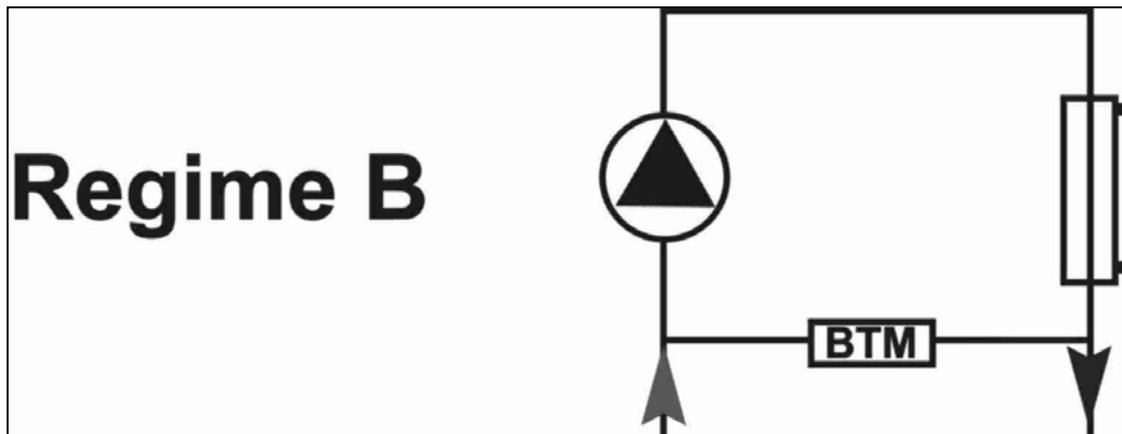


**Abbildung 6:** Schematische Darstellung des Regimes A

Dialyseregime A umfaßte eine zweistündige, extrakorporale Zirkulation mit einem Blutfluß von 200 ml/min ohne Dialysator und entsprechend ohne Dialysatfluß. Nach den zwei Stunden wurde nach Integration des Dialysators mit Dialysatfluß die übliche Dialyse durchgeführt.

**Zeichenerklärung:** ( = Pumpe, I = Schlauchadapter, = Dialysator, = von arterieller Fistel, = zur venösen Fistel, = Dialysatfluß)

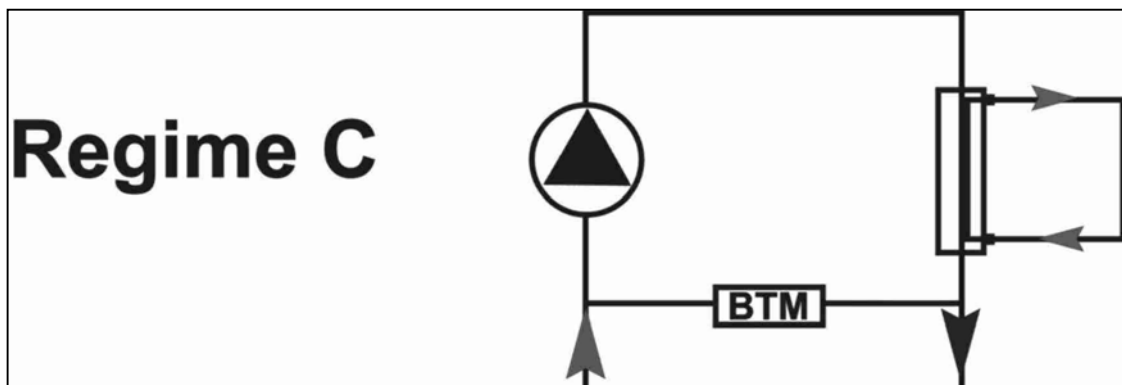




**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Regimes B

Dialyseregime B umfaßte zwei Stunden extrakorporale Zirkulation mit Dialysator ohne Dialysat. Der Blutfluß betrug ebenfalls 200 ml/min. Es schloß sich die normale Dialysebehandlung, d.h. mit Einschalten des Dialysatflusses an.

**Abbildung 8:** Schematische Darstellung des Dialyseregimes C



Dialyseregime C („normale Standarddialyse“) umfaßte die extrakorporale Zirkulation (200 ml/min) mit Dialysator, einem Dialysatfluß von 500 ml/min und einer Ultrafiltrationsrate von  $561 \pm 210$  ml/h. Das Dialysat war folgendermaßen zusammengesetzt: 1,5 mmol/l  $\text{Ca}^{++}$ , 3,0 mmol/l  $\text{K}^+$ , 138 mmol/l  $\text{Na}^+$ , 0,75 mmol/l  $\text{Mg}^{++}$ , 100 mg/dl Glukose, 2,0 mmol/l Acetat, 28 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$ . Es schloß sich nach einem zweistündigen Untersuchungszeitraum je nach individuellem Behandlungsbedarf die weitere Dialysebehandlung an. Dieses Dialyseregime stellte als Standardtherapie die Referenz dar.

## **2.6 Hypothesen:**

Aus den in der Einleitung erwähnten möglichen Gründen für eine Körperkerntemperatur- bzw. Energieumsatzsteigerung des Patienten während der Hämodialysebehandlung entwickelten sich 4 Hypothesen, die durch die Untersuchung geprüft werden sollten:

### **2.6.1 Hypothese 1:**

Durch den Ausfall des Dialysatflusses entfällt der Kontakt des Patienten zu Endotoxinen oder Fragmenten davon aus dem Dialysat. Der Körperkerntemperatur- und Energieumsatzanstieg, die Stimulierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels und die transitorische Leukopenie ist folglich bei Regime A und Regime B weniger ausgeprägt als bei Regime C (Abhängigkeit von der Dialysatkontamination).

### **2.6.2 Hypothese 2**

Durch den Verzicht auf einen Dialysator entfällt die größte Fremdoberfläche und damit der Kontakt des Blutes mit dem Dialysator. Der Anstieg von Körperkerntemperatur und Energieumsatz, die Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels und die transitorische Leukopenie ist bei Regime A folglich weniger ausgeprägt als bei Regime B (Membranabhängigkeit).

### **2.6.3 Hypothese 3:**

Die Materialien des extrakorporalen Systems inklusive Dialysator und die extrakorporale Blutzirkulation erhöhen die Körperkerntemperatur und den Energieumsatz des Patienten, führen zu einer Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels und bedingen eine transitorische Leukopenie (Materialabhängigkeit). Das Ausmaß des Körperkerntemperatur- bzw. Energieumsatzanstiegs ist folglich bei allen drei Regimes gleich.

### **2.6.4 Hypothese 4:**

Der Anstieg von Körpertemperatur und Energieumsatz korreliert mit den o.a. Standardparametern der Biokompatibilität.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 *Patienten:*

Es wurden 15 Patienten (4 Frauen und 11 Männer) im Alter zwischen 37 und 82 Jahren (Durchschnittsalter  $61,2 \pm 13,3$  Jahre) mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Ihr durchschnittliches Körpergewicht (KG) lag bei  $71,0 \pm 10,3$  kg. Die Patienten rekrutierten sich ausschließlich aus der chronischen Hämodialyseabteilung des Klinikums der Philipps-Universität Marburg. Eingeschlossen waren nur Patienten mit stabilen Dialyseverhältnissen, die sich in regelmäßiger intermittierender Zwei-Nadel-Hämodialysebehandlung befanden. Die mittlere Dialysedauer vor Aufnahme in die Studie betrug  $21 \pm 34$  Monate. Jeder einzelne Patient wurde in einem Zeitraum von  $9 \pm 3,4$  Tagen untersucht. Die Untersuchungen fanden nur mittwochs und freitags bzw. donnerstags und samstags statt, um bei jeder Messung ein Intervall von zwei Tagen zur vorausgegangenen Dialysebehandlung zu gewährleisten. Alle Patienten nahmen erst nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Zustimmung an der Studie teil (Informed consent). Akute entzündliche Erkrankungen, Malignome, instabile Dialysebehandlung, Einnadel-Dialysen sowie Schwangerschaft stellten Ausschlusskriterien dar. Ein 16. Patient schied wegen der Diagnose eines Malignoms aus der Studie aus (Drop out<sup>1</sup>). Die Datenerhebung dauerte insgesamt 16 Monate. Die Studie wurde am 14.03.1997 mit Bescheid der Ethikkommission Marburg genehmigt (AZ: Studie 6/97).

---

<sup>1</sup> Drop out = Ausscheiden eines Probanden aus einer prospektiven Studie, das nicht auf Gründe zurückzuführen ist, die mit der Studie zusammenhängen.

Patient Nr.	Alter /KG	Geschlecht	Diagnose	Dialysedauer bis Studienbeginn	Zeitraum der Untersuchung	Antiphlog. Medikamente	UF-Rate (Regime C)
1	60 Jahre /82 kg	M	HN	2,5 Monate	8 Tage	—	600ml/h
2	82 Jahre /63 kg	M	DN	48 Monate	8 Tage	50mg Diclofenac, 100mg ASS	530ml/h
3	37 Jahre /67 kg	M	AIN	12 Monate	21 Tage	—	600ml/h
4	63 Jahre /76 kg	W	DN	5 Monate	10 Tage	—	500ml/h
5	51 Jahre /63 kg	M	APZN	42 Monate	8 Tage	—	250ml/h
6	43 Jahre /77 kg	M	CGN	16 Monate	8 Tage	—	100 ml/h
7	58 Jahre /84 kg	M	DN	10 Monate	8 Tage	100mg ASS	720ml/h
8	68 Jahre /70 kg	M	CGN	7,5 Monate	8 Tage	—	560 ml/h
9	68 Jahre /66 kg	M	CGN	5,5 Monate	8 Tage	—	910ml/h
10	52 Jahre /75 kg	W	APZN	134 Monate	8 Tage	50mg Diclofenac, 5mg Prednisolon	420ml/h
11	47 Jahre /82 kg	M	CGN	5 Monate	8 Tage	—	750ml/h
12	77 Jahre /81 kg	M	ON	9,5 Monate	8 Tage	100mg ASS an HD-freien Tagen	570ml/h
13	62 Jahre /61 kg	W	DN	13,5 Monate	8 Tage	5mg Prednisolon	750ml/h
14	73 Jahre /72 kg	M	CGN	2,5 Monate	8 Tage	—	750ml/h
15	77 Jahre /46 kg	W	CGN	1,5 Monate	8 Tage	—	400ml/h

**Tabelle 1:** Synopsis der Patienten

**Verzeichnis der Abkürzungen:**

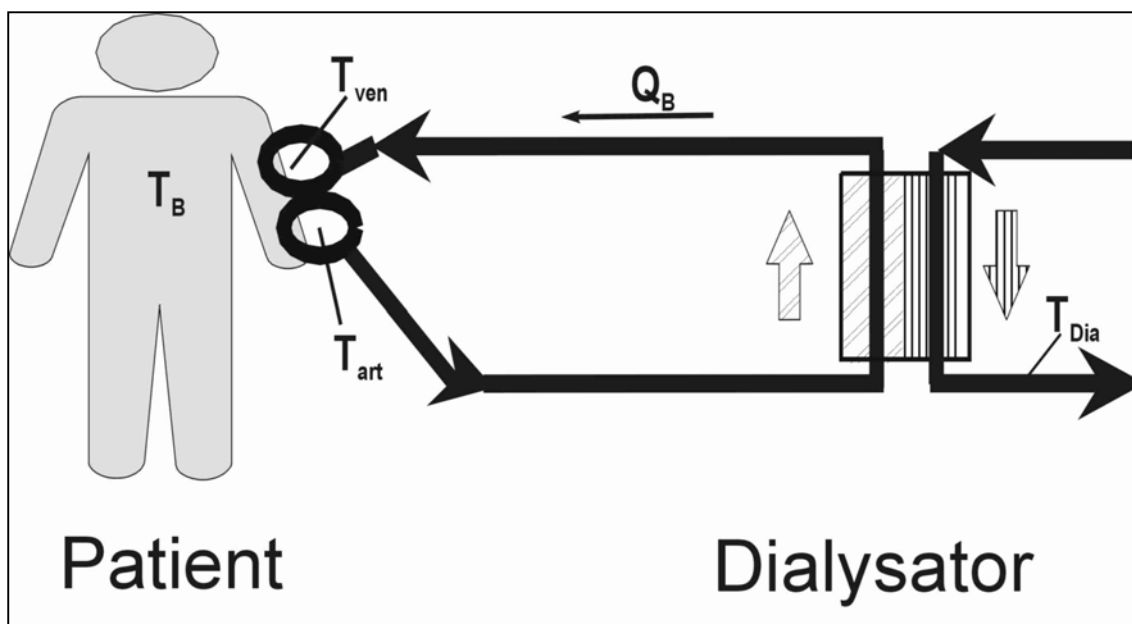
HN = hypertensive Nephropathie, DN = diabetische Nephropathie, AIN = analgetikainduzierte Nephropathie, APZN = adulte polyzystische Nierendegeneration, CGN = chronische Glomerulonephritis, ON = obstruktive Nephropathie

### **3.2      *Kontinuierliches Bluttemperaturmonitoring:***

Die Bluttemperatur wurde mit dem Bluttemperaturmonitor (BTM) der Fa. Fresenius (Bad Homburg) erfaßt. Der BTM mißt kontinuierlich die arterielle und venöse Blutschlauchtemperatur und errechnet daraus die Fisteltemperaturen, die Körpertemperatur und die thermische Energiebilanz der extrakorporalen Zirkulation. Alle 15 Sekunden wird von dem Gerät je 1 Meßwert ausgegeben. Um die Körpertemperatur zu bestimmen, muß der BTM mit der Thermodilutionsmethode die Gesamtzirkulation (siehe Abschnitt 3.2.1) ermitteln. Dies war während des Dialyseregimes A und B aufgrund des fehlenden Dialysatflusses nicht möglich, so daß statt dessen die arterielle Fisteltemperatur  $T_{art}$ , zur Beschreibung der thermischen Effekte der extrakorporalen Zirkulation benutzt wurde. Beim Durchfließen der Blutschläuche verringert sich die Temperatur des Blutes wegen des Wärmeverlustes an die Umgebung kontinuierlich.  $T_{art}$  soll daher zunächst näher definiert werden:

### 3.2.1 Arterielle Fisteltemperatur $T_{art}$ , Körperkerntemperatur $T_B$ und Rezirkulation:

Mit der arteriellen Fisteltemperatur  $T_{art}$  sei im folgenden die Temperatur des Bluts an der arteriellen Kanüle gemeint, d.h. am Übergang zwischen Patient und extrakorporalem System (Siehe Abb. 9).



**Abbildung 9:** Definition der Temperaturen:  $T_{art}$ ,  $T_{ven}$ : Arterielle bzw. venöse Fisteltemperatur,  $T_B$ : Körperkerntemperatur,  $T_{dia}$ : Dialysattemperatur,  $Q_B$ : Blutfluß im extrakorporalen Kreislauf

Die Temperatur  $T_{art}$  des „arteriellen“, vom Patienten in den extrakorporalen Kreislauf fließenden Bluts wird weitgehend durch die Körperkerntemperatur des Patienten bestimmt. Falls Blut aus der venösen Kanüle in die arterielle rezirkuliert, hat außerdem die venöse Fisteltemperatur (siehe Abb. 9) Einfluß auf  $T_{art}$ . Eine weitere Größe, die Einfluß auf  $t_{art}$  hat, ist die sog. kardiopulmonale Rezirkulation. Sie wurde erst 1991 entdeckt und beschrieben. Die Summe aus Rezirkulation in der Fistel und kardiopulmonaler Rezirkulation ist die Gesamtrezirkulation. Sie ist definiert als der Fluß von Blut aus dem venösen Auslaß des extrakorporalen Systems zurück zum Einlaß, ohne daß dabei ein

Kapillarsystem des Körpers (ausgenommen Lunge) passiert wird [138]. Die Gesamtzirkulation wurde nach den Versuchsregimes innerhalb der sich anschließenden Therapiephase gemessen. Sie betrug bei den Patienten  $1,10\% \pm 1,64\%$ . Aufgrund des geringen Ausmaßes wurde das Phänomen der Rezirkulation im folgenden vernachlässigt, so daß  $T_{art}$  mit der Körperkerntemperatur  $T_B$  gleichgesetzt wurde.

### **3.2.2 Technisch bedingte Einschränkungen des Bluttemperaturmonitors:**

Nach einem Blutpumpenstillstand der Dialysemaschine, wie er zum Anschluß des Patienten an das extrakorporale System notwendig ist, kann der Bluttemperaturmonitor erst nach einer kurzen Initialphase den , korrekten Meßbetrieb aufnehmen. Daher wurden die Werte der ersten 15 Minuten von der Auswertung ausgeschlossen.

### **3.2.3 Thermale Energiebilanz im extrakorporalen Kreislauf:**

Bei jedem Versuchsregime wurden dem Patienten ca. 200 kJ thermale Energie in 120 Minuten bzw. ca. 100 kJ pro 70kg Körpergewicht in 1 Stunde über den extrakorporalen Kreislauf entzogen. Die genauen Werte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

	Regime A	Regime B	Regime C
Thermische Energiebilanz /kJ/70kg/h	-99,32 $\pm 17,30$	-102,35 $\pm 17,27$	-96,37 $\pm 18,29$
Thermische Energiebilanz /kJ/120 min	-196,99 $\pm 7,76$	-203,49 $\pm 16,88$	-191,61 $\pm 19,89$

**Tabelle 2:** Darstellung der thermischen Energiebilanz der extrakorporalen Zirkulation (Werte in kJ/70kg/h bzw. in kJ/120 Minuten)

Die entzogenen Wärmeenergiemengen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Dies war Voraussetzung für die Untersuchung. Vor Studienbeginn wurde experimentell geprüft, ob es technisch möglich ist, die Untersuchung mit dieser Voraussetzung durchzuführen. Der thermische Energieentzug bei Regime A und Regime B erfolgte völlig passiv durch Wärmeabgabe an die Umgebung. Die Energieflußrate war, wie in vitro-Versuche zeigten, bei diesen beiden Regimes identisch. Bei Regime C kam der Dialysatfluß hinzu. Da die Temperatur des Dialysates und die Dialysatflußrate direkten Einfluß auf die thermische Energiebilanz der extrakorporalen Zirkulation haben, mußten diese beiden Größen geregelt werden. Der BTM bietet dazu die Möglichkeit, bei konstantem Dialysatfluß durch Regelung der Dialysattemperatur eine vorgegebene Energieflußrate der extrakorporalen Zirkulation einzuhalten. Die Energieflußrate wurde bei Regime C immer auf -100 kJ/h eingestellt.

### **3.3 *Temperaturmessung am Trommelfell:***

Zusätzlich zum kontinuierlichen Bluttemperaturmonitoring wurde die Körpertemperatur mit einem „Instant Thermometer“ der Firma THERMOSCAN® San Diego am Trommelfell zu den Zeitpunkten 0, 20 und 120 Minuten ermittelt. Es wurde je zweimal gemessen und die Werte gemittelt, falls sie voneinander abwichen. (Der Zeitpunkt 20 Minuten wurde gewählt, weil die Messung nach 15 Minuten dadurch nicht möglich war, daß die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch die Meßhaube des Kalorimetriesystems trugen.)



### 3.4 *Indirekte Kalorimetrie:*

Der Energieumsatz wurde mit dem Deltatrac™ II der Fa. Datex-Engström bestimmt. Dieses indirekte Kalorimeter arbeitet nach dem Prinzip einer ventilierten Haube (ventilated hood principle). Der Energieumsatz (EE) ist eine berechnete Größe, die das Gerät nach folgender Formel berechnet:

$$\mathbf{REE = 5,50 VO_2 + 1,76 VCO_2 - 1,99 U_N,}$$

wobei REE der Ruhe-Energieumsatz in kcal/24h ist,  $VO_2$  die  $O_2$ -Aufnahme in ml/min,  $VCO_2$  die  $CO_2$ -Abgabe in ml/min und  $U_N$  die Stickstoffausscheidung im Urin. Es wurde zu den Zeitpunkten 0 min, 15 min und 120 min gemessen. Da der Deltatrac™ II jede Minute einen Wert liefert, wurde das arithmetische Mittel aus 10 Werten gebildet, die um den Meßzeitpunkt herum lagen. Um bei jedem Versuchsregime gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen, fanden die 3 Versuchsphasen bei einem Patienten jeweils zur gleichen Uhrzeit und am selben Ort statt. Weiterhin wurde die letzte Malzeit vor Versuchsbeginn standardisiert und zudem eine dreistündige Nahrungskarenz eingehalten. Die Patienten konnten vor Beginn der Untersuchungsreihe wählen, ob sie während der Versuchsregimes eine Decke benutzen wollten oder nicht. Sie begaben sich 30 Minuten vor Versuchsbeginn in eine liegende Position und behielten sie bis zum Ende der Versuchsregimes bei. Die Raumtemperatur betrug bei allen Messungen konstant 23°C.

### 3.5 **Blutentnahmen:**

Sämtliche Blutproben wurden aus dem arteriellen Schenkel des Dialyseschlauchsystems vor Zugabe von Heparin gewonnen. In der folgenden Tabelle sind alle Blutentnahmen, ihr Verwendungszweck und der Zeitpunkt der Entnahme eingetragen.

<b>Entnahmezeitpunkt:</b>	<b>Art der Monovette:</b>	<b>Zweck:</b>
vor Beginn	10ml-Zitratmonovette 10ml-Serummonovette 3ml-EDTA-Monovette	Cytochrom C-Reduktion klinisch chemische Parameter Blutbild
15 Minuten	10ml-Zitratmonovette 3ml-EDTA-Monovette	Cytochrom C-Reduktion Blutbild
120 Minuten	10ml-Zitratmonovette 10ml-Serummonovette 3ml-EDTA-Monovette	Cytochrom C-Reduktion klinisch chemische Parameter Blutbild

**Tabelle 3:** Blutentnahmen

Die Proben für das Blutbild und die klinisch-chemischen Parameter wurden umgehend nach der Abnahme im Zentrallabor der Philipps-Universität Marburg weiterverarbeitet. Die Zitratmonovetten für die Granulozytenisolierung wurden bis zum Ende der zweistündigen Versuchsphase in einem Eisbad gelagert und anschließend zusammen verarbeitet.

### 3.6 *Hämatologie:*

Parameter	Methode	Gerät/Firma	Referenzbereich
Leukozyten	VCS-Technologie	MAXM™/Coulter	4,3-10,0 G/l

**Tabelle 4:** Das Blutbild wurde im Zentrallabor (Klinikum der Philipps-Universität Marburg) mit dem Analysegerät MaxM™ der Fa. Coulter, einem auf Lasertechnik basierenden Flow-Zytometer, bestimmt.

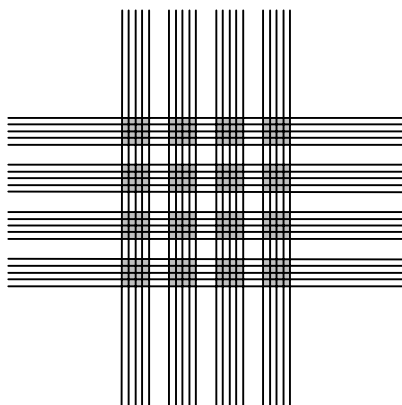
### **3.7 Präparative Techniken:**

#### **3.7.1 Granulozytenisolierung [24], [87]:**

Je 10ml Zitratblut wurde für 15 min bei 1500 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand (bestehend aus Zitratplasma) verworfen, der Buffycoat (bestehend aus Leukozyten) mitsamt einer ca. 5mm dicken Schicht von Erythrozyten vorsichtig abgenommen und in ein verschließbares 50ml-Zentrifugenröhrchen pipettiert. Der Buffycoat wurde nun auf 10ml mit PBS aufgefüllt. Es folgte eine Ficoll-Trennung. Dabei wurden 15ml Ficoll-Trennlösung in ein 50ml-Zentrifugenröhrchen vorgelegt, dann vorsichtig mit dem Blut-PBS-Gemisch überschichtet und anschließend 20 min lang bei 2400 U/min zentrifugiert. Die Zentrifugenbremse durfte dabei, um die Trennung nicht zu gefährden, nicht benutzt werden. Die oberste Schicht mit mononukleären Zellen und die Ficoll-Trennschicht wurden nun abpipettiert und verworfen. Es folgte ein hypotoner Schock. Dazu wurden dem verbleibenden Pellet (unterste Schicht) aus Granulozyten und Erythrozyten ca. 5ml Aqua dest. zugesetzt. Diese hypotone Zellsuspension wurde 45 Sekunden lang aufgeschüttelt, so daß die Erythrozyten lysierten. Anschließend wurde sofort mit PBS auf ca. 45ml aufgefüllt, um wieder physiologisch isotone Verhältnisse zu schaffen. Es schloß sich die Zentrifugation der Zellsuspension bei 800 U/min für 10 Minuten an. Der entstandene Überstand wurde verworfen. Falls das Pellet noch rot war (Erythrozyten) wurde der hypotone Schock wiederholt. Zum Abschluß wurden die Zellen mit PBS gewaschen bis das Pellet sauber war. Waschen bedeutet, daß die Zellen in PBS resuspendiert, aufgeschüttelt, bei 800 U/min für 10 Minuten zentrifugiert und anschließend wieder resuspendiert wurden. Das saubere weiße Pellet wurde schließlich mit HBSS ohne  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  und Phenol-Rot auf 1ml aufgefüllt.

### 3.7.2 Zellzählung [27] und Herstellung von identisch konzentrierten Zellsuspensionen:

Zunächst wurde eine Verdünnungsreihe angesetzt. Dazu wurden erstens in zwei Eppendorf-Hütchen je 50  $\mu\text{l}$  PBS, in ein drittes 50  $\mu\text{l}$  0,05 prozentige Trypanblaulösung vorgelegt. Zweitens wurden 50  $\mu\text{l}$  der PMN-Suspension, deren Zellkonzentration zu bestimmen war, in das erste Hütchen pipettiert und vermischt. Drittens wurden 50  $\mu\text{l}$  aus dem ersten Hütchen in das zweite pipettiert und vermischt. Zuletzt wurden 50  $\mu\text{l}$  aus dem zweiten Hütchen in das dritte pipettiert und vermischt. Dort lag nun eine Verdünnung von 1:8 vor. Nun wurden zwei Thoma(Neu)-Zählkammern (Abb. 10) mit der 1:8 verdünnten PMN Suspension gefüllt. Durch Auszählung aller Felder der beiden Kammern wurde die Zellkonzentration ermittelt (Siehe Abb. 10). Die Suspensionen mit höherer Konzentration wurden auf die der niedrigst konzentrierten Lösung verdünnt. So hatten die Suspensionen von den Abnahmezeitpunkten 0, 15 und 120 Minuten schließlich die gleichen Konzentrationen. An den einzelnen Meßtagen variierten diese von  $2,48 \cdot 10^6$  Zellen/ml bis  $9,60 \cdot 10^6$  Zellen/ml ( $6,41 \cdot 10^6$  Zellen/ml  $\pm 1,21 \cdot 10^6$  Zellen/ml).



**Abbildung 10:** Thoma(Neu)-Zählkammer

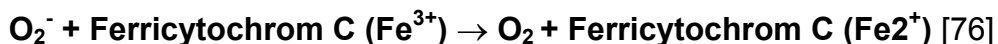
### 3.8 *Analytische Techniken:*

#### 3.8.1 *Qualitätskontrolle durch einen Vitalitätstest mit Trypanblau [27]:*

Gleichzeitig mit der Zellzählung wurde eine Qualitätskontrolle der Zellen durchgeführt. Dazu wurde der Anteil der nicht vitalen Zellen, die durch die Trypanblaulösung angefärbt werden, mitbestimmt. Bedingung für den Cytochrom C-Reduktionstest war, daß mindestens 95 Prozent der Zellen vital waren.

#### 3.8.2 *Cytochrom C-Reduktionstest:*

Stimulierte Leukozyten produzieren vermehrt Superoxidanionradikale ( $O_2^-$ ), welche mit Hilfe des Cytochrom C-Tests nach Stimulation spektrophotometrisch nachgewiesen werden können [36], [176]. Dabei nimmt das an Eisen gebundene Cytochrom C Elektronen der Superoxidanionen auf, oxidiert diese zu molekularem Sauerstoff und wird dabei selbst reduziert:



Das Absorptionsmaximum des reduzierten Cytochroms liegt bei 550 nm [80]. Durch Vergleich des Leerwertes und der Proben läßt sich die Menge des reduzierten Cytochrom C absolut oder in Prozent des Ausgangswertes aus der Extinktionsdifferenz ermitteln. Dabei entspricht die Konzentration an reduziertem Ferricytochrom C im molaren Verhältnis der Menge des dazu notwendigen  $O_2^-$ .

Folgende Stammlösungen wurden hergestellt und bis zur endgültigen Bestimmung bei  $-80^\circ\text{C}$  gelagert:

Cytochrom C-Lösung: 98 mg Ferricytochrom C und 98 mg Glukose wurden in je 10 ml PBS gelöst und gemischt. 1,5 ml-Portionen wurden tiefgefroren.

PMA-Lösung: 5 mg Phorbol-Myristat-Acetat (PMA) wurden in 2 ml DMSO gelöst und in 10  $\mu\text{l}$ -Portionen tiefgefroren. Kurz vor der Verwendung wurde eine Portion aufgetaut und mit 1,5 ml PBS aufgefüllt.

Der Testansatz erfolgte nach Goldstein [84]:

Probe:	Leerwert:
50 µl PMN-Suspension	50 µl PMN-Suspension
50 µl Cytochrom C-Lösung	50 µl Cytochrom C-Lösung
350 µl HBSS (ohne Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> und Phenol-Rot)	400 µl HBSS (ohne Ca <sup>++</sup> , Mg <sup>++</sup> und Phenol-Rot)

Dieser Ansatz wurde bei 37°C für 15 Minuten im Wasserbad inkubiert.

Anschließend wurden der Probe als Stimulus 50 µl PMA-Lösung hinzugefügt.

Nach erneuter Inkubation von 10 Minuten wurde die Reaktion in Eis und mit je 500 µl kaltem PBS abgestoppt. Danach wurden die Zellen 10 Minuten bei 1500 U/min und 4°C abzentrifugiert. 700 µl des Überstandes wurden in Halbmikroküvetten abpipettiert und das reduzierte Cytochrom C bei 550 nm photometrisch gemessen.

Die Extinktionsdifferenzen zwischen Probe und Leerwert der Abnahmezeitpunkte  $t_0$ ,  $t_{15}$  und  $t_{120}$  wurden zu denen des Zeitpunktes  $t_0$  in Relation gesetzt und in Prozent angegeben.

### 3.9 **Material:**

#### 3.9.1 **Geräte:**

Dialysemaschine:	2008E, Fa. Fresenius, Bad Homburg
Bluttemperaturmonitor:	BTM, Fa. Fresenius, Bad Homburg
Indirektes Kalorimeter:	Deltatrac II, Fa. Datex Engström, Finnland
Instant Thermometer:	Pro-1 IR-1 Thermoscan® Inc., San Diego
Blutdruckmeßgerät:	Criticon
Photometer:	Eppendorf, Fa. Netheler & Hinz Hamburg
Wasserbad:	G/D8, Fa. Haake Berlin/Karlsruhe
Zentrifugen:	Cryofuge 5000, Heräus-Christ GmbH, Osterode; Minifuge GL Heräus-Christ GmbH, Osterode
Mikroskop:	SM-Lux, Ernst Leitz GmbH, Wetzlar
Eppendorf Pipetten:	Eppendorf Gerätebau, Hamburg (0,5-10µl, 10-100µl, 100-1000µl)

#### 3.9.2 **Materialien:**

Schlauchsystem (dampfsterilisiert): Fa. Fresenius, Bad Homburg;  
Dialysatorwechselset: Fa. Fresenius, Bad Homburg; Dialysator GFS 20 Plus:  
Fa. Gambro, Lund, Schweden; Bionic Nadeln; Eichgas: Fa. Datex Engström,  
Finnland; Ohrtrichter für Instant Thermometer (Einmalartikel); Pipetten (10ml  
und 20ml): Falkon Div., Dickinson and Co. Oxuard Cal., USA; Monovetten  
(10ml-Serummonovetten, 10ml-Zitratmonovetten, 3ml-EDTA-Monovetten):  
Sarstedt GmbH, Numbrecht; 2ml-Spritzen; Adapter; Kanülen;  
Halbmikroküvetten: Fa. Müller Ratiolab®, Dreieich, ; 50ml-Zentrifugenröhrchen:  
Fa. Nunc, Roskilde, Dänemark; Pipettenspitzen (gelb, blau): Greiner und Söhne  
GmbH, Nürtingen; Thoma(Neu)-Zählkammer: Fa. Fontaine; Deckgläser  
(24x32mm): Fa. Menzel, Deutschland.



**3.9.3 Chemikalien und Reagenzien:**

5 ml Heparin 25.000; Natriumhydrogencarbonat; Titriplex III; Ampuva; Natriumcitratlösung; isotone NaCl: Fa. Fresenius, Bad Homburg; isotone NaCl: B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Aqua dest.: B. Braun Melsungen AG, Melsungen; Phosphat-Puffer-Konzentrat (PBS): Fa. Behring, Marburg; Trypanblau Lösung 0,05%; Hanks BSS ohne Ca/Mg/Phenol-Rot: Life Technologies™ LTD, Paisley, Schottland; Ficoll-Trennlösung (Dichte:1,077): Biochrom KG, Berlin; Cytochrom C: Fa. Merck, Darmstadt; Phorbol-Myristat-Acetat (PMA): Sigma-Chemicals, St. Louis, USA; Dimethylsulfoxid (DMSO): Fa. Merck, Darmstadt; D(+)-Glukose: Fa. Merck, Darmstadt.

### **3.10 Statistik:**

Alle Statistiken wurden mit einem IBM kompatiblen Personal Computer berechnet. Als Berechnungssoftware diente WISTAT.

Alle angegebenen Ergebnisse sind als arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

#### **3.10.1 Mittelwertsvergleich:**

Zum Vergleich von Werten im Verlauf eines Regimes kam der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zur statistischen Auswertung zweier abhängiger Variablen zur Anwendung.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 *Die Körperkerntemperatur:*

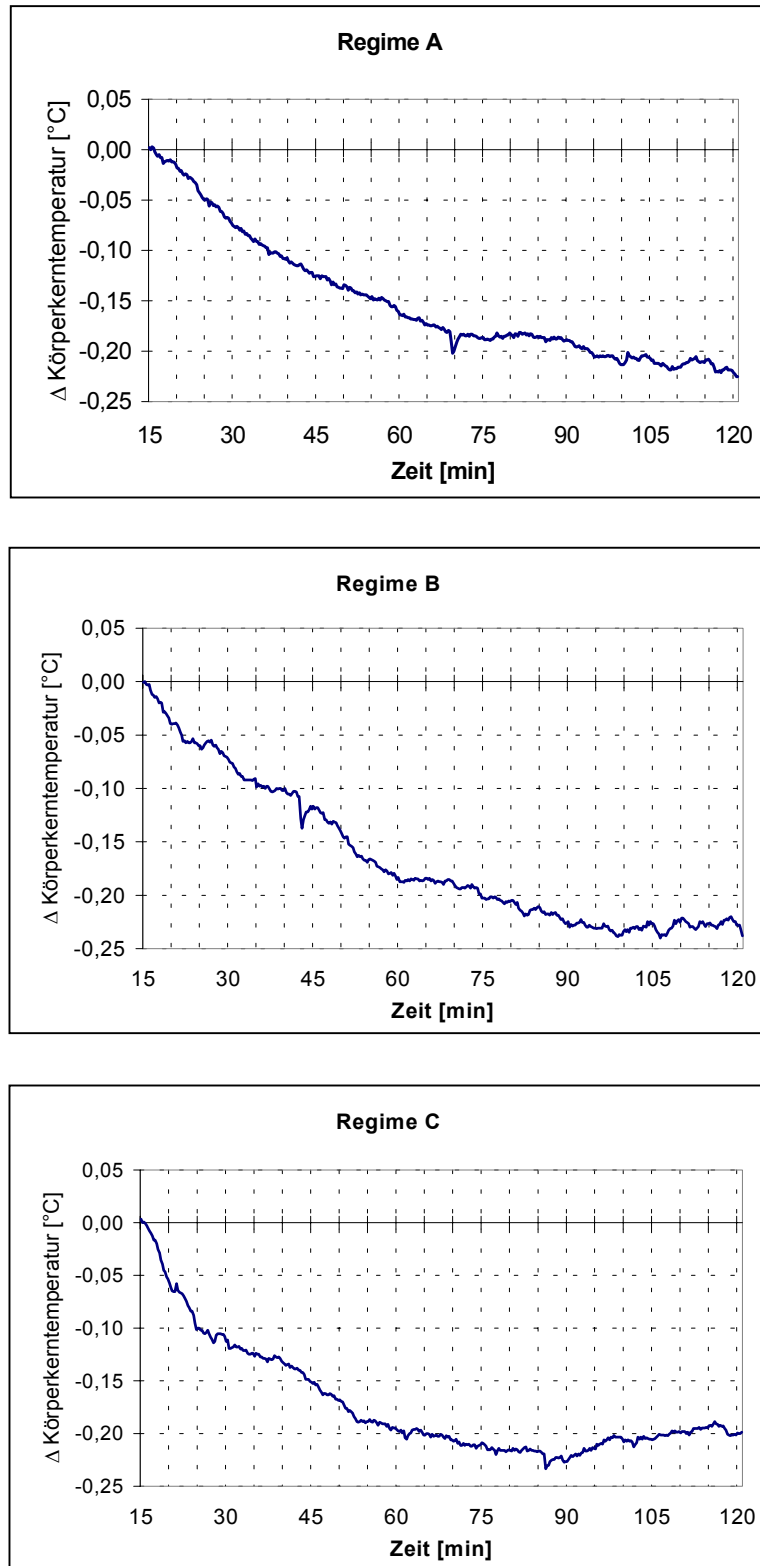
Zwischen den drei Regimes konnte entgegen den Arbeitshypothesen 1-4 (siehe Abschnitt 1.6) zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Körperkerntemperatur festgestellt werden. In Abbildung 11 bzw. den Tabellen 5-8 ist die Körperkerntemperatur im Verlauf der Behandlungsregimes dargestellt. Die Werte sind dort als Differenz zu dem entsprechenden Wert nach 15 Minuten angegeben. Es wurden wie in Abschnitt 2.4.3 ausführlich beschrieben je 200 kJ/120 min thermische Energie über den extrakorporalen Kreislauf entzogen.

**Nach 30 Minuten** waren die Körperkerntemperaturen bei allen Regimes im Mittelwertsvergleich zu den entsprechenden Werten nach 15 Minuten signifikant abgefallen ( $p \leq 0,01$ ). Sie betragen zu diesem Zeitpunkt:  $-0,08 \pm 0,03$  °C (Reg. A),  $-0,08 \pm 0,08$  °C (Reg. B) und  $-0,11 \pm 0,13$  °C (Reg. C).

Bis **nach 60 Minuten** fielen die Körperkerntemperaturen nochmals im Mittelwertsvergleich zu den entsprechenden Werten nach 30 Minuten signifikant ( $p \leq 0,01$ ) auf  $-0,16 \pm 0,06$  °C (Reg. A),  $-0,19 \pm 0,14$  °C (Reg. B) und  $-0,16 \pm 0,17$  °C (Reg. C) ab.

Der Temperaturabfall zwischen 60 und 90 Minuten war weniger steil, so daß die Werte **nach 90 Minuten** sich nicht signifikant von denen nach 60 Minuten unterschieden. Sie betragen nach 90 Minuten:  $-0,19 \pm 0,10$  °C (Reg. A),  $-0,23 \pm 0,16$  °C (Reg. B) und  $-0,22 \pm 0,19$  °C (Reg. C).

Tendenziell fielen die Körperkerntemperaturen zwischen 90 und 120 Minuten bei Regime A weiterhin leicht ab. Bei Regime B blieben sie praktisch unverändert, und bei Regime C stiegen sie wieder leicht an. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Die Körperkerntemperaturen **nach 120 Minuten**,  $-0,23 \pm 0,15$  °C (Reg. A),  $-0,23 \pm 0,18$  °C (Reg. B) und  $-0,20 \pm 0,23$  °C (Reg. C), unterschieden sich nicht signifikant von denen nach 60 bzw. 90 Minuten.



**Abbildung 11:** Das Verhalten der Körperkerntemperatur im Verlauf der Regimes A, B und C (Werte in °C)

Regime:	n	15 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten	120 Minuten
A	15	0,00 ± 0,00	-0,08*** ± 0,03	-0,16***/** ± 0,06	-0,19***/ns. ± 0,10	-0,23***/ns. ± 0,15
B	15	0,00 ± 0,00	-0,08** ± 0,08	-0,19***/** ± 0,14	-0,23***/ns. ± 0,16	-0,23***/ns. ± 0,18
C	15	0,00 ± 0,00	-0,11** ± 0,13	-0,16**/** ± 0,17	-0,22**/ns. ± 0,19	-0,20*/ns. ± 0,23

**Tabelle 5:** Das Verhalten der Körpertemperatur im Verlauf der Regimes A,B und C (Werte in °C). Die Werte sind als Differenz zu dem Wert nach 15 Minuten angegeben. \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ ; ns. = nicht signifikant. Die Sterne vor dem Querstrich geben den Mittelwertsvergleich mit dem Wert nach 15 Minuten an. Die Sterne nach dem Querstrich geben den Mittelwertsvergleich mit dem vorherigen Wert an. Beim Vergleich der Regimes untereinander ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (1)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (1)	T <sub>art</sub> [°C] (2)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (2)	T <sub>art</sub> [°C] (3)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (3)
15	35,59	0	35,89	0	35,83	0
30	35,47	-0,12	35,83	-0,06	35,82	-0,01
60	35,32	-0,27	35,71	-0,18	35,72	-0,11
90	35,32	-0,27	35,61	-0,28	35,69	-0,14
120	35,29	-0,3	35,5	-0,39	35,54	-0,29
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (4)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (4)	T <sub>art</sub> [°C] (5)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (5)	T <sub>art</sub> [°C] (6)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (6)
15	35,71	0	36,19	0	36,12	0
30	35,67	-0,04	36,12	-0,07	36	-0,12
60	35,64	-0,07	36,05	-0,14	35,91	-0,21
90	35,61	-0,1	36,05	-0,14	35,81	-0,31
120	35,58	-0,13	36,1	-0,09	35,66	-0,46
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (7)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (7)	T <sub>art</sub> [°C] (8)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (8)	T <sub>art</sub> [°C] (9)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (9)
15	36,61	0	36,47	0		
30	36,52	-0,09	36,4	-0,07	35,81	-0,07
60	36,49	-0,12	36,31	-0,16	35,73	-0,15
90	36,49	-0,12	36,45	-0,02	35,6	-0,28
120	36,56	-0,05	36,5	0,03	35,56	-0,32
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (10)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (10)	T <sub>art</sub> [°C] (11)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (11)	T <sub>art</sub> [°C] (12)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (12)
15	36,1	0	36,67	0	36,07	0
30	35,98	-0,12	36,59	-0,08	35,94	-0,13
60	35,89	-0,21	36,45	-0,22	35,84	-0,23
90	36	-0,1	36,34	-0,33	35,96	-0,11
120	36,12	0,02	36,29	-0,38	35,98	-0,09
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (13)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (13)	T <sub>art</sub> [°C] (14)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (14)	T <sub>art</sub> [°C] (15)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (15)
15	35,7	0	36,55	0	36,01	0
30	35,63	-0,07	36,5	-0,05	35,97	-0,04
60	35,61	-0,09	36,44	-0,11	35,82	-0,19
90	35,5	-0,2	36,39	-0,16	35,73	-0,28
120	35,41	-0,29	36,34	-0,21	35,62	-0,39

**Tabelle 6:** Das Verhalten der Körpertemperatur bei den 15 Probanden im Verlauf des Regimes A (Werte in °C). Rechts daneben ist jeweils die Temperaturdifferenz ΔT<sub>art</sub> zu dem Wert nach 15 Minuten angegeben.

t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (1)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (1)	T <sub>art</sub> [°C] (2)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (2)	T <sub>art</sub> [°C] (3)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (3)
15	35,91	0	35,81	0	36,01	0
30	35,98	0,07	35,68	-0,13	35,95	-0,06
60	35,88	-0,03	35,39	-0,42	35,82	-0,19
90	35,79	-0,12	35,36	-0,45	35,76	-0,25
120	35,76	-0,15	35,42	-0,39	35,75	-0,26
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (4)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (4)	T <sub>art</sub> [°C] (5)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (5)	T <sub>art</sub> [°C] (6)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (6)
15	35,8	0	36,27	0	35,92	0
30	35,8	0	36,14	-0,13	35,88	-0,04
60	35,66	-0,14	35,96	-0,31	35,71	-0,21
90	35,69	-0,11	35,76	-0,51	35,65	-0,27
120	35,67	-0,13	35,68	-0,59	35,65	-0,27
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (7)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (7)	T <sub>art</sub> [°C] (8)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (8)	T <sub>art</sub> [°C] (9)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (9)
15	36,7	0	36,69	0	36,35	0
30	36,67	-0,03	36,5	-0,19	36,21	-0,14
60	36,61	-0,09	36,25	-0,44	36,14	-0,21
90	36,58	-0,12	36,5	-0,19	35,98	-0,37
120	36,69	-0,01	36,42	-0,27	35,91	-0,44
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (10)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (10)	T <sub>art</sub> [°C] (11)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (11)	T <sub>art</sub> [°C] (12)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (12)
15	35,51	0	35,97	0	35,89	0
30	35,37	-0,14	35,95	-0,02	35,82	-0,07
60	35,33	-0,18	35,83	-0,14	35,98	0,09
90	35,37	-0,14	35,83	-0,14	35,96	0,07
120	35,41	-0,1	35,83	-0,14	36	0,11
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (13)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (13)	T <sub>art</sub> [°C] (14)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (14)	T <sub>art</sub> [°C] (15)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (15)
15	35,55	0	36,73	0	36,23	0
30	35,49	-0,06	36,73	0	36,04	-0,19
60	35,41	-0,14	36,65	-0,08	35,91	-0,32
90	35,29	-0,26	36,62	-0,11	35,75	-0,48
120	35,34	-0,21	36,55	-0,18	35,84	-0,39

**Tabelle 7:** Das Verhalten der Körpertemperatur bei den 15 Probanden im Verlauf des Regimes B (Werte in °C). Rechts daneben ist jeweils die Temperaturdifferenz ΔT<sub>art</sub> zu dem Wert nach 15 Minuten angegeben.

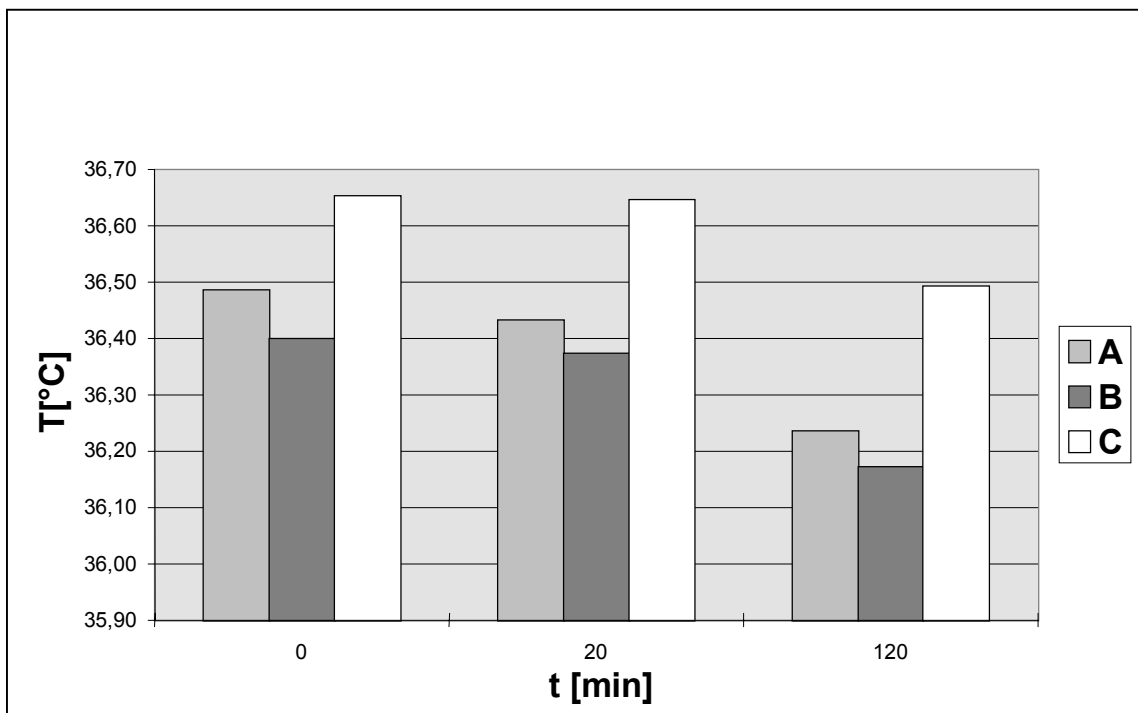
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (1)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (1)	T <sub>art</sub> [°C] (2)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (2)	T <sub>art</sub> [°C] (3)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (3)
15	36,38	0	36,21	0	35,77	0
30	36,27	-0,11	35,95	-0,26	35,73	-0,04
60	36,1	-0,28	35,74	-0,47	35,74	-0,03
90	36,07	-0,31	35,79	-0,42	35,67	-0,1
120	36,12	-0,26	35,82	-0,39	35,73	-0,04
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (4)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (4)	T <sub>art</sub> [°C] (5)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (5)	T <sub>art</sub> [°C] (6)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (6)
15	35,58	0	36,57	0	36,38	0
30	35,66	0,08	36,49	-0,08	36,27	-0,11
60	35,61	0,03	36,29	-0,28	36,09	-0,29
90	35,54	-0,04	36,26	-0,31	36,12	-0,26
120	35,54	-0,04	36,29	-0,28	36,04	-0,34
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (7)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (7)	T <sub>art</sub> [°C] (8)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (8)	T <sub>art</sub> [°C] (9)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (9)
15	36,77	0,00	37,02	0	36,12	0
30	36,87	0,10	36,79	-0,23	36,01	-0,11
60	36,84	0,07	36,75	-0,27	35,97	-0,15
90	36,9	0,13	36,55	-0,47	35,85	-0,27
120	36,87	0,10	36,43	-0,59	35,74	-0,38
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (10)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (10)	T <sub>art</sub> [°C] (11)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (11)	T <sub>art</sub> [°C] (12)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (12)
15	35,95	0	36,42	0	36,48	0
30	35,91	-0,04	36,28	-0,14	36,39	-0,09
60	35,84	-0,11	36,11	-0,31	36,51	0,03
90	35,94	-0,01	36,04	-0,38	36,47	-0,01
120	36,08	0,13	36,13	-0,29	36,51	0,03
t[min]	T <sub>art</sub> [°C] (13)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (13)	T <sub>art</sub> [°C] (14)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (14)	T <sub>art</sub> [°C] (15)	ΔT <sub>art</sub> [°C] (15)
15	36,06	0	35,7	0	36,74	0
30	35,84	-0,22	35,69	-0,01	36,33	-0,41
60	35,69	-0,37	35,55	-0,15	36,36	-0,38
90	35,5	-0,56	35,58	-0,12	36,5	-0,24
120	35,48	-0,58	35,68	-0,02	36,69	-0,05

**Tabelle 8:** Das Verhalten der Körpertemperatur bei den 15 Probanden im Verlauf des Regimes C (Werte in °C). Rechts daneben ist jeweils die Temperaturdifferenz ΔT<sub>art</sub> zu dem Wert nach 15 Minuten angegeben.



#### 4.2 Die Trommelfelltemperaturen:

In Abbildung 12 bzw. den Tabellen 9 und 10 sind die Trommelfelltemperaturen im Verlauf der Regimes A,B und C dargestellt. Die Trommelfelltemperaturen der drei Regimes unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Nur bei Regime C ist der Temperaturabfall von  $t_0$  bzw.  $t_{20}$  nach  $t_{120}$  signifikant ( $p \leq 0,01$  bzw.  $p \leq 0,05$ ). Die genauen Werte sind der Tabelle zu entnehmen.



**Abbildung 12:** Die Trommelfelltemperaturen: Verlauf der Regimes A,B und C.

Zeit [min]	0	20	120
Regime A	36,49 ± 0,38	36,43 ± 0,39	36,24 ± 0,63
Regime B	36,40 ± 0,53	36,37 ± 0,49	36,17 ± 0,60
Regime C	36,65 ± 0,45	36,65 ± 0,38	36,49** ± 0,48

**Tabelle 9:** Übersicht über die Trommelfelltemperaturen im Verlauf der Regimes A, B und C (Werte in °C). \*\* P < 0,01. Die Sterne geben den Mittelwertsvergleich zu der entsprechenden Trommelfelltemperatur nach 0 Minuten an.

n	A0 min	A20 min	A120 min	B0 min	B20 min	B120 min	C0 min	C20 min	C120 min
1	36,3	36,2	36	36,2	36,2	36	36,5	36,3	35,8
2	36,2	36,2	36	36,2	36,2	36	36,1	36,4	36
3	36	36	35,9	36,2	36,2	35,9	36	36	36,2
4	36,5	35,8	36,2	36,2	36,3	35,2	36,4	36,4	36
5	37,3	37,2	37	37,2	37,2	37	37,1	37,1	36,8
6	36	36	34,4	35,1	35,1	34,8	37	37,1	36,9
7	36,6	36,7	36,3	36,5	36,3	36,5	37,2	37,2	37,1
8	36,8	36,9	37,2	37	36,6	36,5	36,8	36,7	36,5
9	36,4	36,4	36,3	36,7	36,8	36,7	36,3	36,4	36,3
10	37	36,8	36,6	36,1	36,1	35,9	36,6	36,6	36,5
11	36,8	36,7	36,5	36,2	36,1	36,1	36,9	36,8	36,7
12	36,2	36,1	36	36	36,2	36	36,2	36,3	36,2
13	36,1	36,3	36,4	37	36,9	36,8	36,8	36,8	36,6
14	36,5	36,6	36,5	36,9	36,8	36,7	36,3	36,4	36,2
15	36,6	36,6	36,25	36,5	36,6	36,5	37,6	37,2	37,6

**Tabelle 10:** Darstellung der Trommelfelltemperaturen der einzelnen Probanden. In den Spalten ist jeweils die Trommelfelltemperatur während der Regime A, B und C zu den Zeitpunkten 0 Minuten, 20 Minuten und 120 Minuten aufgeführt.

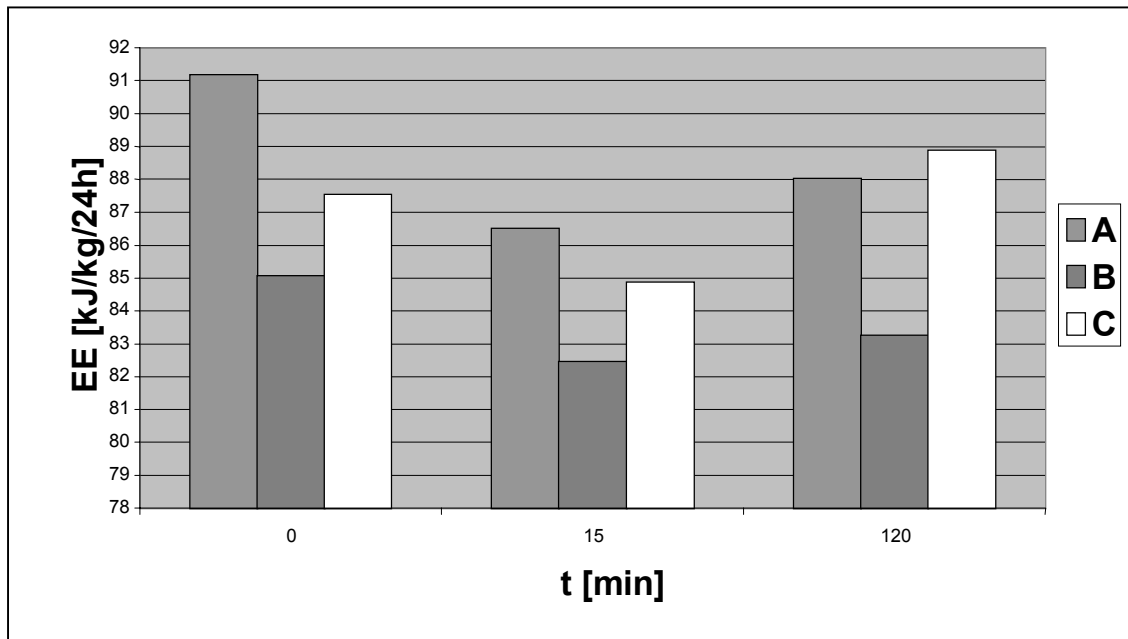
### 4.3 **Der endogene Energieumsatz der Patienten:**

Es konnte entgegen der Arbeitshypothese (siehe Abschnitt 2.3) bei keinem Regime ein Energieumsatzanstieg nachgewiesen werden. Abbildung 13 und die Tabelle 11 und 12 zeigen den Energieumsatz der Probanden im Verlauf der drei Behandlungsregimes.

Zum Zeitpunkt  $t_0$  **vor *Behandlungsbeginn*** mit Regime A lag der Energieumsatz der Probanden bei 91,19 kJ/kg/24h, vor Regime B bei 85,06 kJ/kg/24h und vor Regime C bei 87,55 kJ/kg/24h. Diese Ausgangswerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

**Nach 15 Minuten** war der Energieumsatz der Patienten bei allen Behandlungsregimes signifikant abgefallen. Bei Regime A auf 86,52 kJ/kg/24h ( $P < 0,01$ ), bei Regime B auf 82,46 kJ/kg/24h ( $p < 0,05$ ) und bei Regime C auf 84,87 kJ/kg/24h ( $p < 0,05$ ). Der Vergleich der Regimes zu diesem Zeitpunkt untereinander ergab keine Signifikanz.

**Nach 120 Minuten** war es bei allen drei Regimes zu einem Wiederanstieg der Werte gekommen (nicht signifikant). Bei Regime A auf 88,03 kJ/kg/24h, bei Regime B auf 83,27 kJ/kg/24h und bei Regime C auf 88,90 kJ/kg/24h. Der Vergleich der Werte vor Behandlungsbeginn mit denen nach 120 Minuten sowie der Werte nach 120 Minuten untereinander war nicht signifikant.



**Abbildung 13:** Der Energieumsatz im Verlauf der drei Behandlungsregimes (Werte in kJ/kg/24h)

Zeit [min]	0	15	120
Regime A	91,19 ± 17,47	86,52** ± 16,63	88,03 ± 14,93
Regime B	85,06 ± 16,43	82,46* ± 18,74	83,27 ± 16,94
Regime C	87,55 ± 19,39	84,87* ± 18,98	88,90 ± 14,77

**Tabelle 11:** Übersicht über den Energieumsatz der Probanden. Vergleich der drei Behandlungsregimes nach 0, 15 und 120 Minuten (Werte in kJ/kg/24h).  
\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 (Mittelwertsvergleich mit dem entsprechenden Wert zum Zeitpunkt 0 Minuten).

Patient Nr.	Regime	EE [kJ/kg/24h]	Patient Nr.	Regime	EE [kJ/kg/24h]
1	A	91,67	5	A	100,81
1	A	88,54	5	A	97,72
1	A	75,51	5	A	106,1
1	B	94,12	5	B	119,53
1	B	94,12	5	B	121,35
1	B	56,2	5	B	94,73
1	C	91,38	5	C	112,43
1	C	85,15	5	C	110,02
1	C	73,71	5	C	108,56
2	A	70,56	6	A	71,07
2	A	69,01	6	A	74,02
2	A	68,3	6	A	82,29
2	B	72,44	6	B	81,69
2	B	69,87	6	B	76,78
2	B	75,68	6	B	73,68
2	C	80,98	6	C	84,1
2	C	76,72	6	C	80,49
2	C	79,31	6	C	94,65
3	A	101,95	7	A	65,93
3	A	100,81	7	A	52,48
3	A	96,05	7	A	96,19
3	B	55,57	7	B	98,27
3	B	43,81	7	B	96,05
3	B	90,76	7	B	97,79
3	C	78,21	7	C	93,93
3	C	79,51	7	C	89,3
3	C	77,64	7	C	84,77
4	A	76,47	8	A	121,48
4	A	72,34	8	A	111,83
4	A	67,4	8	A	88,52
4	B	69,23	8	B	75,81
4	B	68,06	8	B	70,39
4	B	64,93	8	B	105,4
4	C	67,41	8	C	40,9
4	C	68,12	8	C	38,97
4	C	67,42	8	C	93,83

Patient Nr.	Regime	EE [kJ/kg/24h]	Patient Nr.	Regime	EE [kJ/kg/24h]
9	A	106,95	13	A	71,46
9	A	99,77	13	A	70,24
9	A	91,83	13	A	69,84
9	B	84,65	13	B	68,62
9	B	76,53	13	B	70,58
9	B	54,62	13	B	74,56
9	C	113,4	13	C	78,08
9	C	111,38	13	C	69,79
9	C	88,4	13	C	69,45
10	A	89,36	14	A	106,32
10	A	81,76	14	A	103,33
10	A	81,6	14	A	105,29
10	B	80,2	14	B	97,97
10	B	76,08	14	B	102,53
10	B	77,96	14	B	100,31
10	C	75,59	14	C	101,74
10	C	80,3	14	C	101,4
10	C	84	14	C	106,84
11	A	106,12	15	A	107,17
11	A	94,56	15	A	101,45
11	A	90,94	15	A	118,51
11	B	102,9	15	B	96,65
11	B	101,9	15	B	94,7
11	B	100,41	15	B	102,9
11	C	106,1	15	C	107,17
11	C	102,92	15	C	101,45
11	C	97,73	15	C	118,51
12	A	80,54			
12	A	79,94			
12	A	82,04			
12	B	78,33			
12	B	77,7			
12	B	79,09			
12	C	81,8			
12	C	77,57			
12	C	88,69			

**Tabelle 12:** Energieumsatz der einzelnen Probanden im Verlauf der Regimes A, B und C.

**4.4 Die Kohlendioxidabgabe der Patienten über die Atemluft:**

Zeit [min]	0	15	120
Regime A	2,76 ± 0,58	2,61** ± 0,64	2,67 ± 0,49
Regime B	2,64 ± 0,56	2,58 ± 0,64	2,67 ± 0,64
Regime C	2,83 ± 0,70	2,75 ± 0,72	2,74 ± 0,51

**Tabelle 13:** Die Kohlendioxidabgabe des Patienten über die Atemluft während der Regimes A, B und C (Angabe der Werte in ml/min/kg). \*\* p<0,01 (Vergleich mit Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 Minuten). Die Regimes unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VCO <sub>2</sub> [ml/min/kg]	Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VCO <sub>2</sub> [ml/min/kg]
1	A	0	2,84	4	A	0	2,41
1	A	15	2,78	4	A	15	2,26
1	A	120	2,21	4	A	120	2,06
1	B	0	2,97	4	B	0	2,18
1	B	15	2,89	4	B	15	2,10
1	B	120	2,21	4	B	120	1,97
1	C	0	3,09	4	C	0	2,14
1	C	15	2,79	4	C	15	2,19
1	C	120	2,49	4	C	120	2,11
2	A	0	2,27	5	A	0	2,95
2	A	15	2,32	5	A	15	2,85
2	A	120	2,11	5	A	120	3,21
2	B	0	2,23	5	B	0	4,13
2	B	15	2,23	5	B	15	4,22
2	B	120	2,15	5	B	120	3,14
2	C	0	2,56	5	C	0	3,48
2	C	15	2,74	5	C	15	3,39
2	C	120	2,44	5	C	120	3,03
3	A	0	2,85	6	A	0	2,15
3	A	15	2,90	6	A	15	2,10
3	A	120	2,93	6	A	120	2,36
3	B	0	1,83	6	B	0	2,27
3	B	15	1,30	6	B	15	2,22
3	B	120	2,66	6	B	120	2,12
3	C	0	2,57	6	C	0	2,46
3	C	15	2,16	6	C	15	2,43
3	C	120	2,26	6	C	120	2,21

Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VCO <sub>2</sub> [ml/min/kg]	Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VCO <sub>2</sub> [ml/min/kg]
7	A	0	1,87	12	A	0	2,29
7	A	15	1,13	12	A	15	2,21
7	A	120	2,74	12	A	120	2,43
7	B	0	2,89	12	B	0	2,24
7	B	15	2,79	12	B	15	2,48
7	B	120	3,04	12	B	120	2,38
7	C	0	2,72	12	C	0	2,53
7	C	15	2,54	12	C	15	2,45
7	C	120	2,39	12	C	120	2,76
8	A	0	3,87	13	A	0	2,35
8	A	15	3,64	13	A	15	2,41
8	A	120	3,23	13	A	120	2,37
8	B	0	2,73	13	B	0	2,33
8	B	15	2,51	13	B	15	2,33
8	B	120	3,43	13	B	120	2,36
8	C	0	1,19	13	C	0	2,95
8	C	15	1,21	13	C	15	2,37
8	C	120	2,86	13	C	120	2,46
9	A	0	3,42	14	A	0	3,07
9	A	15	3,31	14	A	15	3,01
9	A	120	2,91	14	A	120	2,97
9	B	0	2,61	14	B	0	3,04
9	B	15	2,35	14	B	15	3,19
9	B	120	2,07	14	B	120	3,13
9	C	0	3,84	14	C	0	3,23
9	C	15	3,79	14	C	15	3,24
9	C	120	2,89	14	C	120	3,42
10	A	0	2,35	15	A	0	3,56
10	A	15	2,27	15	A	15	3,54
10	A	120	2,26	15	A	120	3,79
10	B	0	2,37	15	B	0	3,17
10	B	15	2,36	15	B	15	3,06
10	B	120	2,25	15	B	120	3,34
10	C	0	2,45	15	C	0	3,56
10	C	15	2,55	15	C	15	3,54
10	C	120	2,51	15	C	120	3,79
11	A	0	3,22				
11	A	15	2,51				
11	A	120	2,54				
11	B	0	3,64				
11	B	15	3,69				
11	B	120	3,76				
11	C	0	3,76				
11	C	15	3,93				
11	C	120	3,54				

**Tabelle 14:** Die Kohlendioxidabgabe der einzelnen Probanden über die Atemluft während der Regimes A, B und C (Angabe der Werte in ml/min/kg).



**4.5 Die Sauerstoffaufnahme der Patienten über die Atemluft:**

Zeit [min]	0	15	120
Regime A	3,19 ± 0,60	3,02** ± 0,56	3,09 ± 0,51
Regime B	2,94 ± 0,54	2,84* ± 0,62	2,91 ± 0,58
Regime C	3,04 ± 0,64	2,82** ± 0,67	3,10 ± 0,51

**Tabelle 15:** Die Sauerstoffaufnahme des Patienten über die Atemluft während der Regimes A, B und C (Angabe der Werte in ml/min/kg). \* p<0,05, \*\* p<0,01 (Vergleich mit Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 Minuten). Die Regimes unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VO2 [ml/min/kg]	Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VO2 [ml/min/kg]
1	A	0	3,13	4	A	0	2,61
1	A	15	3,01	4	A	15	2,48
1	A	120	2,63	4	A	120	2,28
1	B	0	3,2	4	B	0	2,75
1	B	15	3,01	4	B	15	2,39
1	B	120	2	4	B	120	2,3
1	C	0	3	4	C	0	2,36
1	C	15	2,81	4	C	15	2,38
1	C	120	2,47	4	C	120	2,37
2	A	0	2,42	5	A	0	3,57
2	A	15	2,33	5	A	15	3,46
2	A	120	2,54	5	A	120	3,73
2	B	0	2,5	5	B	0	4,15
2	B	15	2,4	5	B	15	4,19
2	B	120	2,68	5	B	120	3,25
2	C	0	2,77	5	C	0	3,93
2	C	15	2,53	5	C	15	3,85
2	C	120	2,79	5	C	120	3,84
3	A	0	3,59	6	A	0	2,51
3	A	15	3,52	6	A	15	2,65
3	A	120	3,31	6	A	120	2,94
3	B	0	1,93	6	B	0	2,94
3	B	15	1,6	6	B	15	2,74
3	B	120	3,23	6	B	120	2,61
3	C	0	3,09	6	C	0	2,99
3	C	15	2,88	6	C	15	2,83
3	C	120	2,91	6	C	120	3,53

Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VO2 [ml/min/kg]	Patient Nr.	Regime	Zeitpunkt [min]	VO2 [ml/min/kg]
7	A	0	2,37	12	A	0	2,88
7	A	15	2,01	12	A	15	2,84
7	A	120	3,43	12	A	120	2,92
7	B	0	3,56	12	B	0	2,77
7	B	15	3,4	12	B	15	2,7
7	B	120	3,45	12	B	120	2,78
7	C	0	3,34	12	C	0	2,86
7	C	15	3,18	12	C	15	2,7
7	C	120	3,03	12	C	120	3,09
8	A	0	4,19	13	A	0	2,48
8	A	15	3,84	13	A	15	2,41
8	A	120	2,94	13	A	120	2,4
8	B	0	2,94	13	B	0	2,36
8	B	15	2,37	13	B	15	2,45
8	B	120	3,7	13	B	120	2,61
8	C	0	1,48	13	C	0	2,58
8	C	15	1,2	13	C	15	2,4
8	C	120	3,1	13	C	120	2,35
9	A	0	3,7	14	A	0	3,78
9	A	15	3,42	14	A	15	3,66
9	A	120	3,2	14	A	120	3,76
9	B	0	2,97	14	B	0	3,41
9	B	15	2,7	14	B	15	3,42
9	B	120	1,82	14	B	120	3,49
9	C	0	3,85	14	C	0	3,53
9	C	15	3,77	14	C	15	3,51
9	C	120	3,05	14	C	120	3,68
10	A	0	3,25	15	A	0	3,63
10	A	15	2,91	15	A	15	3,38
10	A	120	2,94	15	A	120	4,04
10	B	0	2,84	15	B	0	3,3
10	B	15	2,66	15	B	15	3,24
10	B	120	2,78	15	B	120	3,51
10	C	0	2,62	15	C	0	3,63
10	C	15	2,79	15	C	15	2,16
10	C	120	2,97	15	C	120	4,04
11	A	0	3,71				
11	A	15	3,44				
11	A	120	3,25				
11	B	0	3,43				
11	B	15	3,38				
11	B	120	3,29				
11	C	0	3,54				
11	C	15	3,34				
11	C	120	3,23				

**Tabelle 16:** Die Sauerstoffaufnahme der einzelnen Probanden über die Atemluft während der Regimes A, B und C (Angabe der Werte in ml/min/kg).

**4.6 Arterielle Blutgase, pH-Wert und Bikarbonatkonzentration des arteriellen Blutes:**

Regime	Zeit [min]	PO <sub>2</sub> [mmHg]	pCO <sub>2</sub> [mmHg]	pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/l]
A	0	82,65 ± 8,73	37,04 ± 3,79	7,37 ± 0,04	20,91 ± 1,67
A	15	85,03 ± 13,39	37,28 ± 4,07	7,36 ± 0,04	20,96 ± 1,90
A	120	85,20 ± 8,23	37,62 ± 3,23	7,37 ± 0,03	21,23 ± 1,96
B	0	85,05 ± 9,04	36,28 ± 4,66	7,37 ± 0,04	20,83 ± 2,87
B	15	83,17 ± 6,53	37,80 ± 4,90	7,35 ± 0,04	21,12 ± 3,06*
B	120	85,42 ± 9,91	36,91 ± 4,23	7,38 ± 0,04	21,26 ± 2,67*
C	0	88,44 ± 11,31	36,25 ± 3,40	7,38 ± 0,04	20,78 ± 2,28
C	15	84,56 ± 8,82	39,05 ± 2,69***	7,38 ± 0,03	22,81 ± 1,72***
C	120	85,81 ± 8,59	38,66 ± 3,11**	7,44 ± 0,03***	25,74 ± 1,61***

**Tabelle 17:** Die arteriellen Blutgase, der pH-Wert und die Bikarbonatkonzentration im arteriellen Blut der Patienten im Verlauf der Regimes A, B und C. \* p<0,05, \*\* p<0,01 \*\*\* p<0,001 (Vergleich mit Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 Minuten).

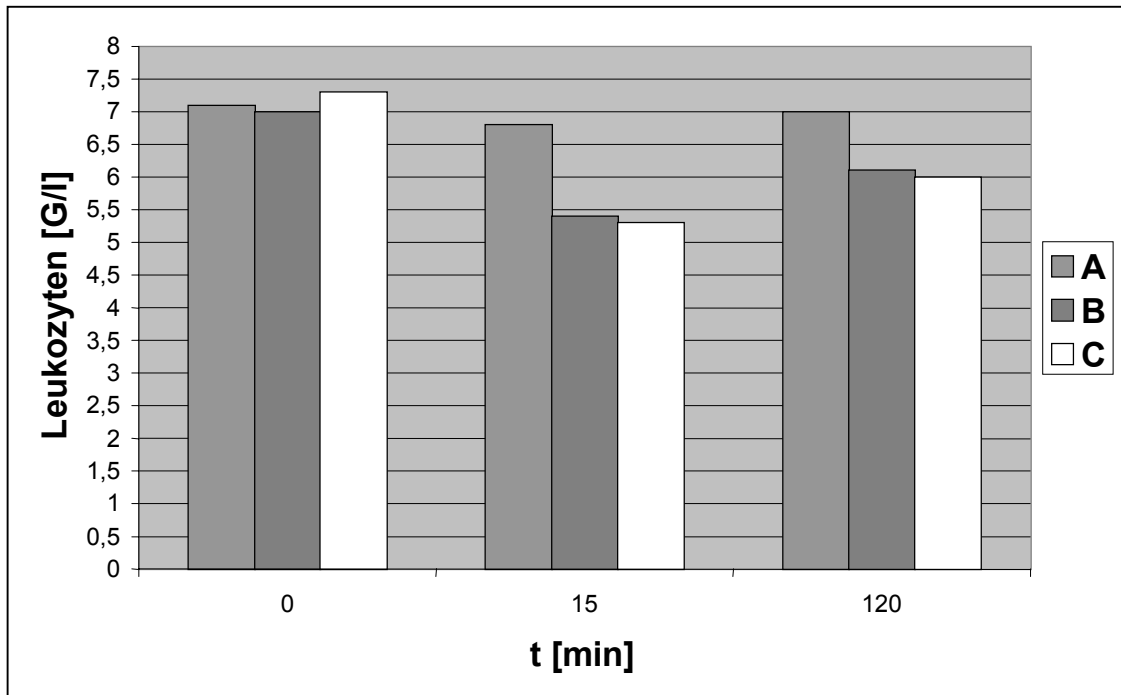
#### 4.7 **Leukozyten:**

In Abbildung 14 bzw. Tabellen 18 und 19 ist der Einfluß der 3 Behandlungsregimes auf die Leukozytenzahl im peripheren Blut dargestellt.

**Vor Versuchsbeginn** zum Zeitpunkt  $t_0$ , gab es bei den drei Regimes keinen signifikanten Unterschied der Leukozytenzahlen im peripheren Blut (Ausgangswerte). Sie betragen für Regime A:  $7,1 \pm 1,5$  G/l, für Regime B:  $7,0 \pm 1,7$  G/l und für Regime C:  $7,3 \pm 1,4$  G/l.

**Nach 15 Minuten** kam es bei allen drei Behandlungsregimes zu einem signifikanten Abfall der Leukozytenzahlen ( $p < 0,05$  für Regime A,  $p < 0,001$  für Regime B und C), der jedoch verschieden stark ausgeprägt war. Die Leukozyten fielen bei Regime A auf  $6,8 \pm 1,4$  G/l, bei Regime B auf  $5,4 \pm 1,2$  G/l und bei Regime C auf  $5,3 \pm 1,6$  G/l.  $p < 0,001$  für den Vergleich zwischen Regime A und B;  $p < 0,01$  für den Vergleich zwischen Regime A und C. Der Vergleich zwischen Regime B und C war nicht signifikant.

**Nach 120 Minuten** kam es bei allen drei Regimes zu einem Wiederanstieg der Werte. Bei Behandlungsregime A auf  $7,0 \pm 1,9$  G/l (nicht signifikant), bei Regime B auf  $6,1 \pm 1,5$  G/l ( $p < 0,01$ ) und bei Regime C auf  $6,0 \pm 1,7$  G/l ( $p < 0,01$ ). Der Wert bei Regime A unterschied sich nicht signifikant vom Ausgangswert. Regime B und C:  $p < 0,01$ . Der Vergleich der Regimes untereinander ergab für Regime A und B:  $p < 0,01$ , für Regime A und C und für Regime B und C allerdings keine Signifikanz.



**Abbildung 14:** Darstellung der Leukozytenzahlen im peripheren Blut im Verlauf der Behandlungsregimes (in G/l).

Zeit [min]	0	15	120
Regime A	7,1 ± 1,5	6,8* ± 1,4	7,0 ± 1,9
Regime B	7,0 ± 1,7	5,4*** ± 1,2	6,1** ± 1,5
Regime C	7,3 ± 1,4	5,3*** ± 1,6	6,0** ± 1,7

**Tabelle 18:** Die Leukozytenzahl im Verlauf des Versuches. Vergleich von Regime A, B und C. Angabe der Werte in G/l. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (Mittelwertsvergleich mit den entsprechenden Ausgangswerten zum Zeitpunkt 0 Minuten)

Patient Nr.	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	0 min	0 min	0 min	15 min	15 min	15 min	120 min	120 min	120 min
1	6,3	6,3	6,5	5,8	4,5	3,8	6,6	5,5	5,7
2	7,4	7	7,5	7,4	7,1	5,2	7,7	8	6,2
3	10,4	10,7	8,8	10	6,7	6,3	10,3	7,9	7
4	6	6,8	7,3	5,6	5,3	4,4	6,4	5,9	4,1
5	8,6	6,9	8,3	8,3	5,7	5,5	8,5	6,5	5,1
6	6,9	7,9	7,3	6,3	5,3	4,7	8,3	4,7	5,6
7	7,5	6,9	7,4	7,7	5,9	5,6	8,1	6,3	5,9
8	7,4	6,2	6,6	6,4	5	4,8	5,3	5	5,3
9	9	9,4	8,1	8,8	7,6	6,1	8,1	8,4	6,9
10	5,6	5,6	4,9	5,6	3,9	4,3	3,8	5	5,5
11	5,9	4,4	4,7	5,4	4,1	3,3	5,4	4,2	4,1
12	8,5	8,8	8,9	7,7	6,4	6,8	7,9	7,5	7,1
13	6,2	6,6	8	6,6	4,9	4,6	8,7	7,3	7,9
14	5,1	5,2	6	4,8	3,8	3,7	3,5	3,5	3,8
15	6,3	5,6	9,3	6,3	4,5	9,9	6,6	5,5	10,2

**Tabelle 19:** Leukozytenzahlen in G/l

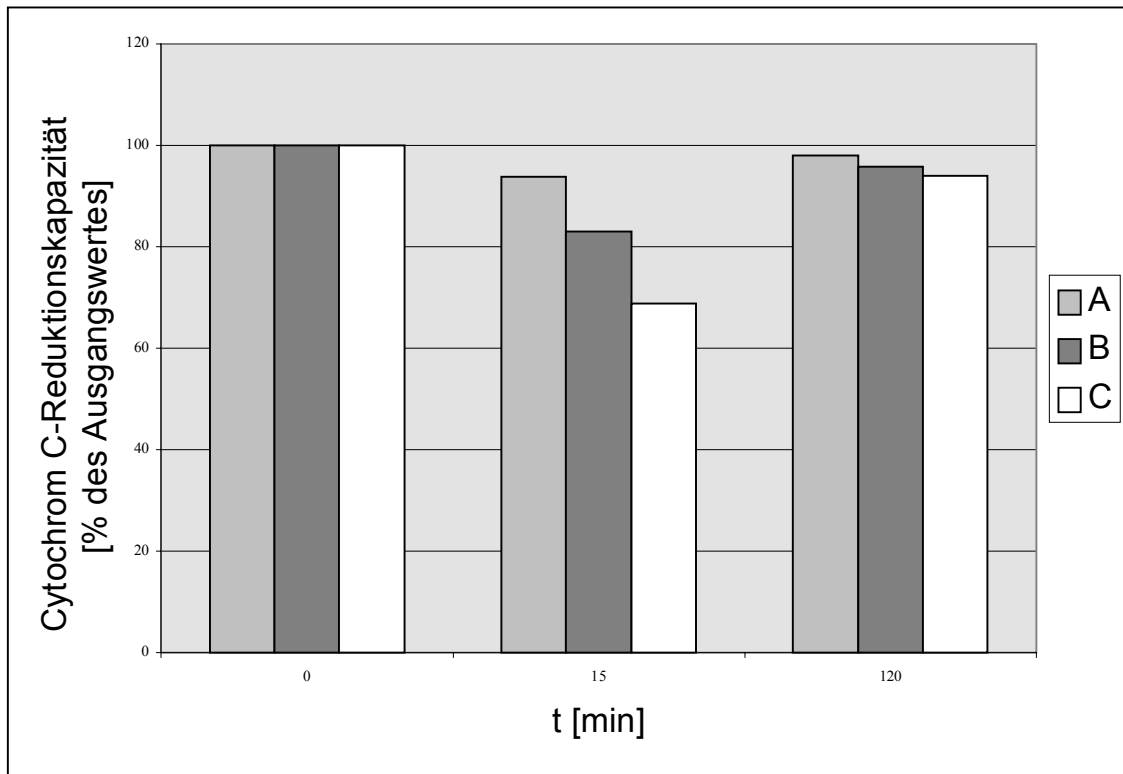
#### 4.8 **Cytochrom C-Reduktionskapazität von PMN**

Abbildung 15 bzw. Tabelle 21 und 20 zeigen den Einfluß der 3 Versuchsregimes auf die Cytochrom C-Reduktionskapazität der PMN.

Die Ausgangswerte **vor Versuchsbeginn** zum Zeitpunkt  $t_0$  unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

**15 Minuten nach Versuchsbeginn** fiel die Cytochrom C-Reduktionskapazität hoch signifikant ab. Bei Regime A betrug sie noch  $94 \pm 22\%$  des Ausgangswertes, bei Regime B  $83 \pm 21\%$  des Ausgangswertes und bei Regime C  $69 \pm 40\%$  des Ausgangswertes. Der Abfall ist bei Regime B stärker ausgeprägt als bei Regime A und bei Regime C stärker als bei Regime B;  $p < 0,001$  für den Abfall sowie für den Vergleich der Regime B und C untereinander. Der Vergleich der Regime A und B nach 15 Minuten untereinander war nicht signifikant.  $p < 0,01$  für den Vergleich von Regime A und C nach 15 Minuten untereinander.

**Nach 120 Minuten** Versuchsdauer kam es bei allen drei Regimes zu einem Wiederanstieg der Werte. Bei Regime A auf  $98 \pm 22\%$  des Ausgangswertes, bei Regime B auf  $96 \pm 21\%$  des Ausgangswertes und bei Regime C auf  $94 \pm 38\%$  des Ausgangswertes.  $p < 0,001$  für Regime B und C.  $p < 0,01$  für Regime A. Der Vergleich mit den Werten zu Beginn ergab für Regime A:  $p < 0,01$ , für Regime B und C:  $p < 0,001$ . Die Regimes A, B und C unterschieden sich nach 120 Minuten nicht signifikant voneinander.



**Abbildung 15:** Die Cytochrom C-Reduktionskapazität der polymorphkernigen Granulozyten im Verlauf der 3 Versuchsregimes (in Prozent des Ausgangswertes)

Zeit [min]	0	15	120
Regime A	100 ± 22	94*** ± 22	98** ± 22
Regime B	100 ± 21	83*** ± 21	96*** ± 21
Regime C	100 ± 34	69*** ± 40	94*** ± 38

**Tabelle 21:** Darstellung der Cytochrom C-Reduktionskapazität von polymorphkernigen Granulozyten während der drei Versuchsregimes in % vom arithmetischen Mittel des Ausgangswertes vor Versuchsbeginn. \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 (Mittelwertsvergleich mit entsprechendem Wert nach 0 Minuten)



Patient Nr.	A	A	A	B	B	B	C	C	C
	0 min	15 min	120 min	0 min	15 min	120 min	0 min	15 min	120 min
1	0,235	0,212	0,232	0,154	0,120	0,138	0,122	0,084	0,102
2	0,211	0,197	0,209	0,208	0,183	0,200	0,235	0,195	0,210
3	0,205	0,190	0,205	0,265	0,245	0,250	0,140	0,075	0,130
4	0,195	0,192	0,193	0,180	0,169	0,177	0,161	0,108	0,154
5	0,231	0,232	0,230	0,266	0,200	0,242	0,275	0,177	0,268
6	0,177	0,165	0,170	0,214	0,159	0,213	0,256	0,164	0,255
7	0,192	0,181	0,186	0,215	0,171	0,209	0,146	0,092	0,143
8	0,207	0,187	0,183	0,198	0,162	0,196	0,109	0,072	0,108
9	0,231	0,216	0,231	0,263	0,188	0,252	0,181	0,115	0,166
10	0,138	0,128	0,137	0,158	0,141	0,156	0,150	0,102	0,114
11	0,340	0,306	0,326	0,169	0,146	0,161	0,145	0,099	0,138
12	0,230	0,225	0,228	0,293	0,230	0,274	0,105	0,083	0,099
13	0,258	0,250	0,258	0,219	0,194	0,203	0,272	0,176	0,272
14	0,209	0,187	0,204	0,271	0,224	0,262	0,183	0,132	0,181
15	0,144	0,136	0,144	0,284	0,249	0,274	0,285	0,243	0,282

**Tabelle 22:** Extinktionsdifferenz (Cytochrom C-Reduktionstest)

## 5 Diskussion

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt in der Beurteilung der jeweiligen Biokompatibilität der drei Hauptkomponenten (Schlauchsystem, Dialysemembran, Dialysat) eines Hämodialysekreislaufes. Zusätzlich soll eine Aussage über die Eignung der peripheren Leukozyten, des oxidativen Granulozytenstoffwechsels, der Körpertemperatur und des Energieumsatzes des Dialysepatienten als Index für die Biokompatibilität der o.g. Komponenten getroffen werden.

### 5.1 ***Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf den oxidativen Stoffwechsel von PMN:***

Eine alleinige extrakorporale Zirkulation, ohne Kontakt des Blutes zu einer Dialysemembran oder zum Dialysat führt zu einer meßbaren Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels. Weiter verstärkt wird dieses Phänomen durch den Kontakt mit der Dialysatormembran. Am stärksten wird der oxidative Granulozytenstoffwechsel stimuliert, wenn zusätzlich Dialysatfluß und Ultrafiltration (Regime C) stattfindet. Alle drei Komponenten (Schlauchsystem, Dialysemembran, Dialysat) aktivieren PMN. Jede Komponente separat leistet somit einen Beitrag zur Bioinkompatibilität des Hämodialysekreislaufes.

Die Messung der Sauerstoffradikalproduktion von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten mittels Cytochrom C-Test, nach vorheriger Isolierung dieser Zellen aus Vollblut, ist ein arbeits- und zeitintensives Verfahren. Sorgfältig durchgeführt, stellt es aber eine sehr gute und zuverlässige Methode zur Bestimmung der Biokompatibilität dar. Zudem ist die Erfassung der Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels als funktioneller Test von Störgrößen wie z.B. dialysebedingten Schwankungen des Intravasal-Volumens unabhängig.

## **5.2 Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf die periphere Leukozytenzahl:**

Schon bei einer extrakorporalen Zirkulation ohne Dialysemembran und ohne Dialysatkontakt kommt es zu einem transitorischen Abfall der Leukozytenzahl im peripheren Blut. Unabhängig von dieser Studie wurde ein Abfall der Leukozyten bei alleiniger Verwendung eines Schlauchsystems auch in Voruntersuchungen zu einer Dissertation beobachtet [13]. Weiter verstärkt wird die Leukopenie durch den Kontakt mit der Dialysatormembran. Dabei scheint es durch die in der Einleitung geschilderten, komplexen immunologischen Mechanismen zur Expression von Adhäsionsmolekülen auf Granulozytenmembranen zu kommen, die schließlich in der Sequestration dieser Zellen in den kapillarreichen Strombahnen des Dialysepatienten mündet. Man könnte vermuten, daß das Ausmaß der transitorischen Leukopenie bei zusätzlichem Dialysatfluß weiter zunimmt. In der vorliegenden Arbeit war die Leukopenie bei zusätzlichem Dialysatfluß und Ultrafiltration (Regime C) allerdings nicht signifikant stärker ausgeprägt als beim alleinigen Dialysatorkontakt (Regime B). Diese Annahme, gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

Es ist zu bedenken, daß die Ultrafiltration zu einer Hämokonzentration führt [173], [259], die der Leukopenie prinzipiell entgegenwirken könnte. Das Ausmaß der Hämokonzentration ist dabei stark abhängig von der „Plasmawiederauffüllungsrate“, die wiederum hauptsächlich von der Ultrafiltrationsrate und der Natriumkonzentration des Dialysates abhängt [47], [125], [228], [243]. Weitere Faktoren die Einfluß auf die Plasmawiederauffüllungsrate haben sind Acetat (durch Veränderung der Starlingschen Kräfte im Kapillarbett) [108], [137], [153], [47] und der Hydratationszustand (Menge des interstitiellen Volumens) des Patienten [243], [47]. Insgesamt scheinen die Schwankungen des Intravasalvolumens während der Hämodialyse eher moderat zu sein. Studien, die sich mit der Hämokonzentration während der Hämodialyse beschäftigten, beobachteten dieses Phänomen bezogen auf die gesamte Dialysedauer. Die Messungen lagen meist vor und nach Dialyse. Eine fundierte, statistisch signifikante

Aussage zum Intravasalvolumen vor Hämodialyse im Vergleich zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Beginn der Hämodialyse, ist aus der zugänglichen Literatur nicht zu entnehmen. Betrachtet man nachträglich die in der vorliegenden Studie mitbestimmten Hämatokrit- und Hämoglobinwerte sowie die Erythrozytenzahlen im peripheren Blut, so unterliegen sie nur minimalen Schwankungen in beide Richtungen ohne statistische Signifikanz. Ob die Hämokonzentration in den ersten 15 Minuten der Hämodialyse überhaupt ein Ausmaß annimmt, das ausreicht einen diskreten Abfall der Leukozyten zu verschleiern kann zur Zeit nicht abschließend beurteilt werden. Vielleicht trägt die Abnahme des Intravasal-Volumens durch Ultrafiltration aber zum Wiederanstieg der Leukozyten (Rebound) gegen Ende der Dialyse bei.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, daß manche Komplementaktivierungsprodukte, wie C3a und C5a ein sehr niedriges Molekulargewicht besitzen und so, bei der Verwendung von biokompatiblen High-Flux-Membranen, durch die größeren Poren in das Dialysat verlorengehen können. Damit wären sie nicht mehr biologisch wirksam und damit ohne Einfluß auf die transitorische Leukopenie.

Ein dritter Grund ist die meist niedrige Patientenzahl bei vielen Untersuchungen, so daß moderate Schwankungen der Leukozytenzahl möglicherweise keine statistische Signifikanz erlangen.

Prinzipiell sollte man in zukünftigen Untersuchungen die Leukozytenzahl um den Grad der Hämokonzentration korrigieren. Als Korrekturfaktor könnte z.B. das Verhältnis der Gesamteiweißkonzentration zum Meßzeitpunkt zu der Gesamteiweißkonzentration vor Ultrafiltrationsbeginn oder schlicht der Hämatokrit dienen. Diese leicht durchzuführende Maßnahme könnte die Leukozytenzahl zu einem noch genaueren Parameter der Biokompatibilität machen, der mit wenig Aufwand in jedem Routinelabor kostengünstig erhoben werden könnte!

### **5.3 Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf den Energieumsatz:**

Durch diese Untersuchung konnte entgegen der Arbeitshypothese bei keinem der Regimes eine Energieumsatzsteigerung des Patienten nachgewiesen werden. Nach 15 Minuten war der Energieumsatz bei allen drei Regimes abgefallen. Zwischen den Regimes konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied des Energieumsatzes festgestellt werden.

Die dem Energieumsatzabfall zugrundeliegende verminderte Sauerstoffaufnahme nach 15 Minuten kann nicht auf eine Störung des pulmonalen Gasaustausches zu diesem Zeitpunkt zurückgeführt werden. Dabei müßte nämlich entsprechend auch der arterielle Sauerstoffpartialdruck sinken, ein in der Literatur häufig beschriebenes und in seinen Ursachen außerordentlich kontrovers diskutiertes Phänomen [18], [23], [175], [210]. In dieser Studie konnten dem entgegen keine signifikanten Veränderungen des arteriellen  $pO_2$  im Verlauf der Regimes festgestellt werden. Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck zeigte im Verlauf der Regimes A und B auch keine signifikanten Veränderungen, während er bei Regime C nach 15 und 120 Minuten im Vergleich zum Beginn hoch signifikant erhöht war. Dies kam allerdings mit Sicherheit durch den zusätzlichen Dialysatfluß zustande, denn Bicarbonatdialysat hat abhängig von seinem Acetatgehalt im Vergleich zum arteriellen Blut einen deutlich höheren  $pCO_2$  [18]. Der dadurch erhöhte arterielle  $pCO_2$  scheint aber in diesem Fall nicht genug Einfluß auf den Atemantrieb gehabt zu haben, um die Ventilation zu steigern.

Unwahrscheinlich erscheint ebenfalls, daß die verminderte Sauerstoffaufnahme nach 15 Minuten auf eine psychisch bedingte Hyperventilation zu Beginn der Messung zurückzuführen ist, ein methodisch nicht 100-prozentig auszuschließendes Phänomen. Sie könnte sich nach einigen Minuten (nach „Gewöhnung“ des Pat. an die wenig vertraute Situation unter der Meßhaube) wieder normalisiert haben. Dieser Effekt ist aber in der vorliegenden Studie durch das Verhalten der arteriellen Blutgase nahezu ausgeschlossen. Zudem konnte subjektiv bei den Probanden beobachtet werden, daß die Toleranz unter der Meßhaube zu verweilen eher mit zunehmender Meßdauer abnahm. Der

Grund des Abfalls des Energieumsatzes nach 15 Minuten ist letztlich ein noch völlig ungeklärtes Phänomen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, daß die Erfassung des Energieumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie, zur Erfassung der Biokompatibilität des Dialysesystems weniger geeignet ist. Im Kontrast zu den Parametern oxidativer Granulozytenstoffwechsel und Leukozytensturz, wird der Energieumsatz des dialysexponierten Menschen scheinbar nicht schon von dem Blutkontakt zu einem Dialyseschlauchsystem oder einer Dialysemembran beeinflusst. Das Ausmaß der Kontamination des Dialysates mit Endotoxinen wie LPS oder Lipid-A könnte allerdings durchaus einen nicht unerheblichen Energieumsatzanstieg zur Folge haben, denn es führt nachweislich zu febrilen Reaktionen [201], die nach der RGT-Regel [234] mit einem Energieumsatzanstieg korrelieren.

#### **5.4 Einfluß von Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysat auf die Körperkerntemperatur:**

Der Verlauf der Körperkerntemperatur während der Regimes A,B und C konnte die Arbeitshypothesen nicht stützen. Die Regimes unterschieden sich hinsichtlich der Körpertemperatur zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Sie fielen im Verlauf aller drei Regimes ab. Zumindest in dem Zeitraum der ersten 120 Minuten der extrakorporalen Zirkulation scheint die mathematische Analyse von Gotch [86] nicht brauchbar, um das Verhalten der Körpertemperatur vorherzusagen. In der vorliegenden Studie betrug der Wärmeverlust über den extrakorporalen Kreislauf 100 kJ/h. Dies sind 34% der geschätzten endogenen Wärmeproduktion von 294 kJ/h, also deutlich weniger als die nach Gotch geforderten 45%, die mindestens notwendig sein sollen, um einen Abfall von  $T_B$  zu erreichen. Nach seiner Analyse müßte die sonstige Wärmeabgabe des Körpers (Konvektion, Verdunstung, Strahlung) um den Faktor 15,2 abfallen und als Resultat die Körpertemperatur steigen. Unter dieser Betrachtungsweise wird die Hypothese eines baroreflexvermittelten Körpertemperaturanstiegs, wie Gotch ihn beschreibt, sehr unwahrscheinlich.

Vermuten könnte man, daß in der vorliegenden Studie der Verlauf der Temperaturkurve zwischen 90 und 120 Minuten ein Hinweis auf die Biokompatibilität des Systems ist. Die Tendenz ist hier bei Regime A ein weiterer leichter Abfall von  $T_B$ , bei Regime B eine unveränderte Körperkerntemperatur und bei Regime C ein leichter Anstieg. Dies bleibt aber aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz eine Hypothese, die weiterer Prüfung bedarf. Weiterhin könnte man mutmaßen, daß sich diese Tendenz, wenn man ein längeres Meßintervall (z.B. 180 Minuten) gewählt hätte fortsetzt und zum Zeitpunkt 180 Minuten signifikant werden könnte. Es stellt sich die zentrale Frage, warum Studien mit vergleichbaren Energieflußraten im extrakorporalen System [142], [204], [14], [227], [171], [140], [127], [159] so diskrepante Verläufe der Körpertemperatur fanden. Sogar zwei aufeinander folgende Studien innerhalb der gleichen Abteilung (die vorliegende Arbeit und [140]) lieferten bezüglich der Körperkerntemperatur konträre Ergebnisse.

Intensive Überlegungen hinsichtlich eines möglichen methodischen Unterschiedes zwischen den beiden Studien lenkten die Aufmerksamkeit auf die Umkehrosmoseanlage. Sie war inzwischen ausgetauscht und so in diesen beiden Studien nicht identisch. Möglicherweise war das Dialysat in den Studien, die einen Körpertemperaturanstieg registrierten stärker kontaminiert als in denen, die einen Abfall beschrieben. Vielleicht haben nicht alle Phänomene, die zur Biokompatibilität beitragen, auch einen bedeutsamen Einfluß auf die Körpertemperatur. Es liegt nahe, daß die Materialien des extrakorporalen Kreislaufs per se wenig Einfluß auf die Körpertemperatur im Sinne einer febrilen Reaktion haben. Wichtiger scheint die Fähigkeit der Dialysemembran zu sein, Endotoxine passieren zu lassen oder zu adsorbieren und der Kontaminationsgrad des Dialysates. Die Körpertemperatur ist also wahrscheinlich der transitorischen Leukopenie und dem oxidativem Granulozytenstoffwechsel als Parameter zur Biokompatibilitätsbeurteilung unterlegen.

Zusammenfassend wird deutlich, daß alle Komponenten eines extrakorporalen Dialysekreislaufs einen meßbaren Einfluß auf die Homöostase des Dialysepatienten haben. Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Biokompatibilität ist also nicht nur bei den Dialysemembranen vorhanden, sondern auch bei den Schlauchmaterialien und der Dialysatflüssigkeit. Der Kontaminationsgrad des Dialysats mit bakteriellen Zellwandfragmenten wie LPS oder Lipid-A u.a., scheint einen deutlichen Beitrag zu febrilen- und anderen Akutphasereaktionen des Hämodialysepatienten zu leisten. Der Qualität dieser Komponente sollte in der Routine noch mehr Beachtung geschenkt und Kontrollen intensiviert werden.



## 6 Zusammenfassung

Auch heute noch spielt das Phänomen der Bioinkompatibilität von Dialysematerialien eine entscheidende Rolle in der Entstehung von typischen, wenn auch nicht spezifischen, langfristigen Folgeerkrankungen, die aus der chronischen Hämodialyse resultieren. Um das Maß dieser Bioinkompatibilität zu quantifizieren, haben sich einige Parameter besonders gut bewährt. Zur Erfassung gut geeignet ist die Komplementaktivierung im Plasma [5], [9], [42], [70], [109], [110], [112], [144], [193], [197] (sie spiegelt sich insbesondere in der C3a/C3a<sub>des Arg</sub><sup>-</sup> und der C5a/C5a<sub>des Arg</sub><sup>-</sup>-Konzentration wider), der Grad der Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels [51], [79], [104], [109], [134], [135], [143], [181] (Messung z.B. mittels Cytochrom C-Reduktionstest), eine transitorische Leukopenie in der Initialphase der Dialyseprozedur [7], [9], [25], [41], [70], [110], [111], [119], [191], [232], [236], [251] und die Ausschüttung von Interleukinen (z.B. IL-1, IL-6 und TNF) [5], [15], [17], [20], [55], [63], [90], [112], [144], [166], [193], [197], [217]. Bei Urämikern ist die Körpertemperatur niedriger als bei Gesunden [10], [116], [130], [131], [159], [220], [246]. Während der Hämodialyse wird häufig ein Anstieg der Körpertemperatur im Sinne einer febrilen oder hyperthermen Reaktion und ein Anstieg des endogenen Energieumsatzes beobachtet, auch wenn die thermische Energiebilanz im extrakorporalem System gleich Null ist, also weder Wärme zugeführt, noch entzogen wird [47], [131], [139], [140], [141], [142], [145], [146], [159], [167], [168], [169], [170], [205], [209], [145], [146]. Diese Beobachtung wurde auf eine Baroreflex-vermittelte Vasokonstriktion [86], [140] oder auf eine durch Endotoxinfragmente im Dialysat verursachte febrile Reaktion [60], [201], [205] zurückgeführt. Letztlich scheint eine komplexe Summe aus Pyrogenen, Kryogenen und dem Hydratationszustand des Menschen, die Regulation der Körpertemperatur zu bedingen [114], [131]. Für die Steigerung des Energieumsatzes wurde zudem eine vermehrte Atemarbeit verantwortlich gemacht. Diese könnte zwei Ursachen haben: 1. ein aus der Sequestration von Leukozyten in den pulmonalen Kapillaren resultierendes interstitielles Lungenödem könnte die Atemarbeit steigern [140]. 2. der stark erhöhte pCO<sub>2</sub> im Bicarbonatdialysat [18] und konsekutiv arteriell könnte

ebenfalls einen Anstieg des Atemantriebs bewirken. Der Versuch die Körpertemperatur und den Energieumsatz zur Erfassung der Biokompatibilität von Dialysematerialien zu benutzen zeigte, daß beide Parameter nur eingeschränkt dieser Funktion genügen. Sie wirken weniger sensibel als die Erfassung von Komplementsystem, Interleukinen, Leukozytensturz und oxidativem Granulozytenstoffwechsel. Nicht alle Biokompatibilitätsphänomene, vermögen die Körpertemperatur und den Energieumsatz zu beeinflussen. Die vorliegende Untersuchung zeigt eindrücklich, daß weder die Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels noch die vorübergehende Leukozytopenie ausschließlich membrangebundene Phänomene sind, sondern, wenn auch in geringerem Ausmaß, schon bei einer extrakorporalen Zirkulation ohne Kontakt zu einer Dialysemembran und ohne Dialysatkontakt auftreten. Die Aktivierung des oxidativen Granulozytenstoffwechsels und der Leukozytensturz waren bei alleinigem Kontakt zu einem Dialyseschlauchsystem (Regime A), bei Kontakt zum Schlauchsystem und einer Dialysemembran (Regime B) und bei Kontakt zu Schlauchsystem, Dialysemembran und Dialysatflüssigkeit nachweisbar, jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt. Daraus wird deutlich, daß alle Komponenten eines extrakorporalen Dialysekreislaufs einen meßbaren Einfluß auf die Homöostase des Dialysepatienten haben. Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Biokompatibilität ist also nicht nur bei den Dialysemembranen vorhanden, sondern auch bei den Schlauchmaterialien und der Dialysatflüssigkeit. Der Kontaminationsgrad des Dialysats mit bakteriellen Zellwandfragmenten wie LPS oder Lipid-A u.a., scheint einen deutlichen Beitrag zu febrilen- und anderen Akutphasereaktionen des Hämodialysepatienten zu leisten. Der Qualität dieser Komponente sollte in der Routine noch mehr Beachtung geschenkt und Kontrollen intensiviert werden.

# 7 Anhang

## 7.1 Formular für die Eintragungen am Krankenbett:

BTM/03: Regime \_ Patient Nr. \_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Zeit:	-30 min	-15 min	0 min	15 min	20 min	110 min	120 min	125 min
Ohrtemperatur								
RR								
Pulsfrequenz								
Atemfrequenz								
Deltatrac		Maske positionieren	Messung 1	Messung 2	Maske entfernen	Maske positionieren	Messung 3	Maske entfernen
BTM			Meßstart				Meßende	
Blutentnahmen								
Blutbild (3 ml EDTA)								
Strichcode nr.		00		00			00	
Klinische Chemie (8 ml Serum)								
Komplement (5ml EDTA)								
Zytokine (5 ml Serum)								
Cytochrom C-Reduktion (10 ml Citrat)								
BGA								
pH								
pCO <sub>2</sub>								
pO <sub>2</sub>								
tHb								
sO <sub>2</sub>								
HCO <sub>3</sub> <sup>-c</sup>								
SBC <sub>c</sub>								
tCO <sub>2</sub> (P) <sub>c</sub>								
ABE <sub>c</sub>								
SBE <sub>c</sub>								
tO <sub>2e</sub>								
Bemerkungen								

**7.2 Formular für die Eintragungen im Labor:**

Labordaten:

Datum: \_\_\_\_\_

Patient Nr.: \_\_\_\_

Regime: \_\_\_\_

*Komplement/Zytokine*

Proben (je 2)	Zentrifugiert	eingefroren
t <sub>0</sub>		
t <sub>15</sub>		
t <sub>120</sub>		

*Granulozytenzählung*

Zellzahlen in der Thoma-Zählkammer:

	Zellzahl von Probe: t <sub>0</sub>	Zellzahl von Probe: t <sub>15</sub>	Zellzahl von Probe: t <sub>120</sub>
1. Zählung			
2. Zählung			
Mittelwert	<b>Z<sub>0</sub>=</b>	<b>Z<sub>15</sub>=</b>	<b>Z<sub>120</sub>=</b>

Z= Zellzahl in der Thoma-Zählkammer, d.h. Zellzahl in einem Volumen von 0,1 µl

Damit alle drei Proben die gleiche Zellkonzentration haben, verdünnt man die zwei höher konzentrierten auf die Konzentration der niedrigsten!

V <sub>verd.0</sub>	= (Z <sub>0</sub> /Z <sub>min</sub> - 1) x 10 <sup>3</sup> µl	= _____ µl
V <sub>verd.15</sub>	= (Z <sub>15</sub> /Z <sub>min</sub> - 1) x 10 <sup>3</sup> µl	= _____ µl
V <sub>verd.120</sub>	= (Z <sub>120</sub> /Z <sub>min</sub> - 1) x 10 <sup>3</sup> µl	= _____ µl

*Cytochrom C-Reduktionstest*

Extinktion	t <sub>0</sub>	t <sub>15</sub>	t <sub>120</sub>
E <sub>probe</sub> - E <sub>leerwert</sub> (1)			
E <sub>probe</sub> - E <sub>leerwert</sub> (2)			
Mittelwert			
% von E <sub>t<sub>0</sub></sub>	100		

Bemerkungen:

## 7.3 **Formular für die Einverständniserklärung des Patienten:**

FACHBEREICH  
HUMANMEDIZIN



**KLINIKUM**  
der Philipps-Universität  
Marburg

ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN

Abteilung für Nephrologie

ZIM, Abt. f. Nephrologie, Baldingerstraße, 35033 Marburg

Leiter: Prof. Dr. H. Lange

Baldingerstraße, 35033 Marburg

Telefon (06421) 286481

Telefax (06421) 21 76 3

### Einverständniserklärung

für die Studie

#### „Indirekte Kalorimetrie und thermischer Energiefluß als Parameter der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation bei der Hämodialyse des Menschen“ (Phase 1)

Hiermit erkläre ich Herr/Frau.....geb. am..... mich bereit, an der Studie teilzunehmen. Über das Studienziel sowie den Verlauf wurde ich von Herrn Dr. .... informiert. Für etwaige Nachfragen hat ausreichend Zeit bestanden. Das Informationsblatt „Thermischer Energiefluß über dem Dialysator und indirekte Kalorimetrie als Parameter der Biokompatibilität der extrakorporalen Zirkulation unter Hämodialyse des Menschen. (Phase 1) ist mir ausgehändigt und erklärt worden.

Ich bin darüber aufgeklärt, daß ich meine Zustimmung zur Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne daß mir dadurch Nachteile entstehen. Ferner wurde ich darüber informiert, daß die gewonnenen Daten in anonymisierter Form zur wissenschaftlichen Bearbeitung verwandt werden. Eine Weiterleitung von personenbezogenen Daten an Dritte wird nicht stattfinden.

Marburg, den.....

.....  
Unterschrift

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Das Komplementsystem. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Immunologie. Hans Huber Verlag Bern, Göttingen, Toronto, Seattle (1996) 354-380 ISBN 3-456-82596-X
- [2] Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Zytokine. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Immunologie. Hans Huber Verlag Bern, Göttingen, Toronto, Seattle (1996) 289-316 ISBN 3-456-82596-X
- [3] Abe R, Wakabayashi T, Takeuchi H: Measurement of relative plasma volume and plasma refilling rate during ultrafiltration of hemodialysis by measuring apparatus of plasma colloidal osmotic pressure. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 88/7 (1997) 684-693
- [4] Akopian AS, Koriakin MV, Golubov AA, Shevchenko AV: The activities of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic-adrenal systems during hemodialysis. Urol Nephrol (Mosk) 4 (1991) 45-50
- [5] Albright RC Jr, Smelser JM, McCarthy JT, Homburger HA, Bergstralh EJ, Larson TS: Patient survival and renal recovery in acute renal failure: randomized comparison of cellulose acetate and polysulphone membrane dialyzers. Mayo Clin Proc (2000) 75(11): 1141-1147
- [6] Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. Am J Nephrol 11 (1991) 102-111
- [7] Aljaama P, Bird PAE, Ward MK, Feest TG, Walker W, Tanboga H, Sussman M, Kerr DNS: Haemodialysis induced leucopenia and activation of complement: Effects of different membranes. Proc. Europ. Dial. Transpla. Ass. 15 (1978) 144-153
- [8] Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA: Pyrogenic reactions in patients undergoing high flux dialysis in the U.S., 1987-1989. J Am Soc Nephrol 1 (1990)347
- [9] Amadori A, Candi P, Saselli M, Massai G, Favilla S, Passaleva A, Ricci M: Hemodialysis leukopenia and complement function with different dialyzers. Kidney Int (1983); 24: 775-781
- [10] Ash SR: An explanation for uremic hypothermia. Int J Artif Organs

- (1991) 14(2): 67-69
- [11] Ashman RB: Fever. In: Roitt IM, Delves PJ: Encyclopedia of Immunology. Academic Press, London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto (1992) 559-561
- [12] Atkins E: Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* 40 (1960) 580-646
- [13] Bathke KD: Der Einfluß der Hämodialyse auf die Enzymfreisetzung und Degranulierung der neutrophilen Granulozyten. Vergleich verschiedener Dialysemembranen. Inaugural-Dissertation Marburg (1992)
- [14] Bazzato G, Coli U, Landini S, Lucatello S, Fracasso A, Morachiello P, Righetto Flavio, Scanferla F: Temperature monitoring in dialysis-induced hypotension. *Kidney Int* 28/17 (1985) 161-165
- [15] Betz M, Hänsch GM, Rautenberg EW, Bommer J, Ritz E: Cuprammonium membranes stimulate interleucin-1 release and arachidonic metabolism in monocytes in the absence of complement. *Kidney Int.* 34 (1988) 67-73
- [16] Bingel M, Arndt W, Schulze M, Floege J, Shaldon S, Koch KM, Götze O: Comparative Study of C5a Plasma Levels with Different Hemodialysis Membranes Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Nephron* (1989) 51: 320-324
- [17] Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA: Human Interleukin-1 production during Hemodialysis. *Nephron* (1986); 43: 161-163
- [18] Blanchet F, Kanfer A, Cramer E, Benyahia A, Georges R, Méry JP, Amiel C: Relative contribution of intrinsic lung dysfunction and hypoventilation to hypoxemia during hemodialysis. *Kidney Int* 26 (1984) 430-435
- [19] Bloomfeeld GL, Ridings PC, Blocher CR, Fisher BJ, Sugerman HJ, Nagamoto H, Fowler AA: OPC-6535, a superoxide anion production inhibitor, attenuates acute lung injury. *J Surg Res* (1997) 72(1): 70-77
- [20] Blumenstein M, Schmidt B, Ward R, Ziegler-Heitbrock HWL, Gurland HJ: Altered interleukin-1 production in patients undergoing hemodialysis;

- Nephron (1988); 50; 277-281
- [21] Bonomini M, Stuard S, Carreno MP, Settefrati N, Santarelli P, Haeffner-Cavaillon N, Albertazzi A: Neutrophil reactive oxygen species production during hemodialysis: role of activated platelet adhesion to neutrophils through P-selectin. *Nephron* 75(4) (1997) 402-411
- [22] Borregard N: The human neutrophil: funktion and dysfunktion. *Eur J Haematology* 41 (1988) 401-413
- [23] Bouffard Y, Viale JP, Annat G, Guillaume C, Percival C, Bertrand O, Motin J: Pulmonary gas exchange during hemodialysis. *Kidney Int* 30 (1986) 920-923
- [24] Böyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand. J. Clin.Lab. Invest.* 21 (1968) suppl. 97 pp 77-89
- [25] Brubaker LH, Nolph KD: Mechanisms of recovery from neutropenia induced by hemodialysis. *Blood* 38 (1971) 623-631
- [26] Brück K: Heat produktion and temperature regulation. In: Stave U: *Perinatal physiology*. Plenum, New York (1978) 455-498
- [27] Bucher U: *Labormethoden in der Hämatologie*. Hans Huber Verlag Bern, Stuttgart, Toronto; (1988) ISBN: 3-456-81662-6 Seite 30-34, 61-62
- [28] Buffard Y, Viale JP, Annat G, Guillaume C, Percival C, Bertrand O, Motin J: Pulmonary gas exchange during hemodialysis. *Kidney Int* 30 (1986) 920-923
- [29] Charpentier B, Lang P, Martin B, Noury J, Mathieu D, Fries D: Depressed polymorphnuclear leucocyte functions associated with normal cytotoxic functions of T and natural killer cells during chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 19 (1983) 288-294
- [30] Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis. effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24 (1983) 764-769
- [31] Chenoweth DE, Goodman MG, Weigle WO: Demonstration of a specific receptor for human C5a anaphylatoxin on murine macrophages. *J Exp Med* 156 (1982) 68-78



- [32] Chenoweth DE, Hugli TE: Demonstration of a specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leucocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 (1978) 227-234
- [33] Chensue SW, Shmyr-Forsch C, Otterness IG, Kunkel SL: The beta form is the dominant interleukin-1 released by murine peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 160 (1989) 404-408
- [34] Cheung AK, Parker CJ, Wilcox L, Janatova J: Activation of the alternative pathway of complement by cellulosic hemodialysis membranes. *Kidney Int* 36 (1989) 257-265
- [35] Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Immune dysfunction in uraemia. *Kidney Int* 52/62 (1997) 79-82
- [36] Cohen HJ, Chovaniec ME: Superoxide generation by digitonin-stimulated Guinea pig granulocytes. *J. Clin. Invest.* 61 (1978) 1081-1087
- [37] Colton CK: The interleukin hypothesis: A quantitative assessment. *Kidney Int* 33/24 (1988) 27-29
- [38] Cooper KE, Kasting NW, Lederis K, Veale WL: Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in natural suppression of fever in sheep. *J Physiol Lond* 295 (1979) 33-45
- [39] Cooper KE, Naylor AM, Veale WL: Evidence supporting a role for endogenous vasopressin in fever suppression in the rat. *J Physiol Lond* 387 (1987) 163-172
- [40] Cox PS, Rothenburg BA, Kluger MJ: Characterization of an endogenous cryogen that appears in urine. *Am J Physiol* 234 (Regulatory Integrative Comp Physiol 12) (1982) R241-R244
- [41] Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *New Engl J Med* (1977); 296: 769-774
- [42] Craddock PR, Fehr J, Dalmasso AP, Brigham KL, Jacob HS: Hemodialysis Leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* (1977); 59: 879-888

- [43] Creaven PJ, Plager JE, Huben RP, Takita H, Mittelman A, Proefrock A: Phase I clinical trial of recombinant tumor nekrosis factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 20 (1987) 137-144
- [44] Cross CE, Halliwell B, Borish ET: Oxigen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107 (1987) 526-545
- [45] Daerr WH, Windler ETE, Greten H: Peroxidative modification of very-low-density lipoproteins in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 63 (1993) 230-231
- [46] Dascombe MJ, Rothwell NJ, Sagay BO, Stock MJ: Pyrogenic and thermogenic effects of interleukin-1 $\beta$  in the rat. *Am J Physiol* 256 (Endocrinol Metab 19) (1989) E7-E11
- [47] Daugirdas JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 39 (1991) 233-246
- [48] Davis JM, Gallin JI: The neutrophil. In: Oppenheim JJ, Rosenstreich DL, Potter M: *Cellular Functions in Immunity and Inflammation*. Elsevier/North Holland, New York (1981) 77-102
- [49] DeLeeuw NKM, Blaustein H: Studies of blood passed through an artificial kidney. *Blood* 4 (1949) 653-659
- [50] Deppisch R, Schmitt V, Bommer J, Hänsch GM, Ritz E, Rautenberg EW: Fluid phase generation of terminal complement complex as novel index of bioincompatibility. *Kidney Int* 37 (1990) 696-706
- [51] Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT: Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: a randomized prospective study. *Nephron* 59 (1991) 279-285
- [52] Descamps-Latscha B, Herberlin A, Nguyen AT: Hemodialysis-membrane-induced phagocyte oxidative metabolism activation and interleukin-1 production. *Life Supp Sys* 4 (1986) 349-353
- [53] Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GS, Le HV, Nagabushan TL, Hamilton NC, Coceani F: Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest* 74 (1984) 906-913
- [54] Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM: New concepts on the pathogenesis of fever. *Ref Infect Dis* 10 (1988) 168-189

- [55] Dinarello CA, Koch KM, Shaldon S: Interleukin-1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. *Kidney Int* 33 (1988) 21-26
- [56] Dinarello CA, Wolff SM: Molecular basis of fever in humans. *Am J Med* 72 (1982) 799-819
- [57] Dinarello CA: An update on human interleukin-1: From molecular biology to clinical relevance. *J Clin Immunol* 5 (1985) 287-297
- [58] Dinarello CA: Biology of Interleukin-1. *FASEB J* 2 (1988) 108-115
- [59] Dinarello CA: Interleukin 1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during hemodialysis. *Kidney Int* 42/38 (1992) 68-77
- [60] Dinarello CA: Pathogenesis of fever during hemodialysis. *Contr Nephrol* 36 (1983) 90-99
- [61] Dittrich P, Gerland HJ, Kessel M, Massini MA, Wetzels E: *Hämodialyse und Peritonealdialyse*. Berlin, Heidelberg, New York (1970)
- [62] Dolinska-Laskos C, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E: Influence of long term dialysis therapy on function of the pituitary-adrenal axis in patients with chronic renal failure. *Pol Arch Med Wewn* 89/4 (1993) 275-285
- [63] Donica H: Evaluation of lipids peroxidation products vs. proinflammatory cytokines in hemodialysed patients. *Ren Fail* (2001) 23(2): 231-238
- [64] Du Bois EF: *Basal metabolism in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger (1924)
- [65] Dunn CJ, Fleming WE: The role of interleukin-1 in the inflammatory response with particular reference to endothelial cell-leukocyte adhesion. In: Kluger MJ, Oppenheim JJ, Powanda MC: *The Physiologic, Metabolic, and Immunologic Actions for Interleukin-1*. Alan R Liss Inc, New York (1985) 45-54
- [66] Elias AN, Vaziri ND, Pandian MR, Kaupke J: Plasma concentration of atrial natriuretic peptide, arginine vasopressin and hormones of the renin-angiotensin system in patients with end-stage renal disease. *Int J Artif Organs* 12/3 (1989) 153-158
- [67] Engel A, Kern WV, Mürdter G, Kern P: Kinetics and correlation with body temperature of circulating Interleukin-6, Interleukin-8, Tumor Necrosis

- Factor alpha and Interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 22 (1994) 160-164
- [68] Enia G, Catalano C, Pizzarelli F, Creazzo G, Zaccuri F, Mundo A, Iellamo D, Maggiore Q: The effect of dialysate temperature on hemodialysis leucopenia. *Proc EDTA 21* (1984) 167-172
- [69] Epperlein MM, Nourooz-Zadeh J, Jayasena SD, Hothersall JS, Noronha-Dutra A, Neild GH: Nature and biological significance of free radical generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9/3 (1998) 457-463
- [70] Falkenhagen D, Brown GS, Thomanek U, Levin NW, Ivanovich P, Bergstrom J, Kishimoto T, Klinkmann H: Behaviour of white blood cells and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* (1993); 8 Suppl 2: 8-14
- [71] Fasanella-d'Amore T, Wauters JP, Waeber B, Nussberger J, Brunner HR: Response of plasma vasopressin to changes in extracellular volume and/or plasma osmolality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 23/6 (1985) 299-302
- [72] Favero MS, Peterson NJ, Boyer KM, Carson LA, Bond WW: Microbial contamination of renal dialysis and associated risks. *Trans ASAIO* 20 (1974) 175-183
- [73] Feldberg W, Scott GM: Interferon fever in cats (Abstract). *J Physiol Lond* 355 (1984) 28
- [74] Fontana A, Weber E, Dayer JM: Synthesis of interleukin-1/endogenous pyrogen in the brain of endotoxin treated mice: a step in fever induction? *J Immunol* 133 (1984) 1696-1698
- [75] Frei K, Leist TP, Meager A, Gallo P, Leppert D, Zinkernagel RM, Fontana A: Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon- $\gamma$  in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. *J Exp Med* 168 (1988) 449-453
- [76] Fridovich I: Xanthine Oxidase. In Robert A Greenwald: *CRC Handbook of methods for oxygen radical research*. Franklin Book Company, Incorporated (1985) ISBN: 0-8493-2936-1 pp 51-53

- [77] Friess U, Rascher W, Ritz E, Gross P: Failure of arginine-vasopressin and other pressor hormones to increase in severe recurrent dialysis hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 10/8 (1995) 1421-1427
- [78] Galanos C: Endotoxin (Lipopolysaccharide (LPS)). In: Roitt IM, Delves PJ: *Encyclopedia of Immunology*. Academic Press, London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto (1992) 500-501
- [79] Gastaldello K, Husson C, Wens R, Vanherweghem JL, Tielemans C: Role of complement and platelet-activating factor in the stimulation of phagocytosis and reactive oxygen species production during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15(10): 1638-1646
- [80] Gelder van BF, Slater EC: The extinction coefficient of cytochrome c. *Biochem. Biophys. Acta* 58 (1962) 593
- [81] Gilkes JJ, Eady RA, Rees LH, Munro DD, Moorhead JF: Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. *Br Med J* 22/1 (1975) 656-657
- [82] Glyn JR, Lipton JM: Hypothermic and antipyretic effects of centrally administered ACTH (1-24) and alpha melanotropin. *Peptides* 2 (1981) 177-187
- [83] Glyn-Ballinger JR, Bernardini GL, Lipton JM:  $\alpha$ -MSH injected into the septal region reduces fever in rabbits. *Peptides* 4 (1983) 199-203
- [84] Goldstein JM, Roos D, Kaplan HB, Weissmann G: Complement and immunoglobulins stimulate superoxide production by human leucocytes independently of phagocytosis. *J Clin Invest* 56/5 (1975) 1155-1163
- [85] Goodman MG, Chenoweth DE, Weigle WE: Induction of interleukin-1 and enhancement of humoral immunity by binding of human C5a to macrophage surface C5a J *Exp Med* 156 (1982) 912-917
- [86] Gotch A, Keen ML, Yarian SR: An analysis of thermal regulation in hemodialysis with one and three compartment models. *Trans ASAIO* 35; 622-624; (1989)
- [87] Greenwald RA, Moak SA: Hyaluronic acid degradation studies. Robert A Greenwald: *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*.

- Franklin Book Company, Incorporated (1985) ISBN: 0-8493-2936-1 399-405
- [88] Grunewald RW: Kardiovaskuläre Probleme bei Dialysepatienten. In: Franz HE: Dialyse für Krankenpflegeberufe. Thieme, Stuttgart New York (1992) 212-227 ISBN 3-13-781401-4
- [89] Guilian D, Lachman LB: Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science Wash DC* 228 (1985) 497-499
- [90] Guth HJ, Gruska S, Kraatz G: The measurement of cytokine production capacity during dialysis – a new dynamic method for the evaluation of biocompatibility? *Int J Artif Organs* (2000) 23(10): 675-679
- [91] Haeffner CN, Cavaillon JM, Laude M, Kazatchkine MD: C3a(C3adesArg) induces production and release of interleukin-1 by cultured human monocytes. *J Immunol* 139 (1987) 794-799
- [92] Haeffner-Cavaillon N, Fischer E, Bacle F, Carreno M, Maillet F, Cavaillon JM, Kazatchkine MD: Complement activation and induction of interleukin-1 production during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 62 (1988) 86-98
- [93] Hegbrant J, Martensson L, Thysell H, Ekman R, Bomberg U: Changes in plasma levels of vasoactive substances during routine acetate and bicarbonate hemodialysis. *Clin Nephrol* 41/2 (1994) 106-112
- [94] Hegbrant J, Thysell H, Ekman R: Elevated plasma levels of opioid peptides and delta sleep-inducing peptide but not of corticotropin-releasing hormone in patients receiving chronic hemodialysis. *Blood Purif* 9/4 (1991) 188-194
- [95] Hegbrant J, Thysell H, Martensson L, Ekman R, Boberg U: Changes in plasma levels of vasoactive peptides during sequential bicarbonate hemodialysis. *Nephron* 63/3 (1993) 309-313
- [96] Hegbrant J, Thysell H, Martensson L, Ekman R, Boberg U: Changes in plasma levels of vasoactive peptides during standard bicarbonate hemodialysis. *Nephron* 63/3 (1993) 303-308
- [97] Helle M, Brakenfood JPJ, De Groot ER, Aarden LA: Interleukin-6 is involved in Interleukin-1-induced activities. *Eur J Immunol* 18 (1988) 957-959

- [98] Hellon R, Townsend Y, Laburn HP, Mitchell D: Mechanisms of fever. In: Schönbaum E Lomax P: Thermoregulation: Pathology, pharmacology and therapy. Pergamon, New York (1991) 19-54
- [99] Hellon R, Townsend Y: Mechanisms of fever. *Pharmacol Ther* 19 (1983) 211-244
- [100] Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shalson S: Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1 (1983) 3-8
- [101] Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena PP, Deschamps-Latscha B: Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor nekrosis factor. *Kidney Int* 37 (1990) 1-6
- [102] Herringham WP, An account of some experiments upon the toxicity of normal urine. *J Pathol Bacteriol* 6 (1900) 158-179
- [103] Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim R: Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis – a prospective, randomized controlled trial. *Kidney Int* (1992) 41(2): 388-395
- [104] Himmelfarb J., Lazarus J. M., Hakim R.: Reactive oxigen species production by monocytes and polymorphnuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* 17 (1991) 271-276
- [105] Hirabayashi Y, Kobayashi T, Nishikawa A: Oxidative metabolism and phagocytosis of polymorphnuclear leucocytes in patients with chronic renal failure. *Nephron* 49 (1988) 305-312
- [106] Hoffken H, Kolb G, Muller T, Joseph K, Havemann K, Lange H: Membrane dependent pulmonary sequestration of leucocytes during hemodialysis. *Prog Clin Biol Res* (1990) 355: 173-179
- [107] Hori T, Shibata M, Nakashima T, Yamasaki M, Asami A, Asami T, Koga H: Effekts of Interleukin 1 and arachidonate on the preoptic and anterior hypothalamic neurons. *Brain Res Bull* 20 (1988) 75-82
- [108] Hsu CH, Swartz RD, Somermeyer MG, Raj A: Bicarbonate hemodialysis: Influence on plasma refilling and hemodynamic stability. *Nephron* 38 (1984) 202-208
- [109] Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt R, Klinkmann H, Boxer LA, Jacob

- HS, Hammerschmidt DE: Symptoms and activation of granulocytes and complement with two dialysis membranes. *Kidney Int* (1983); 24: 758-763
- [110] Jacob A.I., Gavellas G., Zarco R., Perez G., Bourgoignie J.J.: Leukopenia, hypoxia, and complement function with different hemodialysis membranes. *Kidney Int* (1980); 18: 505-509
- [111] Jacob, A. I., G. Gavellas, R. Zarco, G. Perez, J. J. Bourgoignie: Leucopenia, hypoxia and polymorph random mobility (a possible correlation). *J. Lab. Clin. Med.* 85 (1975) 191-197
- [112] Janatova J: Activation and control of complement, inflammation, and infection associated with the use of biomedical polymers. *ASAIO* (2000) 46(6): 53-62
- [113] Javadi MH, Ho LS; Dipette D, Ross DL: Regulation of plasma arginine vasopressin in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol* 6 (1986) 175-181
- [114] Jessen C: Temperaturregulation und Wärmehaushalt. In: Klinke R, Silbernagel S: *Lehrbuch der Physiologie*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart New York (1996) 375-386
- [115] Johnson RJ: Complement activation during extracorporeal therapy: biochemistry, cell biology and clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 9/2 (1994) 36-45
- [116] Jones PG, Kauffman CA, Port FK, Kluger MJ: Fever in uremia: production of leukocytic pyrogen by chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* (1985) 6(4): 241-244
- [117] Kanayama Y, Kim T, Inariba H, Negoro N, Okamura M, Takeda T, Inoue T: Possible involvement of interferon alpha in the pathogenesis of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 48 (1989) 861-863
- [118] Kandasamy SB, Williams BA: Hypothermic and antipyretic effects of ACTH(1-24) and alpha melanotropin in guinea-pigs. *Neuropharmacology* 23 (1984) 49-53
- [119] Kaplow, L. W., J. A. Goffinet: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *J. Amer. med. Ass.* 203 (1968) 1135-1137



- [120] Kasting NW, Veale WL, Cooper KE, Lederis K: Effect of hemorrhage on fever: the putative role of vasopressin. *Can J Physiol Pharmacol* 59 (1981) 324-328
- [121] Kasting NW, Veale WL, Cooper KE, Lederis K: Suppression of fever a term of pregnancy. *Nature Lond* 271 (1978) 245-246
- [122] Kasting NW, Wilkinson MF: Vasopressin functions as an endogenous antipyretic in the newborn. *Biol Neonate* 51 (1987) 249-254
- [123] Kasting NW: Criteria for establishing a physiological role for brain peptides. A case point: the role of vasopressin in thermoregulation during fever and antipyresis. *Brain Res Rev* 14 (1989) 143-153
- [124] Kasting NW: Potent physiological stimuli for vasopressin release, hypertonic saline and hemorrhage, casue antipyresis in the rat. *Regul Pept* 15 (1986) 293-300
- [125] Kimura G, Van Stone JC: Model prediction of plasma volume changes induced by hemodialysis. *J Lab Clin Med* 109 (1984) 932-938
- [126] Kimura K, Taguchi T, Uruskizaki I, Ohno R, Abe O, Furue H, Hattori T, Icchihashi H, Inoguchio K, Majima H: Phase I study of recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 20 (1987) 223-229
- [127] Kishimoto T, Yamamoto T, Shimizu G, Horiuchi N, Hirata S, Nishitani H, Mizutani Y, Yamakawa M, Yamazaki Y, Maekawa M: Cardiovascular stability in low temperature dialysis. *Dialysis & Transplantation* 15/6 (1986) 329-333
- [128] Klebanoff SJ: Microbicidal mechanisms, oxigen-dependent. In: Roitt IM, Delves PJ: *Encyclopedia of Immunology*. Academic Press, London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto (1992) 1064-1068
- [129] Kluger MJ, Lui DY: The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor in ischemic injury. In: Zelenock GB, D'Alecy LG, Fantone JC, Schlafer M, Stanley JC: *Clinical ischemic syndromes: Mechanisms and consequences of tissue injury*. MO: Mosby, St Luis (1989) 287-302
- [130] Kluger MJ, Turnbull AJ, Cranston WI, Wing AJ, Gross MP, Rothenburg

- BA: Endogenous cryogen excreted by the kidneys. *Am J Physiol* 241 (Regulatory Integrative Comp Physiol 10) (1981) R271-R276
- [131] Kluger MJ: Fever: Role of pyrogens and cryogens. *Physiological Reviews* Vol. 71, No. 1, (1991) 93-127
- [132] Kolb G, Fischer W, Schoenemann H, Bathke K, Hoffken H, Muller T, Lange H, Joseph K, Havemann K: Effect of cuprophan and polysulfone membranes on the oxidative metabolism, degranulation reaction, enzyme release and pulmonary sequestration of granulocytes. *Contrib Nephrol* (1989) 74: 10-21
- [133] Kolb G, Hoffken H, Muller T, Havemann K, Joseph K, Lange H: Kinetics of pulmonary leukocyte sequestration in man during hemodialysis with different membrane-types. *Int J Artif Organs* (1990) 13(11): 729-736
- [134] Kolb G., Fischer W., Müller T., Höffken H., Joseph K., Lange H., Havemann K.: Granulocyte-related bioincompatibility of hemodialysis: inhibition of oxidative metabolism, degranulation reaction, enzyme release and leukocyte sequestration in the lung. *Int J Artif Organs* (1989); 12: 294-298
- [135] Kolb G., Nolting C., Eckle I., Müller T., Lange H., Havemann K.: Role of membrane contact in hemodialysis-induced granulocyte activation. *Nephron* 57 (1991) 64-68
- [136] Kormoczi GF, Rosenkranz AR, Zlabinger GJ: Polymorphonuclear granulocyte stimulation by cellulose-based hemodialysis membranes. *Clin Chem Lab Med* (1999) 37(3) 351-355
- [137] Kouw PM, Devries PMJM, Oe PL: Interstitial correction of blood volume decrease during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 12 (1989) 626-631
- [138] Krämer M, Polaschegg HD: Automatische Messung der Rezirkulation. *EDTNA-ERCA Journal* 19/2 (1993) 8-15
- [139] Kuhlmann U, Hermann W, Schwickardi M, Krämer M, Lange H: Einfluß der thermischen Energiebilanz zwischen Dialysat und Blut auf Körpertemperatur und Kreislaufparameter bei der Hämodialyse. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 24/9 (1995) 483

- [140] Kuhlmann U, Schwickardi M, Pahl C, Peternelly O, May M, Krämer M, Lange H: Die kontinuierliche Bluttemperaturbestimmung während der Hämodialyse. Ein Ansatz zur Verbesserung der Kreislaufstabilität und ein Parameter der Biokompatibilität? Lison AE, ed. Werkstattgespräch Nephrologie 1998, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Leipzig, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers (1998) 80-90
- [141] Kuhlmann U; Hermann W, Schwickardi M, Pahl C, Peternelly O, Krämer M, Lange H: Influence of thermal energy flow between dialysate and blood on body temperature, blood pressure and vasoactive hormones during haemodialysis. *Int J Artif Organs*; 18 / 8; 424 ; (1995)
- [142] Kuijk van, W. H. M., Luik, A. J., de Leeuw, P.W., van Hooff, J. P., Nieman, F. H. M., Habets H. M. L., Leunissen, K. M .L.: Vascular reactivity during haemodialysis and isolated ultrafiltration: thermal influences; *Nephrol Dial Transplant* (1995) 10: 1852-1858
- [143] Kuwahara, T, Markert, M, Wauters, JP: Neutrophil-oxygen-radical production by dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 3(1988) 661-665
- [144] Lang SM, Bergner A, Topfer M, Schiffel H: Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int* (2001) 21(1): 52-57
- [145] Lange H, Schwickardi M, Hermann W, Dahmen G, Issing J, Krämer M, Kuhlmann U Effects of dialysate temperature on resting metabolic rate (RMR) during extracorporeal hemodialysis (HD) in ESRD. *Int J Artif Organs* (1995) 18 / 8: 425
- [146] Lange H., Krautwald E., Krautwald G., Ebel H.: The effect of extracorporeal haemodialysis on energy turnover. *Proc. EDTA-ERA* (1985); 22: 106-110
- [147] Larrick JW, Kunkel SL. The role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the immunoinflammatory response. *Pharm Res NY*5 (1988) 129-139
- [148] Lemay DR, Lemay LG, Kluger MJ, D'Alecy: Plasma profiles of IL-6 and TNF with fever inducing doses of LPS in dogs. *Am J Physiol* 259 (Regulatory Integrative Comp Physiol 28) (1990) R126-R132

- [149] Lemay DR, Otterness GI, Vander AJ, Kluger MJ: In vivo evidence that the rise in plasma IL-6 following injection of fever-inducing dose of LPS is mediated by IL-1 $\beta$ . *Cytokine* 2 (1990) 199-204
- [150] Lemay DR, Vander AJ, Kluger MJ: Role of interleukin-6 in fever in the rat. *Am J Physiol* 259 (Regulatory Integrative Comp Physiol 27) (1990) R798-R803
- [151] Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, Cerci S, Morabito S, Cinotti GA, Scavo D: Effekts of hemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 30/5 (1996) 399-402
- [152] Leunissen KM: Dialysis Hypotension. *Int J Artif Organs* 21/12 (1998) 771-773
- [153] Leunissen KML, Cheriex EC, Janssen J, Teule GJJ, Mooy JMMV, Ramentol M, Van Hoof JP: Influence of left ventricular function on plasma volume during acetate and bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant*; 2 (1987) 99-103
- [154] Lewis SL, Van Epps DE, Chenoweth DE: Alterations in chemotactic factor-induced responses of neutrophils and monocytes from chronic dialysis patients. *Clin Nephrol* 30 (1988) 63-72
- [155] Lewis SL, Van Epps DE, Chenoweth DE: C5a-receptor modulation on neutrophils and monocytes from chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 26 (1986) 37-44
- [156] Leypoldt JK, Lindsay RM: Hemodynamic monitoring during hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 6/3 (1999) 233-242
- [157] Lhotta K, König P, Hintner H, Spielberger M, Dittrich P: Renal disease in a patient with hereditary complete deficiency of the fourth component of complement. *Nephron* (1990) 56(2): 206-211
- [158] Lhotta K, Würzner R, Kronenberg F, Oppermann M, König P: Rapid activation of the complement system by cuprophane depends on complement component C4. *Kidney Int* 53 (1998) 1044-1051
- [159] Lindholm T, Thysell H, Yamamoto Y, Forsberg B, Gullberg CA: Temperature and Vascular Stability in Hemodialysis. *Nephron* 39 (1985)

- 130-133
- [160] Lisiewicz, J: Human Neutrophils. Charles Press Publ. Inc., Bowie, Maryland (1980) 153-160
- [161] Lonnemann G, Bingel M, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA: Plasma Interleukin-1 activity in humans undergoing hemodialysis with regenerated cellulosic membranes. *Lymphokine Res* 6 (1987) 63-70
- [162] Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA: Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind and clear human interleukin-1. *J Lab Clin Med* 112 (1988) 76-86
- [163] Lonnemann G, Schindler R, Lufft V, Mahiout A, Shaldon S, Koch KM: The role of plasma coating on the permeation of cytokine-inducing substances through the dialyser membranes. *Nephrol Dial Transplant* 10 (1995) 207-211
- [164] Loppnow H, Brade H, Durrbaum I, Dinarello CA, Kusomoto S, Rietschel ET, Flad HD: IL-1 induction-capacity of defined lipopolysaccharide partial structures. *J Immunol* 142 (1989) 3229-3238
- [165] Luciak M, Trznadel K: Free oxygen species metabolism during hemodialysis with different membranes. *Nephrol Dial Transplant* 3 (1991) 66-70
- [166] Luger A, Kovarik J, Stummvoll H, Urbanska A, Luger T: Blood membrane interaction in hemodialysis leads to increased cytokine production. *Kidney Int.* 32 (1987) 84-88
- [167] Maggiore Q, Enia G, Catalano C, Pizzarelli F, Mundo A, Cutropi S, Zaccuri F, Creazzo G, Pagnotta G: Studies on hemodialysis hyperthermia. *Blood Purif* 2 (1984) 125-129
- [168] Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S: Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans ASAIO* 28 (1982) 523-527
- [169] Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolo F, Parlongo S: Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc EDTA* 18 (1981) 597-602
- [170] Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolo F: Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated

- ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 8 (1985) 175-178
- [171] Mahida BH, Dumler F, Zasuwa G, Fleig G, Levin NW: Effekt of cooled dialysate on serum catecholamines and blood pressure stability. *Trans ASAIO* 29 (1983) 384-389
- [172] Malkinson TJ, Bridges TE, Kederis K, Veale WL: Perfusion of the septum of the rabbit with vasopressin antiserum enhances endotoxin fever. *Peptides* 8 (1987) 385-389
- [173] Mallamaci F, Zoccali C, Messineo L, Parlongo S, Postorino M: The influence of volume depletion and central hypovolemia on the plasma concentration of parathyroid hormone in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 8(10) (1997) 1574-1578
- [174] Mann H, Konigs F, Heintz B, Gladziwa U, Kirsten R, Stiller S: Vasoactive hormones during hemodialysis with intermittent ultrafiltration. *ASAIO Transactions* 36 (1990) M367-M369
- [175] Marcén R, Quereda S, Lamas S, Orofino L, Teruel JL, Ortuño J: Hypoxemia and dialysate temperature. *Nephron* 45 (1987)74-75
- [176] McCord J M, Fridovich I: Superoxid dismutase: anenzymatic function for erythrocyte. *J. Biol. Chem.* 244 (1969) 6049-6055
- [177] Michie HR, Eberlein, TJ, Spriggs DR, Manogue KR, Cerami A, Wilmore DW: Interleukin-2 initiates metabolic responses associated with critical illness in humans. *Ann Surg* 208 (1988) 493-503
- [178] Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer S, Arthur K, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Kufe DW, Wilmore DW: Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic response in human beings. *Surgery St Luis* 104 (1988)280-286
- [179] Milton AS: *Pyretics and antipyretics*. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982)
- [180] Moczulski D, Zukowska-Szczechowska E, Grzeszczak W, Tomaszewski M, Augustyn M, Gosek K: Effect of hemodialysis on the pituitary adrenocortical axis in patients with diabetic nephropathy. *Pol Arch Med*

- Wewn 95/5 (1996) 433-442
- [181] Moore MA, Kaplan DS, Pcciolo GL, Wallis RR, Kowolik MJ: Effect of cellulose acetate materials on the oxidative burst of human neutrophils. *J Biomed Mater Res* (2001) 55(3): 257-265
- [182] Morimoto A, Murakami N, Takada M, Teshirogi S, Watanabe T: Fever and acute phase response induced in rabbits by human recombinant interferon- $\gamma$ . *J Physiol Lond* 391 (1987) 209-218
- [183] Morimoto A, Nakamori T, Watanabe T, Takuya O, Murakami N: Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen and prostaglandins. *Am J Physiol* 254 (Regulatory Integrative Comp Physiol 23) (1988) R633-R640
- [184] Murphy MT, Richards DB, Lipton JM: Antipyretic potency of centrally administered alpha-melanocyte stimulating hormone. *Science Wash DC* 221 (1983) 192-193
- [185] Naylor AM, Cooper KE, Veale WL: Vasopressin and fever: evidence supporting the existence of an endogenous antipyretic system in the brain. *Can J Physiol Pharmacol* 65 (1987) 1333-1338
- [186] Naylor AM, Gubitza GJ, Dinarello CA, Veale WL: Central effects of vasopressin and 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) on interleukin-1 fever in the rat. *Brain Res* 401 (1987) 173-177
- [187] Neveceral P, Markert M, Wauters JP: Role of protein adsorption on hemodialysis-induced complement activation and neutrophil defects. *Nephrol Dial Transplant* 10 (1995) 372-376
- [188] Nielson M, Herrington LP, Winslow CEA: The effect of posture upon peripheral circulation. *Am J Physiol* 127 (1937) 573-580
- [189] Nieto-Sampedro M, Berman MA: Interleukin-1-like activity in rat brain: sources, targets, and effect of injury. *J Neurosci Res* 17 (1987) 214-219
- [190] Nijsten MWN, De Groot ER, Ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden La: Serum levels of IL-6 and acute phase response. *Lancet* 2 (1987) 921
- [191] Nockher WA, Wiemer J, Scherberich JE: Haemodialysis monocytopenia: differential sequestration kinetics of CD14+CD16+ and CD14++ blood monocyte subsets. *Clin Exp Immunol* (2001) 123(1): 49-55

- [192] Nolting C: Der Einfluß des Zellkontaktes mit der Dialysatormembran auf die Hämodialyse induzierte Granulozytenaktivierung. Inaugural-Dissertation Marburg (1992)
- [193] Ohi H, Tamano M, Sudo S: Cellulose membranes suppress complement activation in patients after hemodialysis. *Am J Kidney Dis* (2001) 38(2):384-389
- [194] Okusawa S, Dinarello CA, Yancey KM, Endres S, Lawley TJ, Frank MM, Burke JF, Gelfand JA: C5a induction of human interleukin-1. *J Immunol* 139 (1987) 2635-2640
- [195] Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK: There is more than one interleukin-1. *Immunol Today* 7 (1986) 45-47
- [196] Otte KE, Jensen PB, Svendsen P, Gram J, Starklint H, Jorgensen KA: Heparin-free hypothermal hemodialysis at 20 degrees C improves biocompatibility. *Blood Purif* (1997) 15(3): 200-207
- [197] Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, Giovannini L, Palla R: The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int* (2000) 76: 96-103
- [198] Pearson FC, Dubczak J, weary M, Anderson J: Determination of endotoxin levels and their impact on interleukin-1 generation in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Blood Purif* (1988) 6(3): 207-212
- [199] Peters WP, Shogan J, Shpall EJ, Jones RB, Kim CS: Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor produces fever. *Lancet* 1 (1988) 950
- [200] Peterson J, Yeh I, Kang MS, Cajias J: High flux dialysis reduces tumor nekrosis faktor levels. *ASAIO* (1990) 19
- [201] Peterson NJ, Boyer KM, Carson LA, Favero MS: Pyrogenic reactions from inadequate disinfection of a dialysis fluid distribution system. *Dialysis Transplant* 7 (1978) 52-60
- [202] Pittman QJ, Malkinson NW, Kasting NW, Veale WL: Enhanced fever following castration: possible involvement of brain arginine vasopressin. *Am J Physiol* 245 (Regulatory Integrative Comp Physiol 23) (1988) R513-R517



- [203] Poignet JL, Fitting C, Delons S, Cavaillon JM: Circulating interleukin-6 in long term hemodialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 1 (1990) 372
- [204] Provenzano R, Sawaya B, Frinak S, Polaschegg HD, Roy T, Zasuwa G, Dumler F, Levin NW: The effect of cooled dialysate on thermal energy balance in hemodialysis patients. *Trans ASAIO* 34/3 (1988) 515-518
- [205] Raji I, Shapiro FL, Michael AF: Endotoxemia in febrile reactions during hemodialysis. *Kidney Int* 4 (1973) 57-60
- [206] Richards DB, Lipton JM: Effect of  $\alpha$ -MSH11-13 (lysine-proline-valine) on fever in the rabbit. *Peptides* 5 (1984) 815-817
- [207] Ritz E, Deppisch R, Stier E, Hänsch G: Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 9/2 (1994) 165-172
- [208] Robertson B, Dostal K, Daynes RA: Neuropeptide regulation of inflammatory and immunologic responses. The capacity of  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone to inhibit tumor necrosis factor and IL-1-inducible biologic responses. *J Immunol* 140 (1988) 4300-4307
- [209] Robinson PJA, Rosen SM: Pyrexial reactions during hemodialyses. *Brit Med J (Clin Res)* 1 (1971) 528-530
- [210] Romaldi H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD: The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 129 (1984) 780-784
- [211] Rosenkranz AR, Templ E, Traindl O, Heinzl H, Zlabinger GJ: Reactive oxygen product formation by human neutrophils as an early marker for biocompatibility of dialysis membranes. *Clin Exp Immunology* 98/2 (1994) 300-305
- [212] Rowell LB: Thermal Stress (Chapter 8). In: *The human circulation: Regulation during physical stress*. New York, Oxford University Press; 97; (1986)
- [213] Ruwe WD, Veale WL, Pittman QJ, Kasting NW, Lederis K: Release of arginine vasopressin from the brain, correlation with physiological events. In: *In vivo perfusion and release of neuroactive substances*, edited by Drucker-Colin R and Bayon A. New York: Academic (1985)

- 233-247
- [214] Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK, Jakob HS: Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement stimulated granulocytes: An in vitro model of immune vascular damage. *J Clin Invest* 61 (1978) 1161-1167
- [215] Sande van der FM, Kooman JP, Barendregt JN, Nieman FH, Leunissen KM: Effect of intravenous saline, albumin, or hydroxyethylstarch on blood volume during combined ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 10/6 (1999) 1303-1308
- [216] Schettler V, Methe H, Staschinsky D, Schuff-Werner P, Muller GA, Wieland E: Review: the oxidant/antioxidant balance during regular low density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 3/3 (1999) 219-226
- [217] Schiller B, Ziegler-Heitbrock HWL, Meyer N, Schmidt B, Blumenstein M: Monocyte phenotype and Interleukin-1 production in patients undergoing haemodialysis. *Nephron* 59 (1991) 573-579
- [218] Schleiffenbaum B, Olgiati L, Fehr J: TNF-specific deactivation of granulocytes in vivo: A possible mechanism of self-protection. *Eur J Haematol* (1992) 49: 239-245
- [219] Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, Druml W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Laggner AN, Lenz K: Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 52 (1990) 596-601
- [220] Schreiner GE, Maher JF: Uremia and body temperature. In: Schreiner GE, Maher JF: Uremia: Biochemistry, pathogenesis and treatment. Springfield: CC Thomas (1961) 380-384
- [221] Schultz RM: Interleukin-1 and interferon- $\gamma$ : cytokines that provide reciprocal regulation of macrophage and T cell function. *Toxicol Pathol* 15 (1987) 333-337
- [222] Schultze G, Maiga M, Neumeyer HH, Wagner K, Keller F, Molzahn M, Nigam S: Prostaglandin E2 promotes hypotension on low sodium hemodialysis. *Nephron* 37 (1984) 250-256
- [223] Scott GM, Secher DS, Flowers D, Bate J, Cantell K, Tyrrell DAJ: Toxicity of interferon. *Br Med J* 282 (1981) 1345-1348
- [224] Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Garcia I, Revol A: Low-density

- lipoprotein (LDL) behavior after in vitro oxidation in three groups of diabetics. *Farmacologia* (2001) 56(5-7): 471-474
- [225] Shaldon S, Dinarello CA, Koch KM, Lonnemann G, Bingel M, Granolleras C, Deschodt G, Branger B, Oulès R, Fourcade J: Interleukin 1 and dialysis. *Adv Nephrol* 17 (1988) 423-434
- [226] Sherman RA, Faustino EF, Bernholz AS, Eisinger RP: Effect of variations in dialysate temperature on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 4/1 (1984) 66-68
- [227] Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP: Amelioration of hemodialysis-associated hypotension by the use of cool dialysate. *Am J Kidney Dis* 5/2 (1985) 124-127
- [228] Sherman RA: The pathophysiologic basis for hemodialysis-related hypotension. *Seminars in Dialysis* 1/3 (1988) 136-142
- [229] Shibata M, Blatteis CM: Neuronal responses to recombinant (r) IL-1 $\beta$ , rIFN alpha 2, and rTNF- $\alpha$  in slices from guinea pig preoptic area (PO) (Abstract). *FASEB J* 2 (1988) A1531
- [230] Shih ST, Khorram O, Lipton JM, McCann SM: Central administration of  $\alpha$ -MSH antiserum augments fever in the rabbit. *Am J Physiol* 250 (Regulatory Integrative Comp Physiol 19) (1986) R803-R806
- [231] Shih ST, Lipton JM: Intravenous  $\alpha$ -MSH reduces fever in the squirrel monkey. *Peptides* 6 (1985) 685-687
- [232] Shin, J., M. Matsuo, S. Shinko, Y. Fujita, S. Inoue, R. Sakai, M. Nishioko: A study on hemodialysis leucopenia using various dialysers. *J. Dial.* 4 (1980) 51-62
- [233] Silbernagel S, Despopoulos A: Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In: Silbernagel S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Auflage, Thieme Stuttgart New York (1991) 192-195 ISBN 3-13-567704-0
- [234] Simon E: Wärmehaushalt und Temperaturregulation. In Schmidt RF, Thews G: Physiologie des Menschen. 27. Auflage (1997), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ISBN 3-540-63030-9: 649-671
- [235] Sirollin V, Ballone E, amaroso L, Di Liberato L, Di Mascio R, Capelli P, albertazzi A, Bonomini M: Leukocyte adhesion molecules and leukocyte-

- platelet interactions during hemodialysis: effects of different synthetic membranes. *Int J Artif Organs* (1999) 22(8): 536-542
- [236] Skubitz KM, Craddock PR: Reversal of hemodialysis granulocytopenia and pulmonary leukostasis. *J Clin Invest* (1981); 67: 1383-1391
- [237] Smith EKM, Jobbins K: Observations on neutropenia associated with hemodialysis. *Brit. Med. Journal* 4, (1969) 70-73
- [238] Smith J, Urba W, Steis R, Janik R, Fenton B, Sharfman W, Conlon K, Snzol M, Creekmore S, Wells N, Elwood L, Keller J, Hestdal K, Ewel C, Rossio J, Kopp W, Shimuzut M, Oppenheim J, Longo D: Interleukin-1 $\alpha$ : Results of a phase I toxicity and immunomodulatory trial. *Am Soc Clin Oncol* 9 (1990) 717
- [239] Snell ES, Atkins E: The mechanisms of fever. In: *The Biological Basis Of Medicine*, edited by Bittar EE and Bittar N. New York: Academic, (1968), p. 397-419
- [240] Starnes HF, Warren RS, Jeevanandam M, Gabilove JL, Larchain W, Oettgen HF, Brennan MF: Tumor nekrosis factor and the acute metabolic response to injury in man. *J Clin Invest* 82 (1988) 1321-1325
- [241] Steinberg D: Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. *Circulation* 85 (1992) 2338-2344
- [242] Steinmetz TM, Schaadt M, Gahl R, Schenk V, Diehl V, Pfeundsich M: Phase I study of 24-hour continuous intravenous infusion of recombinant human tumor necrosis factor. *J Biol Response Modif* 7 (1988) 417-423
- [243] Stiller S, Thommes A, Konigs F, Schallenberg U, Mann H: Characteristic profiles of circulating blood volume during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35 (1989) 530-532
- [244] Stitt JT: Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile responses of rabbits and rats. *J Physiol Lond* 368 (1985) 501-511
- [245] Stuard S, Bonomini M, settefrati N, Albertazzi A: Platelet-neutrophil

- interactions during hemodialysis: a proposed biocompatibility approach. *Int J Artif Organs* 21(2) (1998) 75-82
- [246] Swartz RD, Fitzgerald FT, Kalousdian S, Budd M: Hypothermia in the uremic patient. *Dial Transplant* 12 (1983) 584-587
- [247] Szekely M, Szekely Z: The pathophysiology of fever in the neonate. In: Milton AS: *Pyretics and antipyretics*. Springer, Berlin Heidelberg New York (1982) 479-528
- [248] Tetta C, Segoloni G: In vitro complement independent activation of human neutrophils by hemodialysis membranes: role of the net electric charge. *Int J Artif Organs* 10 (1987) 83-88
- [249] Tewari A, Buhles WC, Starnes HF: Preliminary report: Effects of interleukin-1 on platelet counts. *Lancet* 336 (1990) 712-714
- [250] Till GO, Johnson KJ, Kundel R, Ward PA. Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependency on neutrophils toxic oxygen metabolites. *J Clin Invest* 69 (1982) 1126-1135
- [251] Toren, M., J. A. Goffinet, L. S. Kaplow: Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. *Blood* 36 (1970) 337-340
- [252] Ursino M, Coli L, Brighenti C, De Pascalis A, Chiari L, Dalmastrì V, La Manna G, Mosconi G, Avanzolini G, Stefoni S: Mathematical modeling of solute kinetics and body fluid changes during profiled hemodialysis. *Int J Artif Organs* 22/2 (1999) 94-107
- [253] Vigna L, Buccianti G, Orsatti A, Cresseri D, Bianchi ML, Cremagnani L, Cantalamessa L: The impact of long-term hemodialysis on pituitary-adrenocortical function. *Ren Fail* 17/5 (1995) 629-637
- [254] Ward RA, Gordon L: Soluble tumor necrosis factor receptors are increased in hemodialysis patients. *ASAIO J* 39/3 (1993) M782-786
- [255] Ward RA, Mc Leish KR: Hemodialysis with cellulose membranes primes the neutrophil oxidative burst. *Artif Organs* 19/8 (1995) 801-807
- [256] Ward RA: Phagocytic cell function as an index of biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 9/2 (1994) 46-56
- [257] Webster RO, Hong SR, Johnston RB Jr, Henson PM: Biological effects

- of the human complement fragments C5a and C5a des Arg on neutrophil function. *Immunopharmacol* 2 (1980) 201-219
- [258] Wilkinson MF, Kasting NW: Antipyresis due to centrally administered vasopressin differentially alters thermoregulatory effectors depending on the ambient temperature. *Regul Pept* 19 (1987) 45-54
- [259] Wink J, Vaziri ND, Barker S, Hyatt J, Ritchie C: The effect of hemodialysis on whole blood, plasma and erythrocyte viscosity. *Int J Artif Organs* 11(5) (1988) 340-342
- [260] Zeisberger E, Merker G, Blähser S: Fever response in the guinea pig before and after parturition. *Brain Res* 212 (1981) 379-392
- [261] Zeisberger E: The role of septal peptides in thermoregulation and fever. In: Bligh J, Voigt K: *Thermoreception and temperature regulation*. Springer, Berlin Heidelberg New York (1990) 271-283
- [262] Ziegler R: Endokrinologische Erkrankungen. In: Schettler G, Greten H: *Innere Medizin Band I*. 8. Auflage, Thieme Stuttgart New York (1990) 386-389 ISBN 3-13-444308-2
- [263] Zoccali C, Mallamaci F, Ciccarelli M, Parlongo S, Salnitro F, Curatola A: The reflex control of vasopressin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6/9 (1991) 631-636
- [264] Zucchelli P, Santoro A: The management of hypotension in dialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab* 25/1-2 (1999) 105-1080

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

### ■ Persönliche Daten

Name:	Sternberg
Vorname:	Jan Frederik
Geburtsdatum:	05. 07. 1970
Geburtsort:	Gießen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet
Anschrift:	Fichtenweg 12 35043 Marburg
Telefon:	06421/168106
Mobil:	0173/9037912
e-mail:	fsternberg@gmx.de

### ■ Eltern

Rosemarie Sternberg, geb. Sprengel; Übersetzerin und  
Uwe Sternberg; Dipl.-Ing., Oberstudienrat a. D.

### ■ Geschwister

Julia Sternberg; Fremdsprachendozentin, Goethe-Institut Paris

### ■ Schulbildung

1977 – 1981	Grundschule Weilburg
1981 – 1987	Gymnasium-Philippinum Weilburg
1987 – 1990	Goethe-Schule Wetzlar (gymnasiale Oberstufe)
11.06.1990	Abitur

### ■ Zivildienst

08/90 – 10/91	Rettungsdienst beim DRK Weilburg
26.10.1990	Erfolgreiche Prüfung zum Rettungshelfer

### ■ Berufliche Tätigkeiten/Ausbildung

11/91 – 06/93	Angestellter im Rettungsdienst beim DRK Weilburg
10.01.1992	Erfolgreiche Prüfung zum Rettungssanitäter

### ■ Universitätsstudium

1993 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
11.09.1995	Physikum
17.04.1997	1. Staatsexamen
06.04.1999	2. Staatsexamen
04/99 – 03/00	PJ im Uniklinikum Marburg (Wahlfach Dermatologie)
03.05.2000	3. Staatsexamen

■ **Famulaturen**

08/97 – 09/97 Innere Medizin Famulatur im KKH Weilburg  
 09/97 – 10/97 Chirurgie Famulatur im KKH Weilburg  
 02/98 – 03/98 Dermatologie Famulatur in der Praxis Mayet/Rindermann Ffm  
 03/98 – 04/98 Neurologie Famulatur im Uniklinikum Marburg

■ **Publikationen und Vorträge (auszugsweise)**

Kuhlmann U, Sternberg JF, Schoenemann H, Lange H: Components of bioincompatibility in hemodialysis. Abstract  
 XXV European Society for Artificial Organs (ESAO) Congress Bologna 11/98

Sternberg JF: Hautsymptome als Schlüssel zu inneren Erkrankungen/ Infektionskrankheiten.  
 Vortrag am 11.11.2000 in der Akademie für ärztliche Fortbildung und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen in Bad Nauheim.

Sternberg JF: Tabula-externa-Bohrlöcher zur iatrogenen Granulationsinduktion: Komplikationen und Management Fortbildungsveranstaltung der Hautklinik Kassel 28.11.01

■ **AiP**

07/00 – 12/01 Hautklinik Klinikum Kassel GmbH

■ **Assistenzarzt**

02/02 – 07/02 Artemed-Fachklinik Prof. Dr. Dr. Salfeld GmbH Bad Oeynhausen (phlebologischer OP)  
 08/02 – 03/04 Abteilung für Dermatologie und Venerologie, Hautklinik und Poliklinik der Georg-August-Universität Göttingen  
 Seit 04/2004 Praxis Barthold Hornung, Facharzt für Dermatologie und Venerologie, -Allergologie, Phlebologie, Umweltmedizin- in Marburg

■ **Nebentätigkeiten**

1993-1995 Mehrfache Stationsaushilfe (interdisziplinäre Intensivstation des KKH Weilburg)  
 1993 – 1996 Kundendienst und Verkauf in einer Musikalienhandlung  
 1995 – 1999 Gewerbe als alleinunterhaltender Musiker  
 01/99 – 07/00 Freier Dozent für das Fach Dermatologie an der Krankenpflegeschule des KKH Weilburg  
 Seit 11/2002 Freier Dozent für das Fach Dermatologie an der Schule für Physiotherapie der Georg-August-Universität Göttingen

■ **Sonstiges**

EDV-Kenntnisse: Fundierte EDV-Kenntnisse insbesondere MS-Office und HTML/Internet  
 Fremdsprachen: Englisch, Französisch, Grundkenntnisse Spanisch  
 Hobbys: Musizieren (Klavier, Gitarre, Mundharmonika, Gesang), Tanzen



## 10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren ProfessorInnen:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Berger, Bertalanffy, Berthold, Bien, Daut, Elsässer, Engenhardt-Cabillic, Feddersen, Feuser, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Göke, Göke, Görg, Gotzen, Grau, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Hasilik, Happle, Havemann, Heeg, Heubel, Hilgermann, Hoffmann, Jones, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kienapfel, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kummer, Lang, Lange, Lauer, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mannheim, Mannherz, Mennel, Meyer-Breiting, Moosdorf, Müller, Neubauer, Niessing, Oertel, Peter, Pfab, Remschmidt, Riedmiller, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schindler, Schimdt, Schneider, Schüffel, Schulz, Seitz, Seyberth, Siegel, Slenczka, Sommer, Steininger, Steinmetz, Sturm, Thomas, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Westermann, v.Wichert

## 11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Prof. Dr. H. Lange** für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung. Im Rahmen seiner Klinik wurde diese Studie möglich. Er zeigte großes Interesse und vermittelte trotz kritischer Betrachtungsweise auch positive Feedbacks und Lob. Eine nicht zu unterschätzende Motivationshilfe, die dazu beitrug auch in schwarzen Stunden nicht aufzugeben.

Meinem Betreuer Herrn **PD Dr. Uwe Kuhlmann** danke ich für das Konzept und die Überlassung der Arbeit. Selbst unter immenser Arbeitsbelastung, nahm er sich immer Zeit, wenn es galt ein Problem zu besprechen und zu lösen. Ein Betreuer, der immer da war, wenn man ihn brauchte.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn **Dr. Hartmut Schoenemann** für die initiale Hilfe im Erlernen der Labormethodik und die aufmunternden Worte mit seiner gemütlichen Art.

Herzlich danken möchte ich **Anika Sonntag**, die mich als Doktorandin ein nicht unbeträchtliches Stück in den hartnäckigen Vorbereitungen und Voruntersuchungen dieser Studie begleitete und mit mir so manche Stunden im nephrologischen Labor verbrachte. Alleine hätte ich diese Hürde sicher nicht nehmen können.

Was wäre man allein ohne Helfer? Ich danke dem **Team der nephrologischen Abteilung**, insbesondere dem Team der chronischen Hämodialyseabteilung, welches mir stets freundlich und tatkräftig unter die Arme griff. Eine Studie wie diese wäre ohne die organisatorische Mithilfe des Pflegepersonals und der MTAs nicht möglich

In Liebe danke ich meiner Frau **Annika Sternberg** (geb. Krüger), die mich in meiner arbeitsreichen AiP- und Assistentenzeit dazu motivierte, meinen Urlaub und freie Tage zur Vollendung dieser Promotion zu nutzen. Sie verstand meine Launen, unterstützte mich und gab mir Kraft, diesen Weg zu gehen. Sie schenkte mir am 28.05.2003 unseren einzigartigen Sohn Yannik. Die Zukunft mit Euch bedeutet mir alles! Ich liebe Euch!

Als Mitbewohner einer WG ertrugen mich seinerzeit **Steffi Schrader und Jens Riepenhusen**, eine nicht ganz einfache Aufgabe. Vielen Dank für Eure Unterstützung.

Freundschaft ist ein wertvolles Gut. Ich danke **Jochen Oetinger** für die vielen konstruktiven von Verständnis geprägten Gespräche und hoffe, etwas davon zurückgeben zu können.

In meiner Assistentenzeit in der Artemed Fachklinik stärkten mein Kollege und Freund **Marten Helmdach** und ich uns immerwieder gegenseitig, „das Ding“ endlich zu vollenden.

Meinen Lieben Eltern **Rosemarie und Uwe Sternberg** gilt ein ganz besonderer Dank. Sie ermöglichten mir mit ihrer Zuwendung, Liebe und Unterstützung mein Studium, die vorliegende Arbeit und noch vieles mehr.

Auch meine Schwester **Julia Sternberg** war und ist immer ein nicht zu ersetzender Gesprächspartner. Die beste Schwester der Welt, ich wünsche mir keine andere.

Danken möchte ich auch Herrn **Prof. Dr. R. Rompel**, meinem Chef in der Kasseler Hautklinik, der durch Anerkennung der geleisteten Überstunden einen Freizeitausgleich gewährte, der zum Abschluß dieser Promotion beitrug.

Last but not least gilt mein Dank Herrn **Dr. med. Valentin Kelbling**, dem Notarzt des ehemaligen Oberlahnkreises, der mir mit seinem Enthusiasmus und seiner Freude an der Arbeit, Mut machte den Arztberuf zu ergreifen. Ohne Ihn wäre diese Arbeit vielleicht nicht zustande gekommen und meine berufliche Laufbahn in eine andere Richtung gegangen.

## 12 Erklärung

Nach § 16 der Promotionsordnung des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (Lahn).

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „ Parameter der Bioinkompatibilität der extrakorporalen Hämodialyse des Menschen“ im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Nephrologie unter Leitung von Prof. Dr. Harald Lange mit Unterstützung von Dr. Uwe Kuhlmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischem Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht.

Kuhlmann U, Sternberg JF, Schoenemann H, Lange H: Components of bioincompatibility in hemodialysis. (Abstract) XXV European Society for Artificial Organs (ESAIO) Congress Bologna 11/1998

Marburg, den 10. Mai 2003

Frederik Sternberg