Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Der Einsatz der modifizierten Tankdialyse beim akuten Nierenversagen verbessert die Hämodynamik und den Gasaustausch im katecholaminrefraktären septischen Schock

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ralf Michael Schumacher
2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Korreferent: Prof. Dr. med. Jan Schulte am Esch

Gewidmet meiner lieben Familie

Zusammenfassung

Der schwere septische Schock gehört mit einer Sterblichkeit von 70% zu den Haupttodesursachen auf Intensivstationen und geht in mehr als der Hälfte der Fälle mit einem akuten Nierenversagen einher. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob Patienten im leitliniengerecht behandelten therapierefraktären septischen Schock von einem extrakorporalen Blutreinigungsverfahren profitieren und ob diese Effekte mit einer Veränderung der Zytokinkonzentrationen im Plasma einhergehen. Wir untersuchten prospektiv 20 Patienten einer universitären Intensivstation mit einem seit längstens 18 Stunden bestehenden septischen Schock und akutem Nierenversagen. Nach Optimierung der hämodynamischen Parameter im Sinne einer *„early goal directed therapy"* und einer leitliniengerechten Beatmungstherapie gemäß den Empfehlungen des *ARDS-Networks* wurden die Patienten einer fünfstündigen modifizierten Tankdialyse unterzogen.

Bei einem Blut- und Dialysatfluss von je 300 ml/h erfolgte eine bicarbonatgepufferte Hämodialyse über einen *High-Flux*-Hämofilter mit einer großen Oberfläche. Es wurden hämodynamische Parameter, die Katecholamindosierungen, die Beatmungsparameter und der pulmonale Gasaustausch, sowie die Zytokinspiegel vor und nach der Dialysebehandlung bestimmt. Nach Beendigung der modifizierten Tankdialysetherapie war der Noradrenalinbedarf signifikant reduziert (75±19 vs. 41±15 µg/min, $p<0.05$), worunter der mittlere arterielle Druck sogar noch angestiegen war (76±3 vs. 84±2 mmHg, $p<0.05$).

Die Herzfrequenz sank gleichzeitig von 108±3 Schläge/Minute auf 97±3 Schläge/Minute ($p<0.05$). Der Herzindex veränderte sich nicht signifikant (4.0±0.3 vs. 3.5±0.2 L/min/m^2). Die vorher bestehende metabolische Azidose wurde ausgeglichen (Baseexcess von -1,2±2,92 auf 0,6±2,64 mmol/l ($p=0,033$). Der pH-Wert stieg von 7,3±0,1 auf 7,4±0,1 (ns). Das Serumlaktat sank als Zeichen einer Verbesserung der Mikrozirkulation von 3,3±3,1 auf 2,6±2,1 mmol/l ($p=0,023$). Der pulmonale Gasaustausch verbesserte sich erheblich, obwohl insgesamt nur 250 ml Ultrafiltrat entfernt wurden (Anstieg des paO_2/FiO_2 von 182±12 auf 204±13 mmHg ($P<0.05$)). Die Serumspiegel der proinflammatorischen Zytokine IL-1, -2, -6, -8, und GM-CSF nahmen tendenziell ab, während der TNF-Spiegel sich nicht veränderte.

Zusammenfassend wurde erstmals gezeigt, dass eine modifizierte Tankdialyse bei Patienten im therapierefraktären septischen Schock trotz vorangegangener leitliniengerechter Sepsisbehandlung signifikant Hämodynamik und Lungenfunktion verbessert.

Unklar bleibt, ob diese Effekte durch Modulation der Zytokinkonzentrationen, die Wiederherstellung der Homöostase oder anderen Mechanismen hervorgerufen wurden.

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AF	Atemfrequenz
ALI	Acute lung injury
ANV	Akutes Nierenversagen
ANOVA	Analysis of Variance = Varianzanalyse
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AP	Arterieller Druck
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT3	Antithrombin 3
AZV/ AMV	Atemzugvolumen/ Atemminutenvolumen
BE	Baseexcess
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
CARS	Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrom
CHAOS	Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis,
CI	Cardiac index
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
DAP	Diastolischer Druck
GCS	Glasgow-Coma-Scale
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GM-CSF	Granulozyten und Makrophagen stimulierender Faktor
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
G-CSF	Granulozyten stimulierender Faktor
CRRT	Continues Renal Replacement Therapy

CVP	Zentralvenöser Druck
DIVI	Deutsche Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv-und Notfallmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSG	Deutschen Sepsis-Gesellschaft
HFHD	High-Flux-Hämodialyse
HMGB1	Mobility group box protein
HZV	Herzzeitvolumen
IHD	Intermittierende Hämodialyse
IFN_{α}	Interferon alpha
IFN_{β}	Interferon beta
IFNγ	Interferon gamma
IL	Interleukin
IL-1R	Interleukin-1 Rezeptoren
kDa	Kilodalton
LDH	Lactatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharide
LTA	Lipoteichonsäuren
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MARS	Mixed Antagagonistic Response Syndrome
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIF	Macrophage migration inhibitory factor
M-CSF	Makrophagen stimulierender Faktor
MW	Mittelwert
NF-κB	Transkriptionsfaktor Nukleärer Faktor
NK-Zellen	Natürliche Killer- Zellen
NO	Stickstoffmonoxid
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute

PAMP	Pathogen associated molecular patterns
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	Postiver endexspiratorischer Beatmungsdruck
PG	Peptidoglykane
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output,
PRR	Pathogen recognition receptors
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RNA	Ribunukleinsäure
RRT	Renal Replacement Therapy
SAP	Systolischer arterieller Druck
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SVR	Systemischer vasculärer Widerstand
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
URR	Urea reduction rate

Inhalt

1.	**Einleitung**	**1**
1.1.	Sepsis und akutes Nierenversagen	1
1.2.	Definition der Sepsis	2
1.3.	Pathophysiologie der Sepsis	5
1.4.	Definition des akuten Nierenversagen	10
1.5.	Pathophysiologie des akuten Nierenversagen	12
1.6.	Therapiemöglichkeiten des akuten Nierenversagen	13
1.7.	Die Indikation zur apparativen Therapie des akuten Nierenversagen	14
1.8.	Einteilung und Wirkungsprinzip der verschiedenen Nierenersatzverfahren	14
1.9.	Die Hämodialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagen	15
1.10.	Fragestellung der Untersuchung	17
2.	**Patienten und Methodik**	**19**
2.1.	Studiendesign, Patienten und Aufnahmekriterien	19
2.2.	Ausschlusskriterien	19
2.3.	Indikationen zum Nierenersatzverfahren	20
2.4.	Vorbereitung und Optimierung der Patienten	20
2.5.	Durchführung des verwendeten Nierenersatzverfahren: Die modifizierte Tankdialyse mit dem Genius®-Dialyse-System	22
2.6.	Vorbereitung und Beginn der modifizierte Tankdialyse	23
2.7.	Erfassung der Vitalparameter	24
2.8.	Blutentnahmen	25
2.9.	Bestimmung der Zytokinkonzentrationen	26
2.10.	Verwendete Scoresysteme	28
2.11.	Der APACHE II Score	28
2.12.	Der SAPS II Score	28
2.13.	Der TISS 28-Score	29
2.14.	Statistik	29

3.	**Ergebnisse**	**30**
3.1.	Patientenspezifische Daten und Hauptdiagnose	30
3.2.	Beschreibung der Erkrankungsschwere anhand der Scoringsysteme APACHE II, SAPS und TISS	32
3.3.	Einfluss der modifizierten Tankdialyse auf die hämodynamischen Parameter	32
3.4.	Einfluss der modifizierten Tankdialyse auf die Lungenfunktion	35
3.5.	Effekte der modifizierten Tankdialyse auf die renalen Parameter und der sonstigen Laborwerte	38
3.6.	Temperaturverlauf während der modifizierten Tankdialyse	40
3.7.	Veränderung der Zytokinkonzentrationen im Serum während der modifizierten Tankdialyse	40
3.8.	Komplikationen während der modifizierten Tankdialyse	43
3.9.	Letalität bei den untersuchten Patienten	43
3.10.	Zusammenfassung der Ergebnisse	43
4.	**Diskussion der Ergebnisse**	**44**
4.1.	Septischer Schock und akutes Nierenversagen: Hohe Letalität	44
4.2.	Nierenersatzverfahren als adjunktive Therapie in der Behandlung des septischen Schocks	44
4.3.	Die modifizierten Tankdialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagen im septischen Schock	46
4.4.	Veränderung der Hämodynamik während der modifizierten Tankdialyse	48
4.5.	Veränderung der Lungenfunktion während der modifizierten Tankdialyse	50
4.6.	Beeinflussung der Zytokinserumkonzentrationen während der modifizierten Tankdialyse	51
4.7.	Methodenkritik	54
5.	**Literaturverzeichnis**	**55**

Anhang

I Tabellenverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Lebenslauf

IV Danksagung

V Eidesstattliche Erklärung

1. Einleitung

1.1. Sepsis und akutes Nierenversagen

Das aus der schweren Sepsis und dem septischen Schock resultierende Multiorganversagen ist mit einer steigenden Inzidenz und mit Letalitätsraten von über 50% die Haupttodesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen (Uchino, 2005; Christaki, 2008). Der septische Schock geht in mehr als der Hälfte der Fälle mit einem akuten

Nierenversagen (ANV) einher.

Die Kombination aus akutem Nierenversagen und septischen Schock ist mit Letalitätsraten von über 70 % besonders schlecht (Schrier, 2004; Levy, 1996).

Die Sepsis gehört zu den größten Herausforderungen der modernen Intensivmedizin. Mit mehr als 750.000 Neuerkrankungen und mehr als 210.000 Todesopfern pro Jahr in den USA gehört die Sepsis zu den häufigsten und kostenintensivsten Erkrankungen (Murphy, 1998; Angus, 2001). Hochrechnungen zur weltweiten Inzidenz der Sepsis gehen von 18 Millionen Fällen mit ca. 1400 Todesfällen täglich aus. Für Deutschland liegen seit dem Jahre 2004 erstmals Daten des Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) vor (Brunkhorst, 2006). Anhand einer prospektiven Querschnittsstudie konnten präzise Daten über die Prävalenz, die Letalität und die daraus resultierenden Kosten der Sepsis auf deutschen Intensivstationen ermittelt werden.

Die Prävalenz von Infektionen auf den beobachteten Intensivstationen betrug insgesamt 35%. Eine Sepsis lag bei 12%, eine schwere Sepsis bzw. ein septischer Schock bei 11% der beobachteten Patienten vor. Septische Erkrankungen sind die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose.

Rechnet man diese Zahlen auf ganz Deutschland hoch, so erkranken pro Jahr 79 000 (116 von 100 000) Menschen an einer Sepsis und 75 000 Einwohner (110 von 100 000) an

einer schweren Sepsis. Die 90-Tage-Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis betrug hierbei durchschnittlich 54%. Mit ca. 60 000 Todesfällen jährlich, also 163 Todesfällen pro Tag, stellen septische Erkrankungen somit die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt und den Krebserkrankungen in Deutschland dar. Die Kosten für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis liegen in Deutschland bei ca. 1,77 Milliarden Euro pro Jahr. Auf Intensivstationen werden allein ca. 30% des Budgets für die Behandlung der Sepsis ausgegeben.

Zusätzlich zu diesen direkten Behandlungskosten entstehen indirekte Kosten in Höhe von etwa 6,3 Milliarden Euro, zum Beispiel durch Arbeitsausfall oder vorzeitiger Verrentung (Brunkhorst, 2006).

Zahlen aus den USA zeigen, dass mit durchschnittlichen Kosten pro Patient von 38.304$ bei Überlebenden und 49.182$ bei nicht Überlebenden, die Sepsis eine immense volkswirtschaftliche Bedeutung hat (Chalfin, 1993).

Das akute Nierenversagen besitzt auch unabhängig von der Sepsis eine eigenständige prognostische Relevanz. Selbst bei Berücksichtigung aller Begleitfaktoren, wie der Schwere der Grunderkrankung oder des Patientenalters, sterben die Patienten mit ANV doppelt so häufig wie vergleichbar kranke Patienten ohne ANV (Metnitz, 2002).

1.2. Definition der Sepsis

Das Phänomen der Blutvergiftung, wie die Sepsis auch umgangssprachlich genannt wird, ist schon lange bekannt. Die ersten schriftlichen Überlieferungen dieser Erkrankung reichen etwa 5000 Jahre zurück und stammen von dem chinesischen Kaiser Sheng Nung (2838-2698 v.Chr.). Hippokrates beschrieb bereits 400 v. Chr. die Sepsis als eine Erkrankung, *„die 7-14 Tage nach der Verwundung als ein Fieber beginnt, das verursacht wird durch eine Materie, die fault, und die häufig mit dem Tode endet“*.

Der persische Arzt und Philosoph Abu al-Husain ibn Sina-e Balkhi, auch als „Avicenna“ bekannt, schrieb 980 n. Chr. in seinem bis ins 17. Jahrhundert genutztem Lehrwerk „Canon medicinae“, von einer *„Fäulnis des Blutes, das zu dauerndem Fieber führt“* (Kreymann, 1996).

Der niederländische Arzt Herrmann Boerhaave (1668-1738) postulierte eine schädliche Substanz, die *„durch die Luft in Wunden dringe*“, als Ursache für eine systemische, mit Fieber einhergehende Erkrankung.

Im 19. Jahrhundert entwickelte sich langsam, maßgeblich durch die Arbeiten von Ignaz Semmelweis (1818-1865) und Joseph Lister (1827-1912), eine modernere Vorstellung über das Wesen der Sepsis. Im weiteren Verlauf wurde von Robert Koch (1843-1919) und Louis Pasteur (1822-1895) mit der Entdeckung verschiedener Mikroorganismen als

Verursacher von Krankheiten die moderne Mikrobiologie begründet, in deren Zuge sich das Verständnis für die Pathogenese der Infektionen grundlegend veränderte.

Der deutsche Arzt und Bakteriologe Hugo Schottmüller (1867-1936) definierte 1914 die sogenannte Schottmüller´sche Trias von Herd, Streuung und systemischen Effekt : *„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“*

Mit seiner damaligen Forderung *„Eine Therapie hätte sich also nicht gegen die im Blute kreisenden Bakterien, sondern gegen die … frei werdenden Bakterien-Toxine zu richten…“,* war er seiner Zeit weit voraus (Schottmüller, 1914).

In den 1970er Jahren wurde im Rahmen der Endotoxinforschung die Sepsis zunehmend als Zusammenspiel von pro- und antiinflammatorischen Mediator- bzw. Zytokinnetzwerken verstanden.

Bis zum Anfang der Neunziger Jahre gab es jedoch keine einheitliche Definition der Begriffe Sepsis, Bakteriämie, Septikämie oder Sepsis-Syndrom. Die Vielzahl der uneinheitlichen Begriffe erschwerte die systematische Erforschung dieser Krankheitsbilder und ihrer Komplikationen und machte daher eine exakte Definition dringend notwendig.

Die Mitglieder der *Consensus Conference des American College of Chest Physicians (ACCP)* und der *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* empfahlen 1992 erstmalig eine standardisierte Definition (siehe Tabelle 1). Mit diesen Empfehlungen sollte die klinische Diagnostik vereinfacht und eine verbesserte Vergleichbarkeit der erhobenen Daten geschaffen werden (Bone, 1992).

Diese neue Sepsisdefinition mit den sogenannten Bone-Kriterien erwies sich als ausgesprochen nützlich, sowohl für die tägliche Praxis, als auch für die Forschung und wird seitdem international angewandt.

Infektion:

Mikrobiologisches Phänomen, charakterisiert durch eine inflammatorische Antwort auf die Gegenwart von Mikroorganismen oder die Invasion von diesen Organismen in normalerweise sterile Gewebe.

Bakteriämie:

Gegenwart von lebensfähigen Bakterien im Blut.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):

Systemische inflammatorische Antwort auf eine Vielzahl verschiedener klinischer Insulte, charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

- Temperatur >38 °C oder <36 °C
- Herzfrequenz >90 Schläge/Minute
- Atemfrequenz >20/Minute oder pCO_2 <32 mmHg
- Leukozyten >12/mm^3, <4000/ mm^3 oder >10% unreife Formen

Sepsis:

Die systemische Antwort auf eine vermutete oder nachgewiesene Infektion, einhergehend mit mindestens zwei der beschriebenen SIRS- Kriterien.

Schwere Sepsis:

Sepsis, einhergehend mit einer akuten Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme.

Septischer Schock:

Sepsis mit Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution persistiert und mit klinischen Perfusionsstörungen (Laktatazidose, Oligurie, mentale Alterationen) einhergeht.

Tabelle 1: Definitionen der ACCP/SCCM Consensus Conference (nach Bone)

1.3. Pathophysiologie der Sepsis

Die Sepsis ist eine Infektion mit einer begleitenden systemischen Entzündungsreaktion (SIRS), welche ursächlich durch die Freisetzung von Mikroorganismen, ihrer Zellbestandteile oder deren Produkte in die Blutbahn des Patienten hervorgerufen wird. Kann der Organismus die eingedrungenen Krankheitserreger nicht lokal abgrenzen und eliminieren, so kommt es zum Krankheitsbild der Sepsis als generalisierte Reaktion auf die Infektion im Körper.

Das Verständnis über die Pathogenese der Sepsis hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Die früher vorherrschende Theorie stellte die Sepsis als eine unkontrollierte und überschießende Antwort auf eine Inflammation dar (Warren, 1997; Stone, 1994).

Unter den physiologischen Bedingungen der Immunhomöostase werden normalerweise die sepsisassoziierten Mediatoren durch spezifische Inhibitoren auf verschieden Ebenen kontrolliert. Im Verlauf der Sepsis kommt es bei exzessiver Produktion dieser Mediatoren zu einer systemischen Überflutung mit diesen, sonst im Wesentlichen nur lokal wirksamen Botenstoffen und den damit verbundenen klinischen Zeichen der Sepsis.

In jüngster Zeit hat das Verständnis von den sehr komplexen Zell-Signal-Transduktionswegen, welche die Antwort des Organismus auf Bakterien vermitteln, enorm zugenommen. Das Immunsystem schützt den Organismus vor Infektionen durch verschiedene Pathogene, wie Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten. Bei höheren Vertebraten unterscheidet man die angeborene *(„innate immunity“)* von der erworbenen Immunität *(„adaptive immunity“)* (Medzhitov, 1997).

Eine Schlüsselrolle bei der Infektabwehr beim Menschen spielt das entwicklungsgeschichtlich ältere, sogenannte angeborene Immunsystem, welches bestimmte molekulare Strukturen der eingedrungenen Mikroorganismen mittels keimbahnkodierter Rezeptoren erkennt.

Es dient der ersten Abwehr von eingedrungenen Pathogenen. Krankheitserreger, die eine Epithelbarriere überwinden, werden umgehend von Phagozyten erkannt und von dem System der angeborenen Immunität effektiv bekämpft. Mit der Hilfe von Gewebsmakrophagen und neutrophilen Granulozyten, antimikrobiellen Peptiden und des Komplementsystems werden die eindringenden Mikroorganismen eliminiert (Aderem, 1999). Diese Reaktion kann schon ausreichen, um eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Es wird angenommen, dass das angeborene Immunsystem bis zu 99% der drohenden

Infektionen alleine beherrscht (Hoffmann, 1999). Ein potenzieller Infektionsherd führt zum Einwandern von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in das betroffene Gewebe. Bei ihrer Aktivierung kommt es zur Zelladhäsion mit Phagozytose, Degranulation, Freisetzung von Sauerstoffradikalen sowie zu einer Produktion von zahlreichen proinflammatorischen Mediatoren (Dransfield, 1995).

Die aktivierten Makrophagen und Monozyten gehören zur Gruppe der Antigen-präsentierenden Zellen und stellen somit die Verbindung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem dar. Zusammen mit dendritischen Zellen kommt ihnen damit eine Schlüsselrolle bei der Präsentation von Antigenen zu. Es kommt zur Aktivierung von T-Zellen und damit zur Induktion der erworbenen Immunantwort.

Eosinophile Granulozyten phagozytieren keine Pathogene, sondern sie setzen oxidative und kationische Proteine aus ihren Granula in den Extrazellularraum frei. Sie werden vornehmlich durch Allergene des Respirations- und Gastrointestinaltraktes sowie durch parasitäre Erkrankungen an den Ort einer Entzündung gelockt (Martin, 1996).

Virusinfizierte Zellen und Tumorzellen werden im Wesentlichen durch die Natürliche Killer- Zellen (NK-Zellen) bekämpft. Bei einer viralen Infektionen oder bei Tumorzellwachstum kommt es zu Veränderungen der *Major Histocompatibility Complex* (MHC)–Klasse-I-Oberflächenexpression auf den befallenen Zellen. Die NK-Zellen erkennen diese Veränderungen und bekämpfen die geschädigten Körperzellen. Durch die Ausschüttung von Interferon-γ (IFN-γ) können die NK-Zellen im Rahmen der angeborenen Immunantwort zu einer gesteigerten Makrophagenaktivierung beitragen (Groh, 1998).

Das angeborene Immunsystem ist durch die hohe Geschwindigkeit seiner Aktivierung gekennzeichnet und ist hierdurch in der Lage, ohne vorher stattgefundenen Kontakt mit dem Erreger, diesen sofort zu bekämpfen. Außerdem ist es in der Lage, eine enormes Spektrum an verschiedenen pathogenen Merkmalen zu erkennen.

Durch einen evolutionären Selektions-und Entwicklungsprozess spezieller Rezeptoren, den sogenannten *„pathogen recognition receptors (PRRs)“,* ist es dem angeborenen Immunsystem möglich, trotz ständiger Mutation der Erreger, diese zu erkennen und zu bekämpfen (Medzhitov, 1997). Diese Rezeptoren befinden sich nicht nur auf den Granulozyten und Makrophagen, sondern auch in löslicher Form im Zellplasma. Diese erkennen bestimmte hochkonservierte Muster von Pathogenen, die auch als *„pathogen associated molecular patterns“ (PAMPs)* bezeichnet werden (Janeway, 1998).

Zu den PAMPs gehören Lipopolysaccharide (LPS), Peptidoglykane (PG), Lipoteichonsäuren (LTA), Mannane, Glykane, bakterielle DNA und doppelsträngige RNA (Aderem,

2000; Medzhitov, 2000). Die Gemeinsamkeit der chemisch sehr heterogenen Strukturen besteht in der Tatsache, dass sie nur von den Erregern, jedoch nicht vom befallenen Organismus selbst gebildet werden können (Hoffmann, 1999). Unabhängig von der rezeptorvermittelten Abwehr ist das angeborene Immunsystem in der Lage, durch die Sezernierung von antibiotisch wirksamen Peptiden, z.B. von Defensinen oder lytischen Proteinen, z. B. dem Lysozym, Bakterienwände direkt zu schädigen (Ganz, 1998).

Das entwicklungsgeschichtlich jüngere, sogenannte erworbene Immunsystem, ist auf die hochspezifische Erkennung und Abwehr von Pathogenen spezialisiert. Es arbeitet äußerst effektiv, jedoch deutlich langsamer als das System der angeborenen Immunität.

Ein wesentliches Merkmal des erworbenen Immunsystems ist die Ausbildung eines Immungedächtnisses, wodurch bei einem zweiten Antigenkontakt die Bekämpfung des Erregers deutlich schneller möglich ist. Das erworbene Immunsystem entstand in der Evolution erst vor ca. 450 Millionen Jahren und wird auch als adaptives Immunsystem bezeichnete. Die humorale Immunantwort des erworbenen Immunsystems basiert auf dem Prinzip der klonalen Selektion bereits angeborener Immunzellen, den sogenannten B-Zellen und den T-Zellen.

Bereits vor dem ersten Antigenkontakt ist die Bindungsstelle des Antikörpers auf der Zelloberfläche der reifen B-Zelle vollständig ausgebildet, ein Antigenkontakt führt dann zu einer weiteren Ausdifferenzierung zu sogenannten Plasmazellen und zu einer immensen Reproduktion von spezifischen löslichen Antikörpern (Schwartz, 2003). Einige Mechanismen der angeborenen Immunantwort sind zur Induktion der adaptiven Immunität erforderlich. Bei der Infektabwehr spielen die sogenannten Toll-like-Rezeptoren eine entscheidende Rolle.

Der Toll-Rezeptor wurde erstmalig bei der Fruchtfliege Drosophila melanogaster als ein für die dorsoventrale Polarisation der Ontogenese entscheidendes Gen identifiziert (Anderson, 1985; Hashimoto, 1988). Zusätzlich erkannte man auch die Bedeutung der Toll-kodierten Proteinfamilie für die angeborene Immunantwort bei der Fruchtfliege.

Es konnte gezeigt werden, dass Sequenzhomologien zwischen den zytoplasmatischen Domänen von Toll-Proteinen und humanen Interleukin-1 Rezeptoren (IL-1R) bestehen (Gay, 1991). Die gemeinsame Endstrecke, der durch humane IL-1-Rezeptor oder Toll in Drosophila (dToll) induzieren Signaltransduktionswege ist die Aktivierung von dem Transkriptionsfaktor Nukleärer Faktor NF-κB (Belvin, 1996).

Es kommt zu einer exzessiven Produktion proinflammatorischer Mediatoren, wie TNF-α , IL-1β, IL-6, *macrophage migration inhibitory factor (MIF)* und *high mobility group box*

protein 1 (HMGB1). Des Weiteren kommt es zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und zur Bildung von Sauerstoffradikalen.

Toll-like-Rezeptor 4 wurde von der Arbeitsgruppe um Janeway als erster humaner TLR identifiziert (Medzhitov, 1997). Bis heute wurden 13 verschiedene humane Toll-like-Rezeptoren beschrieben. Die momentan zur Verfügung stehenden Daten reichen jedoch noch nicht aus, das Sepsis-Puzzle zusammenzusetzen und alle pathophysiologischen Abläufe in letzter Konsequenz zu verstehen.

Neben dem proinflammatorischen SIRS besteht gleichzeitig oder auch sequenziell ein sogenanntes CARS *(Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrom)* (Bone, 1996).

Eine Mischform aus „SIRS“ und „CARS“ nennt Bone auch das *„Mixed Antagonistic Response Syndrome“ (MARS)*. Das Spektrum ihrer negativen Auswirkungen wird auch als *„CHAOS“ (Cardiovascular shock, Homeostasis, Apoptosis, Organ dysfunction und Immunesuppression)* bezeichnet. Der septische Schock stellt somit eine Imbalance von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren dar, so dass es zu einer Dysregulation der Immunhomöostase kommt. Das Versagen der körpereigenen Regulationskapazität kann zum Mutiorganversagen führen.

Zusätzlich besteht eine Wechselbeziehung zwischen der Inflammationskaskade und der Aktivierung des Gerinnungssystems. Einerseits kann die Aktivierung des angeborenen Immunsystems zu einer pathologischen Gerinnungsaktivierung führen, andererseits kann eine überschießende Gerinnung proinflammatorische Effekte induzieren oder verstärken.

Hierbei kann jede Gruppe von Mediatoren in exzessiv erhöhten oder auch erniedrigten Konzentrationen im gleichen Kompartiment zu unterschiedlichen Zeiten vorkommen *(sequential peak hypothesis)* oder in verschieden Kompartimenten zur gleichen Zeit vorkommen *(parallel peak hypothesis)*.

In der sogenannten *„peak concentration hypothesis”* spielt die abnorm erhöhte Konzentration dieser Substanzen die Hauptrolle (Bone, 2004).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht zur immunologischen und inflammatorischen Funktion der verschiedenen Zytokine.

Zytokin	Herkunft und Funktion
Interferon α ($IFN_α$)	aus Leukozyten; antiviral, aktiviert NK-Zellen, MHC-1-Induktion, antiproliferativ
Interferon β ($IFN_{β)}$	aus Fibroblasten; antiviral, aktiviert NK-Zellen, MHC-1-Induktion, antiproliferativ
Interferon γ (IFN γ)	aus T-Lymphozyten, B-Zell-Proliferation; antiviral, aktiviert Makrophagen, MHC-1-Induktion, MHC-2-Induktion, PMN-Endothelzell-Adhärenz
TNF α-Cachektin	aus Monozyten; aktiviert Makrophagen, aktiviert PMN, induziert PMN-Endothelzell-Adhärenz, Vascular Leakage, Kachexie
TNF β-Lymphotoxin	aus Lymphozyten; aktiviert PMN, B-Zell-Proliferation
Interleukin 1 (IL1) α und β	aus allen kernhaltigen Zellen; systemische „Akutphase-Reaktion“; aktiviert PMN, B- und T-Zellen, induziert PMN-Endothelzell-Adhärenz, induziert IL2
Interleukin 2 (IL2)	aus aktivierten T-Zellen; Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, Aktivierung von Makrophagen, Proliferation von B-Zellen
Interleukin 3 (IL3)	aus aktivierten T-Zellen; Proliferation pluripotenter Hämoblasten, Mastzell- Wachstumsfaktor, Eosinophilen-Aktivator
Interleukin 4 (IL4)	aus aktivierten T-Zellen; Aktivation, Proliferation und Differenzierung von B- und T-Zellen, „Switch-factor“ für Ig E und Ig G_1
Interleukin 5 (IL5)	aus aktivierten T-Zellen; Eosinophilen-Differenzierungfaktor
Interleukin 6 (IL6)	aus Fibroblasten, Endothelzellen, Monozyten und T-Zellen,B- und T-Zell-Differenzierungsfaktor; Stimulus der Akutphasen-Reaktion
Interleukin 7 (IL7)	aus aktivierten T-Zellen; B- und T-Zell-Proliferation
Interleukin 8 (IL8)	aus Monozyten; PMN-aktivierender Faktor, Chemotaxis
G-CSF	aus Makrophagen, Endothel, Fibroblasten; aktiviert PMN, stimuliert Hämatopoese
GM-CSF	aus Granulozyten und Makrophagen, T-Helfer-Zellen, Fibroblasten; aktiviert PMN und Makrophagen, stimuliert Hämatopoese
M-CSF	aus Endothelzellen, Fibroblasten; aktiviert Makrophagen, stimuliert Hämatopoese

Tabelle 2: Übersicht zur immunologischen und inflammatorischen Funktion von Zytokinen

1.4. Definition des akuten Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (ANV) ist definiert als eine plötzliche, prinzipiell reversible Störung der inkretorischen und exkretorischen Funktionen der Niere mit den Leitsymptomen Oligo-/Anurie und Anstieg der Retentionswerte (Harnstoff, Kreatinin) durch Verminderung der glomerulären Filtrationsrate.

In der Vergangenheit existierten zahlreiche Definitionen des ANV. Die Inzidenz des schweren ANV beträgt je nach Definition ca. 30–200/100.000 Erwachsene/Jahr und zeigt eine Altersabhängigkeit (Feest, 1993). Auf Intensivstationen erleiden je nach Zusammensetzung der Patientenpopulation zwischen 4% und 23% der Patienten ein ANV.

Die Letalitätsrate der Patienten auf einer Intensivstation, welche an einem ANV erkranken, liegt nach wie vor bei ca. 50% (Brivet, 1996). Die Entwicklung eines ANV geht als unabhängiger Faktor mit einer Erhöhung der Letalitätsrate auf das 5-8-fache einher (Chertow, 1998). Ursächlich liegt dem ANV in der operativen Intensivmedizin häufig eine Sepsis, ein Trauma oder ein großer operativem Eingriff in Kombination mit der Applikation nephrotoxischer Medikamente zu Grunde. Auch nimmt die Schwere der präoperativen Vorerkrankungen der immer älter werdenden Patienten seit Jahren ständig zu. In der Regel lässt sich kein singulärer Grund festmachen, sondern es liegt ein multifaktorielles Geschehen vor.

Es existierten über 30 unterschiedliche Definitionen verschiedener Autoren bezüglich der Schweregrade und der Unterteilungen des ANV (Kellum, 2002). Dieses hatte zu Folge, dass sowohl eine Vergleichbarkeit von bereits vorhandenen Studienergebnissen, als auch die Planung von zukünftigen größeren Multizenterstudien erschwert war.

Während der zweiten Konsensus-Konferenz der *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* im Mai 2003 in Vicenca, Italien wurde daher eine neue und inzwischen allgemein akzeptierte Klassifikation des ANV vorgeschlagen (Kellum, 2004; Bellomo, 2005).

In der neuen internationalen RIFLE-Klassifikation wird das ANV nach Serumkreatin und Urinausscheidung in verschiedene Schwergrade eingeteilt (siehe Tabelle 3). Die Patienten werden in fünf Schädigungsstufen: *„Risk“ (R), „Injury“ (I)* und *„Failure“ (F), „Loss of kidney function“ (L)* und *„End stage renal disease“ (E)* unterteilt.

Die Klasse R *(Risk)* bedeutet in der RIFLE Klassifikation einen Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das 1,5-fache oder eine Abfall der Urinproduktion auf weniger als 0,5 ml/kg/h innerhalb von 6 Stunden, die Klasse I *(Injury)* einen Anstieg auf mehr als das 2-fache oder eine Abfall der Urinproduktion auf weniger als 0,5 ml/kg/h innerhalb von 12

Stunden. Die Klasse F *(Failure)* beinhaltet einen Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das 3-fache oder um mindestens 0,5 mg/dl auf eine Kreatininkonzentration über 4 mg/dl oder einer Anurie von mehr als 12 Stunden. Die Klasse L *(Loss of kidney function)* bedeutet einen vollständigen Verlust der Nierenfunktion mit Dialysepflichtigkeit von mehr als 4 Wochen, bei Klasse E *(End stage renal disease)* von mehr als 13 Wochen.
An einem Kollektiv von über 20.000 Patienten konnte der Zusammenhang zwischen der Einstufung gemäß RIFLE-Kriterien und der Krankenhausletalität nachgewiesen werden (Uchino, 2006). Es fand sich ein linearer Anstieg der Letalität von 4,4% bei normaler Nierenfunktion bis zu einer Letalität von 41,1% bei ausgeprägtem ANV (Stadium F).
Das ANV ist bei Patienten mit Sepsis eine häufige Komplikation, die den Verlauf der Erkrankung entscheidend beeinflusst. Die Inzidenz des ANV liegt bei 19% aller Patienten mit Sepsis, 23% der Patienten mit schwerer Sepsis und bei mehr als 50% bei Patienten im septischem Schock (Rangel-Frausto, 1995).
Die Letalität septischer Patienten mit ANV liegt mit 70% signifikant höher als bei Patienten ohne ANV mit 45% (Schrier, 2004).

Risk renal failure	Kreatinin 1,5-fach erhöht o. Urinausscheidung < 0,5ml /kg/h für 6 h
Injury to kidney	Kreatinin 2-fach erhöht o. Urinausscheidung < 0,5ml/kg/h für 12 h
Failure of kidney function	Kreatinin 3-fach erhöht oder Anurie für 12 h
Loss of kidney function	Nierenersatztherapie > 4 Wochen
End stage renal disease	Nierenersatztherapie > 13 Wochen

Tabelle 3: RIFLE-Klassifikation des akuten Nierenversagen

1.5. Pathophysiologie des akuten Nierenversagen

Das akute Nierenversagen beim Intensivpatient hat häufig eine multifaktorielle Genese und stellt einen dynamischen Prozess dar. Eine postrenale Ursache im Sinne einer Abflussbehinderung sollte stets bei allen Fällen von ANV ausgeschlossen sein. Prärenale Ursachen, wie etwa eine ausgeprägte Hypovolämie sollten adäquat therapiert sein.
Die initiale Schädigung der Nieren ist häufig durch Veränderungen der globalen Hämodynamik mit Störung der Nierenperfusion im Rahmen eines Schockgeschehens verbunden. Verantwortlich für die intrarenale Schädigung bei ANV ist die Aktivierung einer Reihe von Protein-Plasmakaskaden, dem Komplementsystem, Freisetzung von Mediatoren und Zytokinen aus polymorphkernigen Granulozyten oder aktiviertem Endothel (Redl, 1992).
Die Freisetzung dieser Botenstoffe führt durch eine Vasodilatation zu einer progredienten Hypotension mit Hypoperfusion und zu einer gleichzeitigen Aktivierung der Blutgerinnung und des Endothels. Bei dem sich häufig entwickelndem Multiorganversagen zählt die Niere zu den mit am Ersten betroffenen Organen.
Die Niere spielt jedoch auch eine große Rolle in der Regulation der inflammatorischen Antwort durch Elimination von Zytokinen und Mediatoren. Bei zunehmendem Verlust der Nierenfunktion kann es daher zu einem Ungleichgewicht an pro- und antiinflammatorischen Zytokinen kommen, welches zu einer Perpetuierung des Multiorganversagen führen kann (Baker, 2002).
Eine wichtige pathophysiologische Rolle in der Verbindung von Gerinnung und Inflammation kommt dem Faktor XII (Hagemann-Faktor) zu, da er gleichzeitig die Gerinnungskaskade und die Komplementkaskade aktiviert und zusätzlich zu einer Freisetzung von Bradykinin und Kallikrein führt. Durch Komplementfaktoren oder durch Adhäsionsmoleküle aktivierte Granulozyten setzen Lysozym, saure Hydrolasen, proteolytische Enzyme und Wasserstoffperoxid frei (Yurt, 1990).
Das resultierende Ungleichgewicht zwischen Proteinasen und Proteinasen-Inhibitoren ist verantwortlich für die extrazelluläre und intrazelluläre Proteindegradation, die nicht nur bei der Schädigung der Niere, sondern verschiedener anderer lebenswichtiger Organe
eine wesentliche Rolle spielt. Verschiedenste Zytokine, welche gerade auch im Rahmen der Sepsis eine wesentliche Rolle spielen, wie Tumornekrosefaktor alpha (TNFα) und diverse andere proinflammatorische Zytokine sind sowohl für die Entwicklung eines SIRS als auch für die einzelnen Endorganschäden verantwortlich.

Insbesondere die durch Zytokine ausgelöste Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) führt zu einem deutlichen Abfall des peripheren Widerstandes mit einer möglichen Minderperfusion der Nieren. Es kommt auch zu Störungen der Mikrozirkulation und zur Hypoxie der Nieren durch Vasokonstriktion und Endothelzellschwellung.
All diese Mechanismen führen zum Zelltod der proximalen Tubuluszellen durch Nekrose oder Apoptose.
Die abgestorbenen Zellen und die geschädigten abgeschilferten Zellen können das Tubuluslumen verstopfen. Die entstandene Unterbrechung der Epithelschicht führt zu einem Verlust der Barrierefunktion und somit zum Verlust der spezifischen Organleistung (Mehta, 2003; Bonventre, 2003).

1.6. Therapiemöglichkeiten des akuten Nierenversagen

Eine vorbeugende Therapie des ANV nach stattgehabter Schädigung hat das Ziel, so rasch wie möglich eine ausreichende Durchblutung der Niere mit ausreichender Sauerstoffversorgung des Nierengewebes wiederherzustellen.
Wenn das gelingt, zeigt die Niere eine gute Tendenz zur Wiederaufnahme ihrer Funktion, andernfalls droht die Ausbildung eines Nierenversagens. Die Therapie des manifesten ANV ist grundsätzlich symptomatisch.
Im Vordergrund steht die Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes, des Säure-Base-Status und der Elektrolytbalance. Ziel ist die Überbrückung des Intervalls bis zum Wiedereinsetzen der Diurese. Dies geschieht entweder durch konservative Maßnahmen oder durch den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens.

1.7. Die Indikation zur apparativen Therapie des akuten Nierenversagen

Die Indikation zu einer apparativen Therapie des akuten Nierenversagens wird grundsätzlich individuell gestellt. Als absolute Indikationen für den sofortigen Einsatz eines Nierenersatzverfahrens gelten jedoch neben den klassischen urämischen Symptomen wie Enzephalopathie, Neuropathie, Perikarditis, eine Hypervolämie mit Lungenödem, eine Hyperkaliämie (>6,5 mmol/l) bei Versagen einer konservativen Therapie, eine therapierefraktäre Azidose (pH-Wert <7,0) oder eine Vergiftung mit einem dialysefähigem Toxin bzw. Medikament (http://www.adqi.net).
Als relative Indikationen gelten die schwere Hyperthermie, hohe Retentionswerte (Kreatinin >6-10 mg/dl, Harnstoff >180-300 mg/dl) und ein akutes Lungenversagen *(Acute Respiratory Distress Syndrome = ARDS).*

1.8. Einteilung und Wirkungsprinzip der verschiedenen Nierenersatzverfahren

Die verschiedenen Nierenersatzverfahren werden nach Art des Stoffaustauschs, nach der zeitlichen Ausdehnung der Therapie und nach der treibenden Kraft für den Blutfluss unterteilt. Grundsätzlich unterscheidet man hierbei die Dialyse, mit Stoffaustausch durch Diffusion von der Hämofiltration, bei der die Konvektion den Stoffaustausch gewährleistet. Beide Verfahren können auch als Kombinationsverfahren, bezeichnet als Hämodiafiltration, durchgeführt werden. Alle Verfahren können sowohl intermittierend (IHD, intermittierende Hämodialyse; *RRT, Renal Replacement Therapy*), als auch kontinuierlich zur Anwendung kommen *(CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy).*
Die Unterteilung in spontan arterio-venös oder pumpengesteuert veno-venös hat nur noch eine historische Bedeutung, da alle modernen Dialyseverfahren ausschließlich veno-venös pumpengesteuert arbeiten (Haller, 2000).
Die Peritonealdialyse hat ihre Hauptindikation bei der Heimbehandlung der chronischen Niereninsuffizienz und spielt bei der Behandlung der akuten Niereninsuffizienz in Europa keine Rolle.

1.9. Die Hämodialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagen

Die Hämodialyse funktioniert nach dem Prinzip der Diffusion entlang einer semipermeablen Membran. Hierbei werden die zu eliminierenden toxischen Substanzen aus dem Blut entfernt, während für die Homöostase des Körpers notwendige Substanzen (Kalzium, Glucose, Bikarbonat) zugeführt werden.

Die Hämodialysegeräte bestehen aus drei wesentlichen Komponenten: Einem Schlauchsystem für zugeleitetes und abgeleitetes Blut, ein Dialysat führendes Schlauchsystem und dem Hämofilter. Das venöse Blut wird normalerweise mit einem Blutfluss von 200 bis 450 ml/min durch das Schlauchsystem in den Hämofilter gepumpt, wobei die Membranen des Hämofilters mit einem Dialysatfluss von bis zu 500 ml/min im Gegenstromprinzip umspült werden.

Je nach Diffusionsgradienten findet der oben beschriebene Stofftransport per Diffusion statt, wobei das Dialysat nur einmal benutzt wird und dann verworfen wird. Bei der Dialyse werden hauptsächlich kleinmolekulare Substanzen in Abhängigkeit des benutzten Filters bis zu einem Molekulargewicht von 5-10 kDa eliminiert.

Heutzutage werden bei der Hämodialyse, der Hämofiltration als auch bei der Hämodiafiltration ausschließlich Kapillardialysatoren verwendet. Das Blut fließt durch

Tausende, aus feinen Dialysemembranen bestehenden Kapillaren, die zu einem Bündel zusammengefasst sind. Bei der Hämodialyse werden diese Kapillaren im Gegenstromprinzip von Dialysat umspült. Ein notwendiger Flüssigkeitsentzug kann per Hämofiltration geschehen, indem gleichzeitig über den Hämofilter ein Ultrafiltrat abgepresst wird.

Die unterschiedlichen Hämofilter werden in ihren Eigenschaften durch den Siebkoeffizienten, der Permeabilität für Wasser und durch die Biokompatibilität definiert.

Der Siebkoeffizient ist für den Substanzdurchtritt durch die Dialysemembran bestimmend und wird auch als *„Cut off“* bezeichnet. Dieser ist je nach Membran variabel und liegt zwischen 10 und 60 kDa. Substanzen oberhalb des *„Cut off“* können nicht mehr durch die Membran hindurchtreten.

Man unterscheidet zusätzlich noch Membranen mit einer niedrigen Wasserpermeabilität, sogenannte *„low-flux*-Membranen“ von Membranen mit einer hohen Wasserpermeabilität, welche auch als „*high-flux*-Membranen“ bezeichnet werden.

Unter der Bioverträglichkeit eines Hämofilters versteht man die mehr oder weniger ausgeprägte Aktivierung von Zell- und Plasmasystemen, die durch den Kontakt zwischen Blut und Filter entstehen kann.

Hämofilter können aus natürlichen, semisynthetischen oder aus synthetischen Membranen hergestellt werden. Die herkömmlichen Filter werden auf Zellulosebasis (Cuprophan®) hergestellt und aktivieren vor Allem das Komplementsystem. Diese sind schlecht biokompatibel aber preiswerter als andere Membranen.

Die semisynthetisch hergestellten Membranen bestehen aus Zellulosederivaten wie Zellulosediazetat, Zellulosetriazetat oder Diäthylaminoäthylsubstituierte Zellulose (Hämophan®) und sind allesamt besser biokompatibel als die natürlichen Membranen.

Klassischerweise wird die Hämodialyse bei chronischer Niereninsuffizienz als intermittierendes Verfahren durchgeführt.

Die intermittierende Hämodialyse gilt im Allgemeinen noch als das Standardverfahren zur Behandlung des ANV (Lameire, 2005).

1.10. Fragestellung dieser Untersuchung

Die Sepsis und der septische Schock führen häufig zu einem schweren Multiorganversagen. Eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Multiorganversagens spielen hierbei die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Bakterientoxinen, sowie die Aktivierung der Blutgerinnung und die Schädigung des Endothels. Die Niere wird im Verlaufe der rasch progredienten Erkrankung mit als erstes Organ geschädigt und der Organismus verliert hierdurch sehr früh eine Möglichkeit, durch Elimination dieser proinflammatorischen Zytokine, regulierend einzugreifen. Das Ungleichgewicht verschiebt sich zu den proinflammatorischen Zytokinen hin und das Multiorganversagen kann dadurch weiter verstärkt werden.

Den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren kann neben der Entfernung der klassischen Urämietoxine durch eine Elimination der proinflammatorischen Zytokine eine Rolle als adjunktive Therapie bei der schweren Sepsis zukommen (Phu, 2002).

In diesem Zusammenhang wurden bereits eine Reihe von verschiedenen extrakorporalen Blutreinigungsverfahren in Hinblick auf die Therapie des septischen Schocks untersucht (Morgera, 2006; Nakamura, 2005).

Es gibt Hinweise für eine Verbesserung der Hämodynamik im septischen Schock bei Anwendung von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Hierbei waren im Ultrafiltrat verschiedene proinflammatorische Zytokine nachweisbar (Belloma, 1993). Jedoch gelang nicht der Nachweis, dass hiermit auch die Konzentration der zirkulierenden Zytokine im Serum reduziert werden konnte (Belloma, 1993; Heering, 1997).

Aus pharmakokinetischer Sicht ist die quantitative Elimination von Zytokinen aus dem Serum durch Hämofiltration durch die in der klinischen Praxis limitierten Ultrafiltrationsraten nur begrenzt möglich. Die intermittierende Hämodialyse kann als diffusives Blutreinigungsverfahren, welches mit einem hohen Dialysatfluss arbeitet, eine hohe Clearanceleistung im kleinmolekularen Bereich in kurzer Zeit erreichen.

Intermittierende Hämodialyseverfahren werden jedoch als unterlegen in Bezug auf die Elimination von Molekülen mit höherem Molekulargewicht angesehen. Gleichzeitig sind diese intermittierende Hämodialyseverfahren häufig mit einer ausgeprägten hämodynamischen Instabilität verbunden, wodurch der Einsatz bei kritisch kranken Patienten limitiert sein kann (Schortgen, 2000). Eine Pilot-Studie von Haase et al konnte bei 10 Patienten mit akutem Nierenversagen im septischen Schock einen signifikanten Abfall der IL-6 Plasmakonzentration nach vierstündiger Hämodialyse mit einem Dialysatfluss von

300 ml/h über eine großporige Dialysemembran (*cut-off*: 50-60 kDa) bei guter hämodynamischer Stabilität nachweisen (Haase, 2007).
Die Frage, ob intermittierende Hämodialyseverfahren bei Patienten im septischen Schock als adjunktive Therapie hilfreich sind, ist bis dato noch nicht abschließend beantwortet.
In unserer Untersuchung verwendeten wir zur intermittierenden Dialyse das Genius®-Dialyse-System (Fresenius Medical Care, 61352 Bad Homburg, Deutschland), welches nach dem Prinzip des sogenannten Tank- oder Batchsystems arbeitet. Dieses Gerät kann 18 l Dialysat pro Stunde (300 ml/min) bei einem Blutfluss von 300 ml/h umsetzen. Bei der Verwendung einer großporigen Dialysemembran mit einem *cut-off* von 30-40 kDa spielen neben der Diffusion noch interne Filtrations- und Rückfiltrationsvorgänge bei der Elimination von Zytokinen eine Rolle (Fiore, 2007).

In der vorliegenden Arbeit fokussierten wir uns auf Patienten im frühen septischen Schock mit gleichzeitigem akuten Nierenversagen, welche trotz evidenzbasierter Behandlung der Sepsis im Rahmen von sogenannten *„Sepsis-Bundles“* (Dellinger, 2004) keine klinische Stabilisierung zeigten und die noch keinem Nierenersatzverfahren zugeführt wurden.
Im Einzelnen sollten in dieser Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

1. Können mit einer einmaligen, kurzzeitigen und hocheffektiven modifizierten Tankdialyse über eine großporige Dialysemembran proinflammatorische Zytokine aus dem Plasma entfernt werden?

2. Kann durch dieses Verfahren die Hämodynamik der hoch katecholaminpflichtigen Patienten stabilisiert werden?

3. Kann durch dieses Verfahren der pulmonale Gasaustausch unabhängig von einer Flüssigkeitselimination verbessern werden?

2. Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign, Patienten und Aufnahmekriterien

Die vorliegende Studie (Studiennummer 2520) wurde durch die Ethikkomission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nach schriftlicher Genehmigung durch die gesetzlichen Vertreter der untersuchten Patienten durchgeführt.

Die Studie wurde auf der interdisziplinären chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Es handelt sich um eine 40 Betten Intensivstation mit jährlich etwa 3000 Aufnahmen aus allen chirurgischen Disziplinen.

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden in der Zeit vom 09.02.2005 bis zum 28.11.2005 konsekutiv 20 Patienten im schweren septischen Schock untersucht, die gleichzeitig ein akutes Nierenversagen entwickelten. Bei allen eingeschlossenen Patienten musste die Definition des septischen Schocks nach der Definitionen der *ACCP/SCCM Consensus Conference* vorliegen (Bone, 1992). Des Weiteren musste eine Störung der Nierenfunktion gemäß den RIFLE- Kriterien im Stadium *Injury* oder *Failure* vorliegen (Bellomo 2004; *Acute Dialysis Quality Initiative Classification*, www.adqi.net). Dieses Krankheitsbild aus akutem Nierenversagen und septischen Schock durfte nicht länger als 18 Stunden bestehen. Alle Patienten waren vor Studieneinschluss noch nicht einem Nierenersatzverfahren zugeführt worden.

2.2. Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Schwangere und Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen es keine

schriftliche Zustimmung gab und Patienten, die voraussichtlich die nächsten 24 Stunden nicht überleben werden oder die eine schriftliche Patientenverfügung hatten.

Die Kombination der Krankheitsbilder septischer Schock mit akutem Nierenversagen durfte höchstens seit 18 Stunden vorliegen.

2.3. Indikationen zum Nierenersatzverfahren

Bei alle untersuchten Patienten lag seit höchstens 18 Stunden ein akutes Nierenversagen vor. Das akute Nierenversagen wurde anhand der *RIFLE-Classification of acute renal failure* eingeteilt. Bei 18 Patienten wurden die Klassifikation F *(Failure of Kidney function)* erreicht, bei 2 Patienten das Stadium I *(Injury to kidney)*. Die Retentionswerte waren bei allen Patienten deutlich erhöht, der mittlere Harnstoff lag bei 107 ± 48 mg/dl und das Kreatinin bei 2,6 ± 1,1 mmol/dl.

2.4. Vorbereitung und Optimierung der Patienten

Nach Erfüllen der Aufnahmekriterien, Aufklärung und Einwilligung über die geplante Studie wurden die Patienten, sofern noch nicht vorhanden, mit allen notwendigen Gefäßzugängen und erweiterten Überwachungsmaßnahmen versorgt. Alle Patienten waren bereits vor Einschluss in die Studie mit einem arteriellen Zugang zur invasiven Blutdruckmessung und mit einem mehrlumigen zentralvenösen Zugang ausgestattet. Die Behandlung erfolgte bereits vor Studienbeginn gemäß den S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) (Reinhart, 2006) und den Empfehlungen der *Surviving Sepsis Campaign* (Dellinger, 2004) anhand etablierter *„Sepsis-Bundles"*.

Die mikrobiologische Diagnostik und die Fokussuche- bzw. Sanierung mit gegebenenfalls notwendiger Operation oder Intervention waren bereits erfolgt.

Alle Studienpatienten waren vor Studienbeginn hoch katecholaminpflichtig und erhielten eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika (Carbapeneme, Breitspektrumpenicilline mit Betalaktamaseinhibitoren, 3. Generationscephalosporine) innerhalb der ersten Stunde nach Stellung der Diagnose einer schweren Sepsis. Es erfolgte eine Substitution mit 200 mg/die Hydrocortison (Annane, 2002) und eine intensivierte Insulintherapie (Van den Berghe, 2001, 2006).

Bei Studieneinschluss waren bereits alle Patienten aufgrund einer bestehenden respiratorischen Insuffizienz oral intubiert, analgosediert und kontrolliert beatmet.

Die Beatmung erfolgte ausschließlich als druckkontrollierte Beatmung im BIPAP-Modus mit einer EVITA 4 XL (Dräger Medical AG & Co. KgaA, Lübeck). Die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde so gewählt, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck mehr als 65 mmHg betrug.

Das Atemzugvolumen wurde gemäß den Empfehlungen der *NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network* mit 6 ml/ KG eingestellt (Brower, 1999), der inspiratorische Spitzendruck jedoch auf kleiner als 35 mbar begrenzt (Brower, 2004). Die Atemfrequenz wurde so gewählt, dass der arterielle Kohlendioxidpartialdruck im Normbereich von 35-45 mmHg lag. Bei verminderter Lungencompliance mit daraus resultierenden niedrigeren Tidalvolumina wurde jedoch bei Erreichen der maximalen Atemfrequenz von 30/min eine permissive Hyperkapnie toleriert. Das Atemzeitverhältnis und der positive endexspiratorische Beatmungsdruck (PEEP) wurden nach Optimierung während der Untersuchung konstant gehalten, um den Einfluss der Studiendialyse auf den Gasaustausch besser beurteilen zu können.

Das erweiterte hämodynamische Monitoring wurde installiert, sofern dieses nicht bereits zu einem früheren Zeitpunkt geschehen war. Zur Anwendung kamen, je nach Verfügbarkeit, das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) (Falthauser, 1996) oder der pulmonalarterielle Katheter zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens (Baxter Healthcare Corporation, USA).

Zur Durchführung der geplanten Hämodialyse wurde ein Shaldon-Kathether (Niagara, 13,5 F, Bard Access Systems, Salt Lake City, USA) wahlweise in die Vena jugularis, subclavia oder femoralis eingeführt.

Innerhalb eines Zeitraumes von 2 Stunden vor der geplanten Studiendialyse erfolgte eine Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes, der Beatmungstherapie und der Katecholamintherapie. Hierbei orientierten wir uns an den von Rivers publizierten Empfehlungen der *„Early goal directed therapy“* (Rivers, 2001). Der mittlere arterielle Druck (MAP) sollte größer 70 mmHg und der zentralvenöse (CVP) Druck bei 8-14 mmHg liegen. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (SvO2) sollte mindestens 70% betragen bei einem Herzindex (CI) >3.0 L/min/m^2. Ein Volumendefizit wurde mit Kristalloiden (Ringerlaktat, DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Germany) und Kolloiden (Hydroxyethylstärke) (Voluven, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) im Verhältnis 1:1 ausgeglichen. Bei eingeschränkter Blutgerinnung erfolgte die Transfusion von gefrorenem Frischplasma. Der Transfusions-trigger wurde bei nicht kardial vorerkrankten Patienten bei einem Hämo-

globinwert von 8 mg/dl gewählt. Bei kardial vorerkrankten Patienten wurde der Transfusions-trigger auf 9 mg/dl festgelegt (Hebert, 1999). Die Noradrenalindosierung wurde so nachjustiert, dass ein arterieller Mitteldruck von über 70 mmHg erreicht wurde. Eine Steigerung des Herzzeitvolumens erfolgte mit dem Katecholamin Dobutamin und/oder dem Phospodiesterase-III-Inhibitor Milrinon.

2.5. Durchführung des verwendeten Nierenersatzverfahren: Die modifizierte Tankdialyse mit dem Genius®-Dialyse-System

Das Genius®-Dialyse-System (61352 Bad Homburg, Deutschland) arbeitet nach dem Prinzip des sogenannten Tank- oder Batchsystems. Das von B. Tersteegen (1935-1995) für die chronische Dialysetherapie entwickelte Genius®-Dialyse-System ist ein sogenanntes Single-Pass-Batch-System. Die Tankdialyse braucht am Behandlungsplatz weder einen Frischwasserzufluss noch einen Abwasserabfluss für die verbrauchte Dialysierflüssigkeit und auch keine aufwendige Messtechnik, welche die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit überwacht. Die notwendige Dialysierflüssigkeit wird in einem luftfreien isolierten Glasbehälter mit einem Fassungsvermögen von 90 l gefüllt und auf 38°C vortemperiert.

Die Herstellung der hochreinen, sterilen und pyrogenfreien Dialysierflüssigkeit erfolgt vorher mit Hilfe einer Umkehrosmose-Anlage aus Leitungswasser durch Zusatz einer individuellen Elektrolyt-, Glucose- und Bikarbonatkonzentration.

Der Temperaturverlust des Dialysats während einer fünfstündigen Dialysetherapie beträgt nur ca. 0,28-0,5°C/h, so dass ein separates Heizsystem nicht notwendig ist. In der Mitte des Glasbehälters befindet sich ein Verteilungsrohr aus Quarzglas, in dessen Mitte sich ein hocheffektiver UV-Strahler befindet, der mit einer Wellenlänge von 244nm strahlt und das Dialysat kontinuierlich desinfiziert. Die frische Dialysierflüssigkeit wird über das Verteilungsrohr mit Hilfe einer Schlauchrollerpumpe aus dem oberen Teil des Glasbehälters entnommen und nach der Passage des Hämofilters wieder in den unteren Teil des Glasbehälters geleitet. Durch diese spezielle Konstruktion und durch die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der frischen und der verbrauchten Dialysierflüssigkeit kommt es hierbei zu einer Unterschichtung der beiden Flüssigkeiten, so dass eine Vermischung ausgeschlossen werden kann.

Die doppelseitige Schlauchrollerpumpe fördert auf der einen Seite das Dialysat zum Hämofilter und auf der anderen Seite das Patientenblut, wobei die maximale Förderleistung bei je 300 ml/h liegt. Das Schlauchsystem des Genius®-Systems ist komplett flüssigkeitsgefüllt und kann daher auf die normalerweise notwendigen Luftfallen zur Verhinderung einer Luftembolie verzichten und braucht nur einen Luftdetektor zwischen der arteriellen Blutpumpe und dem Dialysator. Auch sind zur Drucküberwachung nicht mehrere Druckaufnehmer notwendig, sondern es reicht ein dialysatseitig gemessener Systemdruck aus, um alle Teilbereiche zu überwachen. Die Kontrolle der Fördermengen an Blut und Dialysat erfolgt durch eine einfache volumetrische Kontrolle innerhalb des komplett geschlossenen Systems über eine gemeinsame Schlauchrollerpumpe. Für das abzupressende Ultrafiltrat wird eine eigene Schlauchrollerpumpe verwendet. Konstruktionsbedingt wird eine Mindestmenge von 50 ml/h an Ultrafiltrat produziert (Sigdell, 1986, 1995). Das Genius®-Therapie-System ist zusätzlich mit Akkumulatoren ausgestattet, so dass eine mehrstündige Dialysetherapie unabhängig von Strom, Wasseranschluss und Abwasserentsorgung an jedem Ort erfolgen kann (Produktbeschreibung Genius®, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany).

Die Modifikation des von uns verwendeten Genius®-Therapie-System bestand hingehend des Dialysefilters. Anstatt des standardmäßig verwendeten Polysulfonfilter F60S (Fresenius Medical Care, Germany) mit einer Kapillaroberfläche von 1,3 m^2 und einen UF-Koeffizient von 40 ml/h/mmHg wurde der Polysulfonhämofilter Ultraflux AV 1000 (Fresenius Medical Care, Germany) verwendet. Dieser spezielle Hämofilter zeichnet sich neben seiner ausgezeichneten Biokompatibilität durch folgende Punkte aus. Eine sehr große Filteroberfläche von 1,8 m^2, einer geringen Wanddicke der Kapillaren mit 35 µm bei großem inneren Durchmesser der Kapillaren von 220 µm. Aufgrund dieser Eigenschaften können Moleküle bis zu 40 kDa eliminiert werden.

2.6. Vorbereitung und Beginn der modifizierten Tankdialyse

Während der laufenden Optimierungsmaßnahmen wurde das modifizierte Genius®-Therapie-System vorbereitet. Da alle Patienten vor Beginn der Studiendialyse auch bezüglich ihrer metabolischen Situation optimiert wurden, konnte der 90 l Tank mit einem einheitlichen Dialysat gefüllt werden.

Das hochreine und sterile Dialysat wurde mit Hilfe einer speziellen Umkehrosmose-Anlage aus Leitungswasser hergestellt und auf 38°C vortemperiert.
Die Kaliumkonzentration betrug einheitlich 4,0 mmol/l, Natrium 140 mmol/l, Bikarbonat 35 mmol/l und Glucose 5,5 mmol/l. Anschließend wurde das Genius®-Dialyse-System möglichst kreislaufschonend nach einem standardisierten Verfahren an die Patienten angeschlossen.

Begonnen wurde die Behandlung mit einem Blutfluss von 100 ml/min für die ersten 5 Minuten, danach je weitere 5 Minuten mit 150 und 200 ml/min bis nach insgesamt 15 Minuten der Zielblutfluss von 300 ml/min erreicht wurde. Der Dialysatfluss ist an den Blutfluss durch eine spezielles Schlauchsystem unter Verwendung einer gemeinsamen Rollerpumpe im Verhältnis 1:1 gekoppelt. Bei einem Blut- und Dialysatfluss von 300 ml/min werden pro Stunde 18 Liter Blut mit 18 Liter Dialysat behandelt. Nach 5 Stunden wurde die Dialysetherapie beendet, so dass in der Regel der 90 Liter Tank des Genius®-System einmal vollständig benutzt war.

2.7. Erfassung der Vitalparameter

Alle 20 Patienten waren mit einem mehrlumigen zentralvenösen Katheter, einem Shaldon-Katheter und einem arteriellen Katheter versorgt. Das Standardmonitoring von Herzfrequenz (HF), systolischer (SAP), diastolischer (DAP) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), zentraler Venendruck (CVP), Blasentemperatur (Temp) und der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung (S_aO_2) erfolgte über die Monitoranlage der Intensivstation (Solar 800, GE Healthcare, München, Deutschland).

Die Erfassung der erweiterten hämodynamischen Parameter systemischer vasculärer

Widerstand (SVR) und Cardiac Index (CI) erfolgte bei 10 Patienten mittels PiCCO-System (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland).

Bei den restlichen 10 Patienten erfolgte die Erfassung der erweiterten hämodynamischen Parameter systemischer vasculärer Widerstand (SVR), Cardiac Index (CI), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) mit einem pulmonalarteriellen Katheter zur kontinuierlichen HZV-Messung (Baxter Healthcare Corporation, USA).

Die am Beatmungsgerät EVITA 4 XL (Dräger Medical AG & Co. KgaA, Lübeck) eingestellten Beatmungsparameter umfassten die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), positiver endexspiratorischer Druck (PEEP), Spitzendruck (PEAK), Atemzeitverhältnis (I:E), Atemzugvolumen (AZV), Atemminutenvolumen (AMV) und die Atemfrequenz (AF). Es erfolgte zudem die Bestimmung des Horrowitzquotienten (PaO_2/ FiO_2).

Nach Abschluss aller Optimierungsmaßnahmen wurden die o.g. Parameter vor dem Anschluss der modifizierten Tank-Dialyse (T0) und danach jeweils stündlich (T1, T2, T3, T4) und nach Beendigung der Dialyse (T5) dokumentiert.

2.8. Blutentnahmen

Nach Abschluss der Optimierungsmaßnahmen wurden bei allen 20 Patienten die Blutproben für folgende Laborwerte unmittelbar vor Beginn der modifizierten Tank-Dialyse (T0) und nach Beendigung der fünfstündigen Dialyse (T5) entnommen:

Blutbild, arterielle und gemischt- bzw. zentralvenöse Blutgasanalyse (BGA) mit Bestimmung des arteriellen Partialdrucks von Sauerstoff (PaO_2) und Kohlendioxid ($PaCO_2$), pH-Wert, Baseexcess (BE), Natrium (Na), Kalium (K), Calcium (Ca), Chlorid (Cl), Glucose und Laktat, Magnesium (Mg), Anorganisches Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, LDH, GOT, GPT, gGT, AP, Bilirubin, CRP, Quick, PTT, PTZ, AT3, Fibrinogen, D-Dimere.

Bei 10 Patienten erfolgte zusätzlich die Bestimmung zum Zeitpunkt T0 und T5 von GM-CSF, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 im Serum.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils unter sterilen Kautelen aus einer arteriellen Verweilkanüle und aus dem zentralvenösen oder pulmonalarteriellen Zugang mittels eines Serum-Vacutainers (SST^{TM} II Advance; Ref 366566; BD Diagnostics, Plymouth, UK).

Zusätzlich wurden noch 2 und 4 Stunden nach Dialysebeginn (T2 und T4) eine weitere arterielle und gemischt- oder zentralvenöse BGA (mit Elektrolyten, Bz und Laktat) abgenommen. Die Proben wurden unmittelbar in das Zentrallabor transportiert und nach Standardverfahren bearbeitet. Die Blutgasanalysen wurden alle am selben Gerät (ABL 800 Flex, Fa.Radiometer, Kopenhagen) auf der Intensivstation bearbeitet.

2.9. Bestimmung der Zytokinkonzentrationen im Patientenserum

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der zehn verschiedenen Zytokine (GM-CSF, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10) erfolgte zusammen mit den o.g. Blutentnahmen unmittelbar vor Beginn der Dialyse und nach Beendigung der Dialyse.
Nach 30 Minuten Lagerung bei Raumtemperatur erfolgte die Zentrifugation (Zentrifuge Hettich, Rotanda/RP, 45478 Mühlheim a.d. Ruhr) bei 2000g für 10 Minuten. 1 ml des Überstand wurde in Reaktionsgefäße (Safe-Lock Tubes 1,5 ml; Order no.: 0030120.086; Eppendorf, Hamburg, Germany) transferiert und bis zur Bestimmung der Zytokin-Konzentrationen bei –20°C verwahrt.
Die Messung der Zytokin-Konzentration erfolgte mit Hilfe der XMAP Multiplex Technik (http://www.multimetrix.com/technologie.html). Hierbei handelt es sich um ein quantitatives immunologisches Messverfahren, welches die zeitgleiche Bestimmung mehrerer (hier 10) unterschiedlicher Ziel-Proteine (hier Zytokine) aus einer Probe ermöglicht. Dies erfolgt durch die Verwendung mikrosphärisch kleiner Kügelchen, den sogenannten Beads, deren Oberfläche mit vielen hundert identischen Bindungsstellen für spezifische Antikörper versehen ist. Für jedes zu bestimmende Zielprotein kommt ein spezieller Beads-Typ zum Einsatz. Dieser ist neben den spezifischen, gegen das zu bestimmende Zielprotein gerichteten Bindungsstellen auch durchseine optische Reflektionseigenschaft charakterisiert, was eine optische Differenzierung der verschiedenen Beads-Typen während des Messvorgangs (s.u.) erlaubt. Werden die Beads der Probe hinzugegeben, binden diese mit Hilfe der spezifischen Antikörper die entsprechenden Zielproteine. Hierbei werden von jedem Beads-Typ (hier 10 verschiedene) jeweils ca. 200 mit der Probe vermischt und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Während dieser und allen weiteren Inkubationszeiten wird das Probengefäß auf einem Rüttler platziert, um die Beads in kontinuierlicher Bewegung und somit in Lösung zu halten. Dieser Inkubation schließt sich ein Waschvorgang an, bei dem sämtliche, nicht an Beads gebundene Bestandteile der Probe entfernt werden. Somit befinden sich in dem Probengefäß nun ausschließlich die Beads mit den jeweiligen Zielproteinen, gebunden auf ihrer Oberfläche. Die Anzahl der Ziel-Proteine, die an den Beads haften repräsentiert deren Konzentration in der Probe. Für die quantitative Bestimmung der Ziel-Proteine ist der Einsatz eines zweiten spezifischen Antikörpers notwendig. Entsprechend der Anzahl der unterschiedlichen zu messenden Ziel-Proteine kommen unterschiedliche, hinsichtlich ihres

Agens den Antikörpern der Beads entsprechende, Antikörpertypen zum Einsatz. Letztere werden im Überschuss den Beads hinzugegeben und nach einer Inkubationszeit von einer Stunde werden die überschüssigen, nicht gebundenen Antikörper mittels Waschvorgängen aus dem Probengefäß entfernt. Danach erfolgt die Koppelung eines fluoreszierenden Farbstoffes an den zweiten Antikörper, um dessen Detektion während des Messvorgangs zu ermöglichen. Nach weiteren Waschvorgängen liegen nun Beads-Antikörper-Protein-Komplexe vor. Die in Lösung befindlichen Beads werden nun in dem eigentlichen Analyseapparat (Luminex 100 ISTM, Luminex, Austin, Texas, USA) aufgesaugt und in einem laminaren Flüssigkeitsstrom „perlschnurartig", d.h. ein Bead nach dem anderem einer Laser-Spektraldetektor-Einheit „präsentiert". Bedingt durch eine definierte Zusammensetzung fluoreszierender Farbstoffe besitzt jeder Beads-Typ charakteristische optische Reflektionseigenschaften. Dadurch wird dem Analyseapparat eine Identifikation des Beads-Typs ermöglicht. Zeitgleich wird, mit Hilfe eines zweiten Lasers anderer Wellenlänge, der Farbstoff welcher an dem zweiten Antikörper haftet zur Lumineszenz angeregt. Die Leuchtintensität jedes einzelnen Beads entspricht somit der Anzahl der gebundenen zweiten Antikörper, d.h. der gebundenen Ziel-Proteine.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Kinetik von zehn relevanten Zytokinen (GM-CSF, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10) im Patientenserum untersucht. Folglich kamen 10 verschiedene Beads-Typen zum Einsatz, welche kommerziell in Form von Test-Kits erhältlich sind (Human Zytokine 10-Plex; Catalog #LHC0001; Biosource, Camarillo, California, USA). Die Durchführung des Tests erfolgte gemäß den Vorgaben des Herstellers. Nachdem die Proben aufgetaut waren wurden je 2x 50 µl (Doppelbestimmung) des Patientenserums in eine 96-well Platte pipettiert. Zudem wurde eine Verdünnungsreihe (8 Konzentrationen, doppeltbestimmt) eines Standardgemisches, welches alle 10 zu bestimmenden Zytokine in bekannten Konzentrationen beinhaltet, auf die Platte pipettiert. Es folgten o. g. Inkubations- und Waschschritte und die 96-well Platte wurde dem Analyseapparat zugeführt. Mithilfe einer entsprechenden Mess- und Auswertungssoftware (StarStation v 2.0, Applied Cytometry Systems, Sheffield, UK) wurden aus den gemessenen Werten der Verdünnungsreihe, mit Hilfe einer 5-Parameter Logistik, Standardkurven für die 10 verschiedenen Zytokine berechnet. Pro Einzelprobe wurden mindestens 100 Beads pro Zytokin ausgewertet. Die Ergebnisse aus der Doppelbestimmung wurden gemittelt und mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor der Probe multipliziert. Der standardmäßig für dieses Messverfahren empfohlene Verdünnungsfaktor wird mit 2 angegeben. Im Rahmen einer ersten Messung wiesen einzelne Proben für be-

stimmte Zytokine eine Konzentration oberhalb des Limits der Standardkurve auf. Diese Proben wurden im Rahmen einer Wiederholungsmessung weiter verdünnt. Die Einheit der Ergebnisse, abgeleitet von den Konzentrationen der Verdünnungsreihe lautet pg/ml.

2.10. Verwendete Scoresysteme

Im Rahmen dieser Studie wurden zu Beginn der Untersuchung der APACHE II *(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)*, der SAPS *(Simplified Acute Physiology Score)* und der TISS *(Therapeutic Intervention Scoring System)* erhoben.

2.11. Der APACHE II Score

Der am weitesten etablierte und validierte Score um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten bei Aufnahme auf eine Intensivstation vorherzusagen ist der APACHE II *(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)* (Knaus, 1985). Der APACHE-Score liegt mittlerweile in drei Versionen vor, die in den Jahren 1981, 1985 und 1991 von Knaus et al. publiziert wurden (Knaus, 1991, 1985, 1991, 1994).
Der APACHE II-Score hat sich als „Goldstandard“ etabliert und kann auch täglich als Verlaufsscore erhoben werden. Die schlechtesten Werte der jeweiligen physiologischen Parameter des Patienten der letzten 24 Stunden werden je nach Abweichung von den Normalwerten gewichtet. Das Ergebnis des APACHE-Scores ist eine Zahl, die über eine einfache Funktion in eine Überlebenswahrscheinlichkeit umgerechnet werden kann.

2.12. Der SAPS II Score

Der SAPS *(Simplified Acute Physiology Score)* wurde 1984 mit der Intention entwickelt, die ursprünglichen APACHE Fassung durch Reduktion von 34 auf 13 Variablen zu vereinfachen (Le Gall, 1984). Im Jahr 1993 wurde von Le Gall eine Formel präsentiert, die es ohne großen Aufwand ermöglicht, jedem berechneten Scorewert ein individuelles

Letalitätsrisiko zuzuordnen (Le Gall, 1993). Der SAPS II ist ein einfach zu ermittelnder Score, in dem diejenigen Werte einer Punktebewertung unterzogen werden, die innerhalb der ersten 24 h nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation am Weitesten von der Norm abweichen. Weiterhin gehen in den Score die Bewertung chronischer Vorerkrankungen, der Einweisungsgrund und der neurologische Status als *Glasgow-Coma-Scale* (GCS) ein.

2.13. Der TISS 28 Score

Der TISS-Score *(Therapeutic Intervention Scoring System)* wurde erstmals 1974 von Cullen et al. vorgeschlagen (Cullen, 1974). Bei diesem Score wird die Erkrankungsschwere nicht auf Basis der pathophysiologischen Parameter bestimmt, sondern durch die Gewichtung der durchgeführten Interventionen und angewendeten Therapien. Der ursprüngliche TISS-Score, der insgesamt 76 Therapien berücksichtigte wurde bereits zweimal aktualisiert, wobei die letzte Revision zur Entwicklung eines vereinfachten neuen Risiko-Score führte, der nur noch auf 28 verschiedenen Therapien basiert (Miranda, 1996).

2.14. Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm EXCEL® erfasst und mit Hilfe von SPSS® für Windows® analysiert.

Für Mittelwertvergleiche normalverteilter Variablen fand der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben Verwendung. Als nichtparametrische Tests wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Für Zeitreihenvergleiche wurde eine ANOVA für Messwert Wiederholungen durchgeführt.

Bei signifikanten Unterschieden erfolgte eine post hoc Testung nach Dunett. Ein Unterschied wurde bei einem $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

Im Text und in den Tabellen werden die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen und in Klammern Minimal- und Maximalwert angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenspezifische Daten und Hauptdiagnose

Im Zeitraum vom 09.02.2005 bis zum 28.11.2005 wurden auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf prospektiv 20 Patienten innerhalb der ersten 18 Stunden nach Entwicklung des septischen Schocks eingeschlossen. Bei allen untersuchten Patienten lag ein schwerer septischer Schock mit gleichzeitigem akuten Nierenversagen und respiratorischer Insuffizienz vor.

Nach der Phase der Optimierung und Stabilisierung gemäß den aktuellen Sepsisleitlinien unter Zuhilfenahme eines erweiterten hämodynamischen Monitorings benötigten die Patienten eine durchschnittliche Noradrenalindosis von 75,2±87,3 µg/min (6,8–414 µg/min). Es lag außerdem eine metabolische Azidose mit einem pH-Wert von 7,3±0,09 vor.

Alle Patienten waren aufgrund einer schweren respiratorischen Insuffizienz intubiert und beatmet und benötigten bei einem PEEP von 13,2±2,4 mbar eine FiO2 von 0,6±0,2. Der Horrowitzquotient der untersuchten Patienten lag im Durchschnitt bei 181,6±61,93 und erfüllte damit formal die Kriterien des *acute respiratory distress syndroms (ARDS)* (Bernard, 1994).

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 67,2±10,6 (44-79) Jahre, das Verhältnis männlich zu weiblich betrug 12:8.

Als führender Sepsisherd war mit 12 Fällen eine Pneumonie zu diagnostizieren. Diese trat im Sinne einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach 6,6±5,4 (2-17) Tagen postoperativ auf. In 6 Fällen ging die Sepsis von einer Peritonitis am 8,6±5,5 (2-14) postoperativem Tag aus. Bei 2 Patienten konnte der Fokus nicht sicher eruiert werden.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung aller relevanten Patientendaten und Diagnosen.

Bei allen Patienten konnte die Dialyse mit einem Zielvolumen von 90 l Dialysat protokollgemäß und ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Patient	Alter	Diagnose	Operation	OP-Tag	Sepsisherd
1	70	Thorakoabdominellles Aortenaneurysma	Interponat	16	Pneumonie
2	74	Koronare Herzerkrankung	Aortocoronare Bypass-OP	16	Pneumonie
3	71	Thorakoabdominellles Aortenaneurysma	Interponat	8	Pneumonie
4	76	Z.n. Aortocoronare Bypass-OP	Explorat. Laparatomie	8	Peritonitis
5	75	Lungentumor	Mittellappen-Resektion	12	Pneumonie
6	48	Cavastenose	Dacronbypass	9	Pneumonie
7	74	Wundinfekt nach Nabelhernie	Wundrevision	6	Pneumonie
8	71	Koronare Herzerkrankung, Aortenstenose	Aortocoronare Bypass-OP, Aortenklappen-ersatz	7	Pneumonie
9	79	Koronare Herzerkrankung	Aortocoronare Bypass-OP	6	Pneumonie
10	44	Polytrauma	Aortenstent	13	Peritonitis
11	78	Koronare Herzerkrankung	Aortocoronare Bypass-OP	3	unbekannt
12	76	Leriche-Syndrom	Aorto-bifemoraler-Bypass	4	Pneumonie
13	70	Sternuminfekt nach aorto-coronarer Bypass-OP	Sternumrevision	1	Pneumonie
14	77	resp. Dekompensation	Beatmung	8	Pneumonie
15	60	Koronare Herzerkrankung, Colonperforation	Aortocoronare Bypass-OP, Hartmann-OP	1	Peritonitis
16	57	Sigmaperforation	Sigmaresektion	1	Peritonitis
17	73	Anastomoseninsuffizienz nach Sigmaresektion	Hartmann-OP	3	Peritonitis
18	56	Ileus bei Rektumkarzinom	Hartmann-OP	1	Pneumonie
19	61	Mitralinsuffizienz, Trikuspidalinsuffizienz	Trikuspidaklappen-rekonstruktion	1	unbekannt
20	54	Oesophagus-CA	Ösophagektomie	3	Peritonitis

Tabelle 4: Patientendaten und Diagnosen

3.2. Erkrankungsschwere anhand der Scoringsysteme APACHE II, SAPS und TISS

Alle 20 untersuchten Patienten befanden sich im schweren septischen Schock mit Multiorganversagen. Der durchschnittliche Punktwert des APACHE II lag bei 24,75±3,9 (18-32). Dies entspricht einer zu erwartenden Sterblichkeit von 53%.
Beim SAPS-Score lag der Punktwert bei durchschnittlich 63,3±13 (39-87). Dies entspricht einer vorhergesagten Sterblichkeit von 74%.
Der TISS-28-Score lag als Zeichen für den erheblichen Betreuungsaufwand bei durchschnittlich 54,1±5,1 (41-64).

3.3. Einfluss der modifizierten Tankdialyse auf die hämodynamischen Parameter

Alle untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien des schweren septischen Schocks und benötigten trotz optimierten Volumenstatus im Rahmen der leitliniengerechten Sepsisbehandlung eine Vasopressortherapie mit Noradrenalin um einen arteriellen Mitteldruck von über 70 mmHg aufrecht zu erhalten. Zu Beginn der Studiendialyse (T0) war hierzu eine mittlere Noradrenalindosis von 75,2±87,3 µg/min (6,8–414 µg/min) notwendig. Während der fünfstündigen modifizierten Tankdialyse kam es insgesamt zu einer deutlichen Kreislaufstabilisierung.
Im Verlauf der Studiendialyse konnte die Noradrenalindosis bei 18 Patienten kontinuierlich reduziert werden und lag nach Beendigung der Untersuchung (T5) bei 41,1±66,9 µg/min (0,0–298,6 µg/min). Dies entsprach einer signifikanten relativen Reduktion der Dosierung um 45,3 % ($p>0,05$).
Während des Studienprotokolls stieg gleichzeitig der mittlere arterielle Druck trotz Reduktion der Noradrenalindosis ausgehend von 76,1±11,5 mmHg (44–98 mmHg) auf 84,0±10,9 mmHg (66–116 mmHg) an.
Gleichzeitig kam es zu einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz von 108±13,6/min (82–130/min) auf 97±15,4/min (66–132/min) ($p=0,0005$).
Zur Steigerung des Herzzeitvolumens wurde bei 17 Patienten das synthetische Katecholamin Dobutamin, bei einem Patienten (Nr. 18) der Phosphodiesterasehemmer Milrinon appliziert. Nur ein Patient benötigte die Kombination aus Milrinon und Dobutamin

um ein adäquates Herzzeitvolumen zu erreichen. Nur ein Patient benötigte keine positiv inotropen Substanzen.

Der Herzindex änderte sich nicht signifikant während der Dialysebehandlung: 3,9±1,34 l/min/m^2 (2,2-7,4 l/min/m^2) vor versus 3,5± 0,98 l/min/m^2 (2,1-6,0 l/min/m^2) am Ende der Dialyse. Die Dosierung der positiv inotropen Substanzen wurde absichtlich nicht verändert. Der systemische vaskuläre Widerstand stieg von durchschnittlich 636±339 dyn auf 722±306 dyn nicht signifikant an.

Der anhand des zentralvenösen Drucks (ZVD) und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) erhobene Volumenstatus blieb während der fünfstündigen isovolämen Studiendialyse unverändert.

Die zentralvenöse/gemischtvenöse Sauerstoffsättigung als Surrogatparameter einer adäquaten globalen Hämodynamik veränderten sich ebenfalls nicht signifikant.

So lag der Wert vor Dialyse bei 74,9±5,3 % (65-84 %) und nach Beendigung der Untersuchung bei 71,0±7,9 % (67-84 %). In Abbildung 1 werden die o.g. Ergebnisse zusammengefasst.

Bei den angegeben Parametern ist zu beachten, dass bei den ersten 10 Patienten, die nicht mit einen pulmonalarteriellen Katheter ausgestattet waren, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung bestimmt wurde, wohingegen bei den letzten 10 Patienten die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung bestimmt wurde.

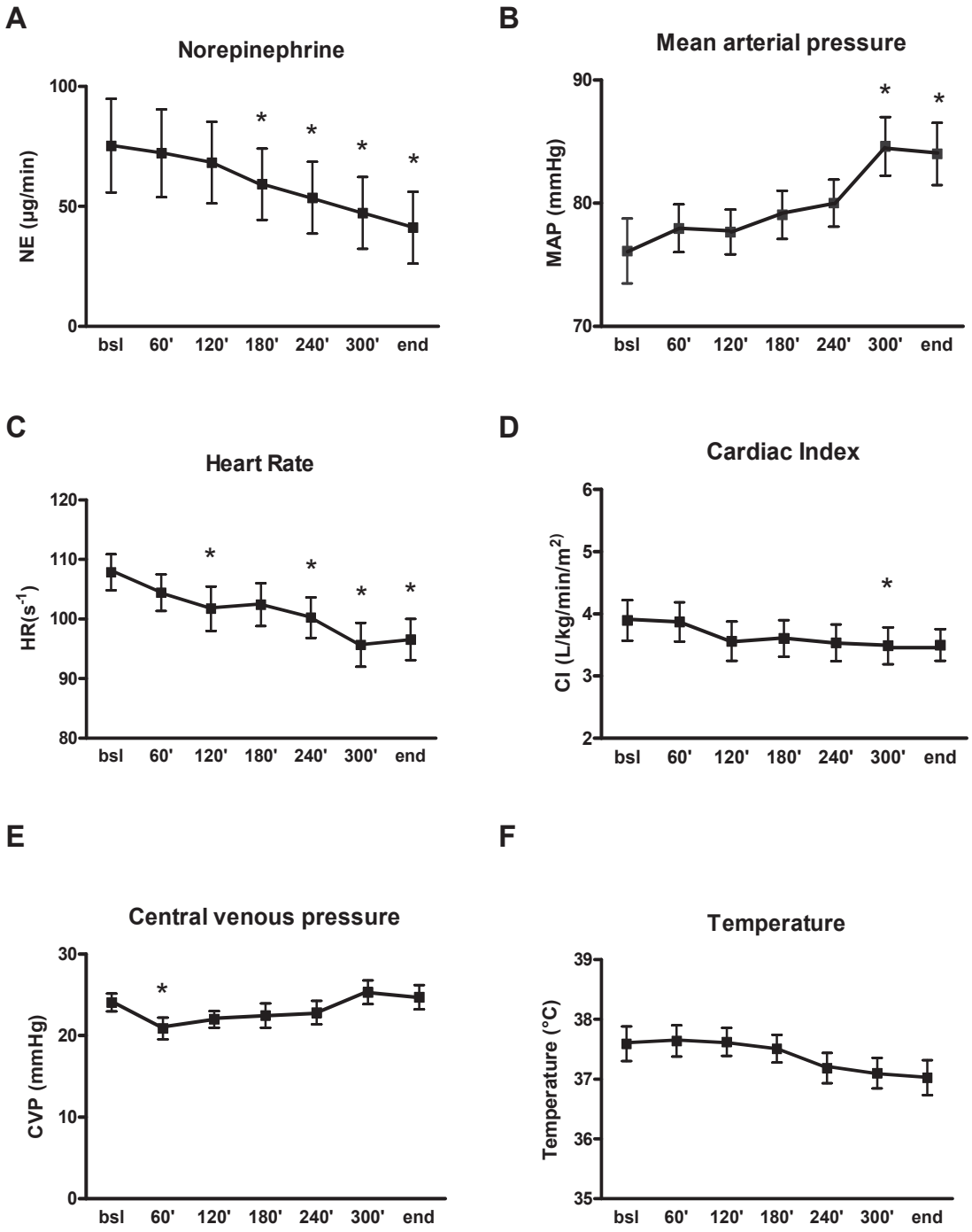

Abbildung 1: Kreislaufvariablen und Verlauf der Körperkerntemperatur vor, während und nach modifizierter Tankdialyse

Unter der modifizierten Tankdialyse kommt es zu einer signifikanten Stabilisierung der Kreislauffunktion, erkennbar an einer Zunahme des arteriellen Mitteldrucks und einer Reduktion der Tachykardie bei parallel deutlich reduziertem Vasopressorenbedarf. Daten von n =20, MW ± SD

3.4. Einfluss der modifizierten Tankdialyse auf die Lungenfunktion

Alle 20 Patienten waren bei Aufnahme in das Studienprotokoll bereits respiratorisch insuffizient und wurden seit durchschnittlich 6,6±5,2 (2-17) Tagen kontrolliert beatmet. Mit einem mittleren Horrowitzquotienten von 181,6±61,93 wurden die Kriterien für ein *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* erfüllt. Die Beatmungsparameter Atemzugvolumen (AZV), Atemminutenvolumen (AMV) und Atemfrequenz (AF) wurden nach einer initialen Optimierung vor Studienbeginn gemäß den Empfehlungen des *NHLBI acute respiratory distress syndrome network* während der 5 Stunden Untersuchungsdauer nur geringfügig verändert. Insbesondere wurde der positive endexspiratorische Druck (PEEP) und der Spitzendruck (PEAK) bewusst konstant gehalten, um den Einfluss der Studiendialyse auf den Gasaustausch nicht zu verfälschen.

Bei 10 Patienten musste bei verminderter Lungencompliance eine permissive Hyperkapnie mit arteriellen Partialdrücken über 45 mmHg in Kauf genommen werden, um den maximalen Spitzendruck von 35 mmHg nicht zu überschreiten.

Bei 13 Patienten erfolgte die Beatmung als *„Inversed Ratio Ventilation“*, d.h. mit Umkehr des Atemzeitverhältnisses (I:E) auf im Mittel 2,2:1±0,88 (1:1–3:1).

Unter der Dialysetherapie kam es zu einem signifikanten Anstieg des Horrowitzquotienten von 181,6±61,93 auf 203,2±67,57 (p=0,033).

Die Abbildung 2 fasst diese Ergebnisse zusammen. Alle Beatmungsparameter mit Blutgasanalysen sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Parameter	T0	T5	p
FiO2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,16	0,0046
PEEP (mbar)	13,2 ± 2,4	13,2 ± 2,4	ns
PEAK (mbar)	28,1 ± 4,1	28,2 ± 4,2	ns
I:E	2,2:1	2,2:1	ns
AZV (ml)	464,8 ± 122,3	477,2 ± 145,3	ns
AMV (l/min)	9,8 ± 2,4	10,3 ± 3,4	ns
AF (1/min)	22,7 ± 7,6	22,7 ± 7,4	ns
PaO2 (mmHg)	97,8 ± 20,46	99,1 ± 21,59	ns
Horrowitzquotient	181,6 ± 61,93	203,2 ± 67,57	0,033
PaCO2 (mmHg)	47,6 ± 11,44	45,5 ± 8,83	ns
pH-Wert	7,3 ± 0,09	7,4 ± 0,05	ns
Laktat (mmol/l)	3,3 ± 3,1	2,6 ± 2,1	0,023
BE (mmol/l)	-1,2 ± 2,92	0,6 ± 2,64	0,033

Tabelle 5: Beatmungsparameter und Blutgasanalyse

Unter der modifizierten Tankdialyse kommt es zu einer signifikanten Besserung der pulmonalen Situation. Daten von n =20, MW ± SD

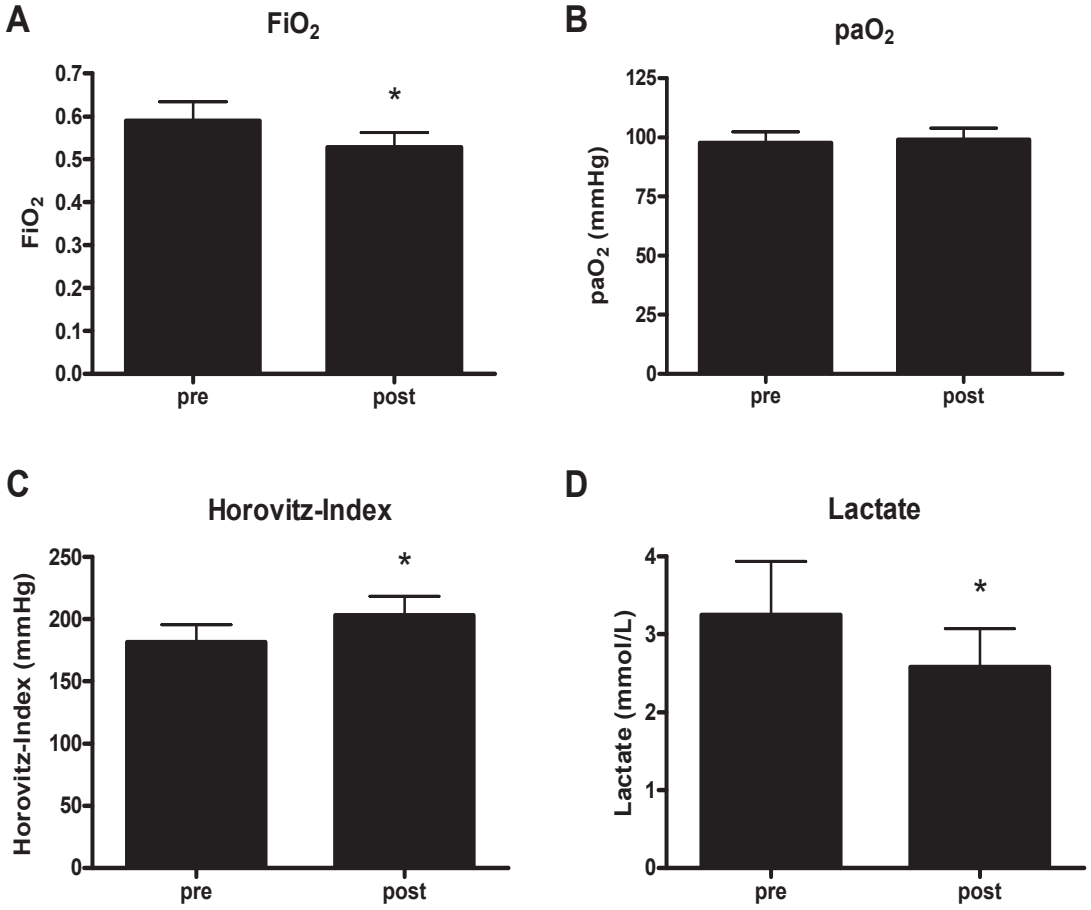

Abbildung 2: Gasaustausch und Laktatclearance

Unter der modifizierten Tankdialyse kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Gasaustauschs und zu einem Abfall der Laktatkonzentration. Daten von n =20, MW ± SD

3.5. Effekte der modifizierten Tankdialyse auf renale Parameter und Laborwerte

Den Einfluss der Dialyse auf den Säure-Base-Haushalt und die Nierenfunktion zeigen Abbildung 3 und Tabelle 6. Der Kreatininwert konnte ausgehend von 2,6±1,1 auf 1,6±0,6 mg/dL ($p<0.05$) gesenkt werden. Der Harnstoffwert sank gleichzeitig von 107±48 auf 56±26 mg/dL ($p<0.05$). Dies entspricht einer Harnstoff-Reduktionsrate (urea reduction rate, URR) von 52 %. Der Säure-Basehaushalt normalisierte sich mit einem signifikanten Anstieg des Baseexcess von -1,2±2,92 auf 0,6±2,64 mmol/l (p=0,033) und einem Anstieg des pH-Wert von 7,3±0,1 auf 7,4±0,1 (ns).

Als Zeichen einer Verbesserung der Mikrozirkulation ist der signifikante Abfall des Laktatwertes von 3,3±3,1 auf 2,6±2,1 mmol/l (p=0,023) zu werten.

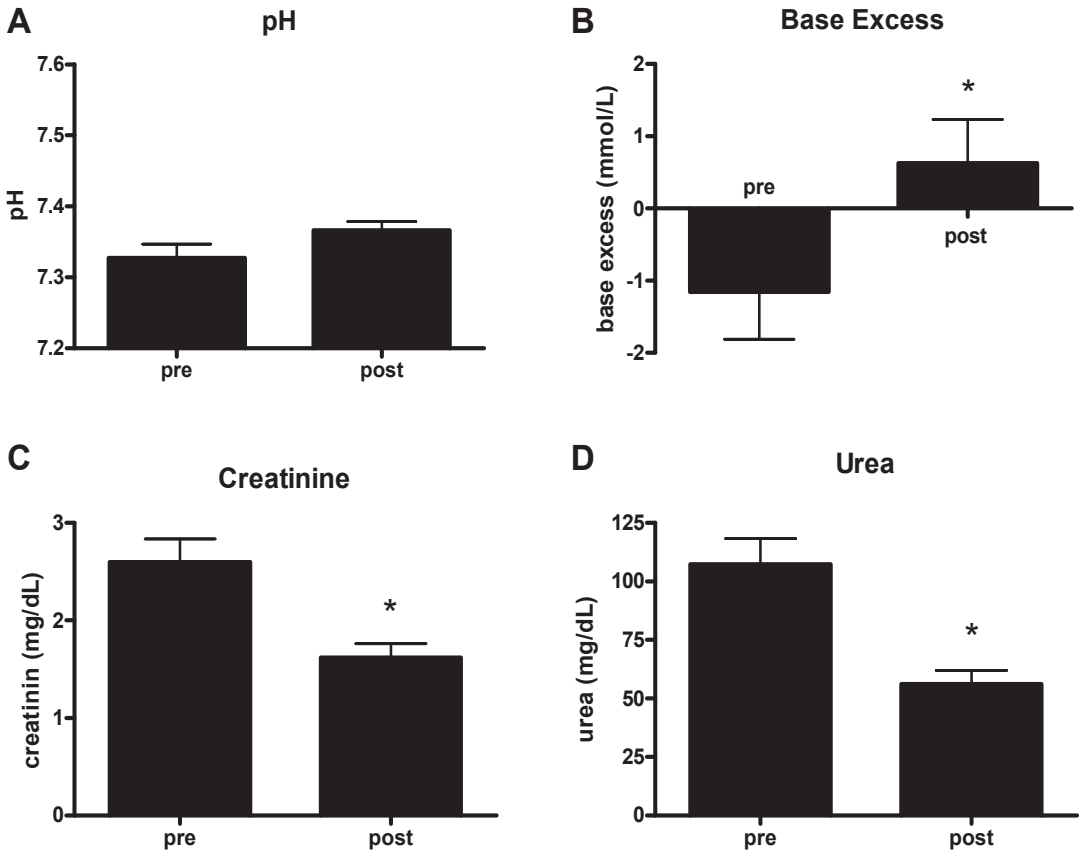

Abbildung 3: Säurebasehaushalt und Nierenfunktion

Unter der modifizierten Tankdialyse kommt es zu einem signifikanten Abfall der Retentionsparameter und zu einem Ausgleich der Azidose. Daten von n =20, MW ± SD

		T0	T5	p
Kreatinin	**(mg/dl)**	2,6 ± 1,1	1,6 ± 0,6	0,0003
Harnstoff	**(mg/dl)**	107,4 ± 48,2	56,2 ± 25,5	0,0002
Hämoglobin	**(g/dl)**	11,2 ± 1,2	10,6 ± 2,6	ns
Leukozyten	**(1/nl)**	15,7 ± 8,9	16,0 ± 10,4	ns
Thrombozyten	**(1/nl)**	153, 7 ± 85,2	126,2 ± 79,6	0,0015
CRP	**(mg/dl)**	19,7 ± 8,6	19,3 ± 8,6	ns
Ck gesamt	**(U/l)**	143,4 ± 197,8	185,8 ± 226,4	ns
GOT	**(U/l)**	301,0 ± 645,8	334,7 ± 581,1	ns
GPT	**(U/l)**	114,4 ± 155,7	119,3 ± 155,0	ns
LDH	**(U/l)**	526,6 ± 524,0	622,7 ± 847,1	ns
Bilirubin	**(mg/dl)**	1,7 ± 1,4	1,7 ± 1,3	ns
Laktat	**(mmol/l)**	3,3 ± 3,1	2,6 ± 2,1	0,023
Albumin	**(g/dl)**	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,6	ns
Phosphat	**(mg/dl)**	4,9 ± 2,0	2,9 ± 1,0	0,0026
Magnesium	**(mg/dl)**	3,0 ± 1,3	2,2 ± 0,6	0,0043
Quick	**(%)**	65,2 ± 18,8	72,3 ± 15,0	ns
PTT	**(sec)**	54,7 ± 16,3	58,1 ± 17,0	ns
Fibrinogen	**(mg/dl)**	583,3 ± 258,1	625,1 ± 283,8	ns
Antithrombin III	**(%)**	55,6 ± 17,22	54,4 ± 17,6	ns
D-Dimere	**(µg/ml)**	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3	ns

Tabelle 6: Laborparameter

Darstellung aller relevanten Laborparameter vor und nach der fünfstündigen modifizierten Tankdialyse. Es kommt zu einem signifikanten Abfall der Retentionsparameter und des Laktatwertes.

Daten von n =20, MW ± SD

3.6. Temperaturverlauf während der modifizierten Tankdialyse

Der wärmeisolierte 90 Liter Tank des Genius®-Dialyse-Systems wurde bei allen 20 Studienpatienten mit 38°C warmen Dialysat gefüllt und umgehend an den Patienten angeschlossen.

Zum Temperaturerhalt erfolgte bedarfsweise während der fünfstündigen Dialyse eine konvektive Wärmezufuhr mittels eines Warmluftgebläses (WarmTouch, Mallinckrodt Medical, Germany).

Mit im Durchschnitt 37,7±1,05°C (35,8-39,2°C) hatten die Mehrzahl der Patienten zu Beginn der Untersuchung eine erhöhte Körperkerntemperatur. Während der 5 stündigen Dialysebehandlung kam es zu einem nicht signifikanten Abfall der Körperkerntemperatur auf 37,1±0,89°C (35,6-38,3°C).

3.7. Veränderung der Zytokinkonzentration im Serum während der modifizierten Tankdialyse

Die Konzentration der bei der Sepsis relevanten Zytokine GM-CSF, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5 und IL-10 wurden bei insgesamt 10 der 20 untersuchten Patienten vor und nach der Dialysebehandlung im Patientenserum bestimmt.

Abbildung 5 zeigt die prozentuale Abnahme der Zytokine, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 im Vergleich zur Baseline zum Zeitpunkt T0. Es bestanden erhebliche interindividuelle Unterschiede. Mit Ausnahme von IL-5 und IL-10 zeigt sich ein Trend zur Reduktion der Serumspiegel. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität erreichte dieser Abfall jedoch keine statistische Signifikanz.

Zusätzlich erfolgte die quantitative Bestimmung dieser Zytokine im Dialysat. Die Zytokine IL-1β, IL-6, IL-8 konnten dort bei allen Patienten nachgewiesen werden, während TNF-α und IFN-γ bei keinem Patienten nachzuweisen war.

Die Zytokinkonzentrationen im Dialysat variierten interindividuell über einen extrem weiten Bereich. Daher konnten in Abbildung 4 die Maximalwerte auf der Ordinate bei IL-1β, IL-6, IL-8 und GM-CSF nicht dargestellt werden. Im Serum aller Patienten konnten proinflammatorische Zytokine nachgewiesen werden.

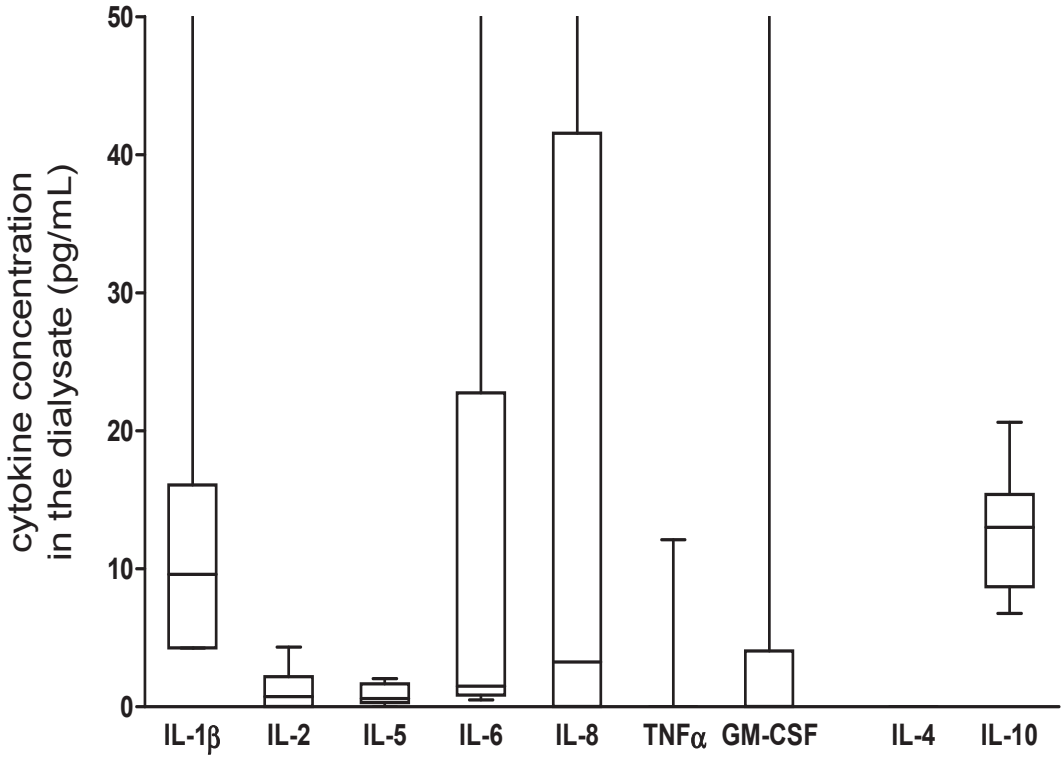

Abbildung 4: Quantitativer Nachweis der verschiedenen Zytokine im Dialysat

Nach der modifizierten Tankdialyse können verschiedene Zytokine quantitativ im Dialysat nachgewiesen werden. Daten von n =10, MW ± SD. Maximalwerte auf der Ordinate aufgrund der extremen Spannweite bei IL-1b, IL-6, IL-8 und GM-CSF teilweise nicht dargestellt.

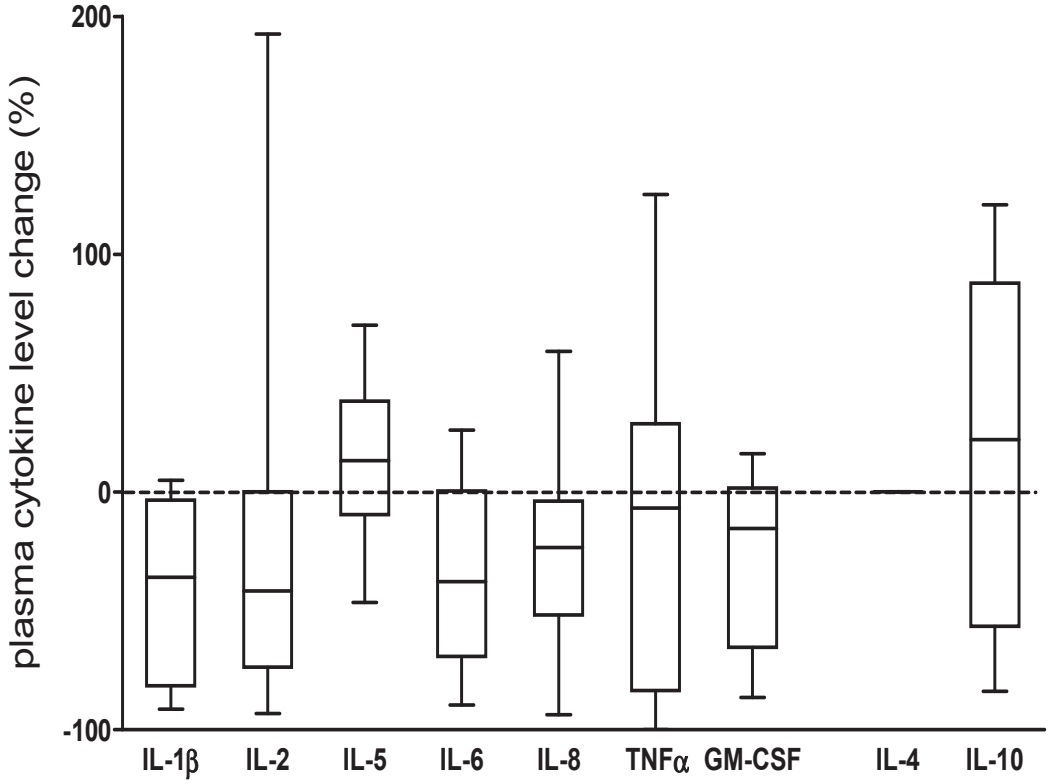

Abbildung 5: Veränderung der Plasmazytokinkonzentrationen im Serum

Unter der modifizierten Tankdialyse kommt es zu tendenziellen, aber nicht signifikanten, Reduktion der proinflammatorischen Plasmazytokinkonzentrationen.

Daten von n =10, MW ± SD

3.8. Komplikationen während der modifizierten Tankdialyse

Bei allen 20 untersuchten Patienten konnte die fünfstündige Studiendialyse mit insgesamt 90 Litern Dialysat planmäßig durchgeführt werden. Es kam während dieser Zeit zu keinen relevanten Komplikationen. Insbesondere kam es zu keinen signifikanten Hypotensionen in der Initialphase der Behandlung.
Blutungskomplikationen wurden ebenfalls nicht beobachtet. Während einer Studiendialyse musste bei einem Patienten das Genius®-System nach einer Behandlungszeit von einer Stunde aufgrund von Blutkoageln im Hämofilter ausgetauscht werden.

3.9. Letalität bei den untersuchten Patienten

Die 30-Tages-Sterblichkeit der 20 untersuchten Patienten lag bei 60 %, d.h. 12 Patienten sind an den Folgen des septischen Schocks nach durchschnittlich 7 Tagen (1-17 Tagen) verstorben. Dies entsprach in etwa der nach APACHE II und SAPS vorhergesagten Sterblichkeit.

3.10. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die fünfstündige Behandlung der 20 Patienten im schweren septischen Schock mit dem modifizierten Genius®-Dialyse-System führte ausnahmslos zu einer Verbesserung der klinischen Situation. Der Bedarf an Vasopressoren nahm signifikant ab bei gleichzeitiger Steigerung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Die Herzfrequenz sank, der Herzindex reduzierte sich nur unwesentlich bei gleichzeitigem Anstieg des peripheren vaskulären Widerstandes. Bei konstantem Volumenstatus verbesserte sich die Oxygenierung. Diese Veränderungen gingen mit einem Trend zur Reduktion der proinflammatorischen Zytokine im Plasma der Patienten am Ende der Behandlung einher. Die beobachtete 30-Tages-Sterblichkeit der 20 untersuchten Patienten lag erwartungsgemäß bei 60 %.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Septischer Schock und akutes Nierenversagen: Hohe Letalität

Die Sepsis zählt nach wie vor zu den Hauptherausforderungen der modernen Intensivmedizin und ist auch trotz evidenz-basierter Therapierichtlinien mit einer seit Jahrzehnten nahezu unverändert hohen Letalität verbunden. Dieses gilt insbesondere für den septischen Schock, der trotz leitliniengerechter Therapie regelhaft zu einem Multiorganversagen führen kann. Die Kombination aus septischem Schock und akutem Nierenversagen ist mit einer Letalität von bis zu 70% mit einer besonders schlechten Prognose verbunden (Schrier, 2004).

Das akute Nierenversagen tritt häufig schon sehr früh im Krankheitsverlauf auf und führt rasch zu einer Volumenüberladung, einer metabolischen Azidose, einer Hyperkaliämie und zu urämischen Komplikationen (Oppert, 2008). Zusätzlich führt das akute Nierenversagen selbst zu erhöhten Zytokinspiegeln, da die gesunde Niere normalerweise in der Lage ist, durch Elimination modulierend in den Zytokinhaushalt einzugreifen.

4.2. Nierenersatzverfahren als adjunktive Therapie in der Behandlung des septischen Schock

Zur etablierten Standardtherapie der Sepsis gehören im Rahmen von sogenannten *„Sepsis Bundles“* die *„Early goal directed Therapy“*, die intensivierte Insulintherapie, die Hydrocortisonsubstitution bei therapierefraktärem Schock, die lungenprotektive Beatmung und weitere Maßnahmen. Zunehmend rücken jedoch auch die Nierenersatzverfahren als adjunktive Therapie in den Fokus der Sepsistherapie (Phu, 2002). Hierbei ist es von entscheidender Bedeutung, dass Entzündungsmediatoren in Abhängigkeit ihrer Molekülgröße und der Porengröße des Hämofilters die Membran überwinden können und somit potentiell eliminierbar sind. Bereits vor über 20 Jahren erkannten Gotloib und Mitarbeiter die Möglichkeit, mittels kontinuierlicher Hämofiltration, das Blut während einer Sepsis zu reinigen (Gotloib, 1986). Das bei septischen Tieren gewonnene Ultrafiltrat konnte bei gesunden Tieren die gleichen systemischen Veränderungen induzieren, wenn es gesunden Versuchstieren infundiert wurde (Grootendorst, 1993). Nachfolgend zeigten auch Studien

am Menschen, dass Nierenersatzverfahren ein therapeutisches Potential zur Eliminierung von inflammatorischen Mediatoren besitzen (Bellomo, 1996).
So konnten Heering et al. 2003 zeigen, dass Entzündungsmediatoren sich auch quantitativ im Ultrafiltrat nachweisen lassen. Wichtig ist, dass die Elimination der harnpflichtigen Substanzen im adjunktiven Behandlungskonzept des septischen Schocks nur eine untergeordnete Rolle spielt. Im Vordergrund steht die Modulation der verschiedenen zirkulierenden Zytokine, welche maßgeblich an der Entwicklung eines septischen Multiorganversagens beteiligt sind. Eine unkontrollierte und überschießende Zytokinfreisetzung kann zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems, der Komplementkaskade und des Toll-like-Rezeptoren-Systems führen.
In der Folge kommt es zu einer erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen an Leukozyten und am Gefäßendothel mit einer weiteren Aktivierung der Blutgerinnung und einer Verstärkung des Multiorganversagens.
Diese Kaskade könnte möglicherweise unterbrochen werden, wenn im septischen Schock mit ANV frühzeitig Nierenersatzverfahren zur Anwendung kämen.
Die ideale Dialysedosis bei Anwendung verschiedener Nierenersatzverfahren konnte bis dato noch nicht exakt definiert werden. Ein Ulrafiltrationsvolumen von 2000 ml/h wurde als ausreichend erachtet, um die exkretorische Nierenfunktion zu ersetzen (Venkatamaran, 2002). Inflammatorische Mediatoren konnten mit dieser Dosierung zwar im Ultrafiltrat nachgewiesen werden, die Plasmaspiegel wurden jedoch nicht signifikant beeinflusst (Sylvester, 1997).
Ein positiver Einfluss auf den Verlauf des Multiorganversagens und auf die Letalität konnte ebenfalls nicht gezeigt werden (Cole, 2002).
Da mit der oben genannten renalen Dosis von 2000 ml/h Ultrafiltrat kein positiver Einfluss auf den Verlauf eines septischen Schocks gezeigt werden konnte, untersuchte Ronco den Einfluss von höhervolumigen Hämofiltrationsraten. Bei 425 Patienten im anurischen akuten Nierenversagen untersuchte er den Einfluss dreier verschiedener Hämofiltrationsvolumina auf die Mortalität.
Dabei zeigte sich eine signifikant reduzierte Letalität bei Hämofiltrationslösungsumsätzen von 35 und 45 ml/Kg/h im Vergleich zu der Standardtherapie von nur 20 ml/Kg/h. In der niedrig dosierten Behandlungsgruppe verstarben bei identischer Schwere der Erkrankung 59% der Patienten im Gegensatz zu 42% und 43% in der intensivierten Therapiegruppe (Ronco, 2000). In der septischen Subpopulation war der Benefit hierbei am deutlichsten.

Bei einem Vergleich von täglicher intermittierender Hämodialyse (Kt/V 3,0 /Woche) im Vergleich zu zweitäglicher Hämodialyse (Kt/V 5,8 /Woche) konnte Schiffl et al. 2002 ähnliche Ergebnisse beim ANV mitteilen. Es fand sich in der täglich therapierten Behandlungsgruppe eine mit 28% vs. 46% signifikant reduzierte Letalität, sowie eine mit 9 vs. 16 Tage reduzierte Dauer des akuten Nierenversagen (Schiffl, 2002). Diese beiden Studien zeigen die enorme Bedeutung der applizierten Dialysedosis auf die Sterblichkeit von kritisch Kranken im ANV.

Ein Nachteil der bei septischen Patienten meist eingesetzten konvektiven Verfahren ist, dass die Ultrafiltrationsrate und somit auch die Clearance vom Blutfluss abhängig ist und daher nicht beliebig gesteigert werden kann.

Filtrationsraten von mehr als 25% des Blutflusses führen zu einer Hämokonzentration am Ende des Hämofilters. Hierdurch steigt die Gefahr des Hämofilterverschluss durch Koagelbildung bei Anstieg des Hämatokrits und der Blutviskosität (Baldwin, 2002). Im Gegensatz zu den rein konvektiven Verfahren der Hämofiltration erlauben diffusive Blutreinigungsverfahren wie Hämodialyse auch bei niedrigen bis mittleren Blutflussraten sehr hohe Clearanceraten.

Das der Einsatz von hochdosierten Nierenersatzverfahren per se zur frühen Behandlung von Patienten mit ANV und septischen Schock empfohlen wird (Ronco, 2006) liegt es nahe, auch Dialyseverfahren in dieser Patientenpopulation zu untersuchen.

4.3. Die modifizierte Tankdialyse zur Behandlung des akuten Nierenversagen im septischen Schock

Das von uns verwendete Genius®-Dialyse-System ist normalerweise mit einem Polysulfon-Low-Flux-Filter (F60S, Fresenius Medical Care, Germany; 1,3 m^2, UF-Koeffizient 40) ausgestattet und hat als ein reines Dialysegerät hervorragende Eliminationseigenschaften im kleinmolekularen Bereich. Das bevorzugte Anwendungsgebiet liegt daher in der intermittierenden Dialysebehandlung im Rahmen des akuten und auch chronischen Nierenversagens in der Dialyseabteilung oder auf der Intensivstation.

Die Modifikation des Genius®-Dialyse-System in dieser Studie bestand in der Verwendung des normalerweise bei der CVVH oder CVVHD verwendeten Polysulfonhämofilters Ultraflux AV 1000 (Fresenius Medical Care ©, Germany). Dieser Hämofilter besitzt eine sehr große Filteroberfläche von 1,8 m^2 bei einer geringen Wanddicke der

Kapillaren von nur 35 µm bei großem inneren Durchmesser von 220 µm. Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es neben dem diffusiven Stoffaustausch der kleinen Moleküle durch einen zusätzlichen konvektiven Stofftransport zu einer effektiven Elimination von mittelgroßen und großen Molekülen von bis zu 40 kDa.

Dellanna konnte nachweisen, dass es bei Verwendung von *High-Flux*-Filtern zur Hämodialyse in Abhängigkeit vom inneren Durchmesser der Kapillaren zu einem quantitativen konvektiven Stofftransport im Sinne einer Hämofiltration am Anfangsteil des Hämofilters kommt. Am Endteil des Hämofilters kommt es dann zu einer Rückfiltration von Dialysatflüssigkeit in das Blutkompartiment (Dellanna, 1996; Eloot, 2008). Dieser beschriebene Effekt kann durch eine spezielle Konfiguration der Hämofilter noch gesteigert werden. Man spricht dann auch von einer *internal filtration-enhanced hemodialysis (IFEHD)* (Mineshima, 2004).

Bereits 1998 konnten Coyne und Lonnemann bei der kontinuierlichen *High-Flux*-Hämodialyse (HFHD) einen immunmodulatorischen Effekt nachweisen. Sie zeigten, dass inflammatorische Mediatoren während der Dialysebehandlung über einen grobporigen Hämofilter durch ein zusätzliches Ultrafiltrationphänomen im proximalen Filter eliminiert werden können.

Durch eine im distalen Filter stattfindende Flüssigkeitsrückfiltration wird eine Flüssigkeitssubstitution wie bei der klassischen CVVH unnötig (Coyne, 1998; Lonnemann, 1999).

4.4. Veränderung der Hämodynamik während der modifizierten Tankdialyse

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie an 20 Patienten im schweren septischen Schock mit ANV ist, dass ein intermittierendes Nierenersatzverfahren bei diesem Krankheitsbild nicht nur gefahrlos eingesetzt werden kann, sondern auch zu einer Verbesserung der hämodynamischen und pulmonalen Situation führt. Bekannt ist, dass intermittierende Dialyseverfahren zu ausgeprägten Hypotensionen insbesondere zu Beginn der Behandlung führen können (Selby, 2007).

Diese initialen Hypotensionen wurden in unserer Studie nicht beobachtet. Dafür gibt es im Wesentlichen zwei Erklärungen. Erstens konnte durch das invasive Kreislaufmonitoring und eine entsprechende Volumensubstitution bei allen Patienten sichergestellt werden, dass zum Dialysebeginn ein ausgeglichener Volumenstatus vorlag. Zweitens wurde die Dialysebehandlung isovoläm mit niedrigem Blutfluss- und Austauschraten begonnen und erst nach und nach intensiviert. Auf diese Weise konnten initiale Imbalancen zuverlässig vermieden werden. Darüber hinaus zeigte sich im weiteren Verlauf der Behandlung eine zunehmende Stabilisierung der Hämodynamik.

Solche Daten wurden für intermittierende Behandlungen bis dato nicht berichtet, weshalb beim septischen Schock intermittierende Verfahren im Allgemeinen keine Anwendung finden und stattdessen kontinuierliche Verfahren bevorzugt werden (Clark, 1994).

Die Verbesserung der Hämodynamik im septischen Schock ist von herausragender Bedeutung. Es ist erforderlich, Patienten schnellstmöglich aus der Schockphase herauszubringen. Denn bei länger anhaltendem Schock verschlechtert sich die Prognose und auch die Erholung der Nierenfunktion kann verzögert werden. Speziell für herzkranke Patienten, zu denen auch die hier eingeschlossenen Patienten nach Herzoperationen gehören, ist eine schnelle hämodynamische Verbesserung essentiell. Sie sind besonders durch eine anhaltende Tachykardie gefährdet, welche mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch einhergeht und so zu kardialen Ischämien führen kann.

Daher ist es wichtig, dass wie hier gezeigt, die Tachykardie reduziert werden kann. Insbesondere unter hohen Noradrenalindosierungen besteht dabei immer die Gefahr, dass über eine zunehmende Vasokonstriktion der Herzindex abnimmt. Wir konnten mit unserem invasiven Monitoring nachweisen, dass dies unter der modifizierten Tankdialyse nicht geschieht. Der Herzindex nahm nicht ab, und auch die bei nicht vorhandenem invasiven Monitoring als Überwachnugsvariable empfohlene zentral- bzw. gemischtvenöse Sauer-

stoffsättigung fiel nicht signifikant ab sondern blieb stets im als sicher angesehenen Bereich von über 70% (Rivers, 2001).

Der sinkende Noradrenalinbedarf ist daher ein Zeichen, dass durch die Dialysebehandlung die pathologisch erhöhte Vasodilatation, ein typisches Zeichen des septischen Schocks, reversibel war.

In diesem Kontext müssen auch die thermischen Bedingungen während einer Dialysebehandlung diskutiert werden. So kann durch Veränderungen der Dialysattemperatur die Körpertemperatur bei Patienten beeinflusst werden.

In der Dialysebehandlung bei der chronischen Niereninsuffizienz macht man sich diesen Effekt zunutze, indem man mit kühlerem Dialysat behandelt. Der Temperaturabfall des Patienten führt zu einer gewünschten Vasokonstriktion und somit zu einem höheren Blutdruck. Damit können Hypotensionen vermieden werden, allerdings kann als Folge auch das Herzzeitvolumen abfallen (Kaufmann, 1998; Yagi, 1998). Beim Genius®-System kühlt die anfänglich warme Dialysierflüssigkeit kontinuierlich ab, so dass der Patient am Ende der Behandlung mit einer kühleren Dialysierflüssigkeit behandelt wird. Lonnemann konnte zeigen, dass es während einer 18 Stunden dauernden Behandlung mit einem Genius®-Dialyse-System es zu einem durchschnittlichen Abfall der Dialysattemperatur, ausgehend von 38°C, um 5 +/-0.5 °C kommt. Das entspricht einer Abkühlrate von 0,28 °C/h (Lonnemann, 2000). Unser Ziel war es jedoch in dieser Untersuchung, einen Temperaturabfall zu vermeiden, um eine hypothermiebedingte Vasokonstriktion auszuschließen und so die genuinen Effekte der modifizierten Behandlung erfassen zu können. Dies gelang auch, weil zu Beginn ein wärmeres Dialysat mit 38 Grad verwendet wurde. Zudem war die Behandlungsdauer mit nur 5 Stunden kurz, so dass die Patienten nicht signifikant abkühlten. Die beobachtete hämodynamische Stabilisierung kann also nicht durch hypothermiebedingte Vasokonstriktion erklärt werden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass durch die modifizierte Dialysebehandlung bei unseren Patienten im schweren septischen Schock eine schnelle und signifikante Stabilisierung der Hämodynamik gelang. Die Behandlung hatte einen ausgeprägten und nicht temperatur-bedingten Einfluss auf die vorliegende Vasoplegie und beeinträchtigte nicht die kardiale Funktion. Dies ist von herausragender Bedeutung bei solchen auch kardial vorerkrankten Patienten.

4.5. Veränderung der Lungenfunktion während der modifizierten Tankdialyse

Der schwere septische Schock geht oft mit einem Lungenversagen einher, insbesondere da die Hauptursache für Sepsis auf Intensivstationen eine Pneumonie ist. Wheeler et al konnten in einer großen Studie zeigen, dass mehr als 85% dieser schwer erkrankten Patienten eine Beatmungstherapie für 7 bis 14 Tage benötigten (Wheeler, 1999).

Alle in unserer Studie untersuchten 20 Patienten waren seit Aufnahme auf die Intensivstation respiratorisch insuffizient und wurden im BIPAP-Modus druckkontrolliert beatmet. Trotz differenzierter Beatmungstherapie mittels BIPAP und PEEP, betrug der Horrowitzquotient (PaO_2/FiO_2) nur 182±62. Die Kriterien des ALI ($PaO_2/ FiO_2<300$) wurden von 7 Patienten erfüllt. Bei 13 Patienten lag ein ARDS ($PaO_2/ FiO_2<200$) vor. Diese Häufigkeiten decken sich mit den Daten von Brun-Buisssion et al., die ein ARDS bei 50% der septischen Patienten diagnostizierten (Brun-Buisssion, 2004).

Bei 12 unserer Patienten konnte eine Pneumonie als primärer Sepsisherd diagnostiziert werden und das Lungenversagen erklären. Bei den restlichen Patienten ist die Lungenfunktionsstörung als sepsisassoziiert zu betrachten.

Die Lunge ist das Organ, welches bei der Sepsis am häufigsten sekundär geschädigt wird. Hohe Serumkonzentrationen an proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-α und IL-1β führen durch Bindung an spezifische Zellmembranrezeptoren auch in der Lunge zu gravierenden pathologischen Veränderungen (Putensen, 2000).

Es kommt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade, des Komplementsystems und zur Upregulation von Adhäsionsmolekülen. Dadurch kommt es zur Leukozytenaktivierung in der pulmonalen Mikrozirkulation mit Migration der Makrophagen in das Lungengewebe und einer damit verbundene Verstärkung der inflammatorischen Reaktion (Cohen, 2002). Bei Patienten im ARDS können in der bronchoalveolären Lavage hohe Konzentrationen an TNF-α und IL-1β gemessen werden (Meduri, 2005).

In unserer Studie wurden die Beatmungsparameter nach einer initialen Optimierung während der 5 Stunden Untersuchungsdauer nicht verändert. Unter der modifizierten Tankdialysetherapie kam es jedoch zu einem signifikanten Anstieg des Horrowitz-quotienten (PaO_2/FiO_2) von 182±62 auf 203±68 ($p=0,0329$) und somit zu einer Verbesserung der Oxygenierung.

Deshalb konnte im Verlauf bei steigendem paO_2 die benötigte FiO_2 reduziert werden. Diese Verbesserung der Lungenfunktion ist hierbei nicht auf eine negative Bilanzierung

während der Dialysebehandlung zurückzuführen, da insgesamt kein relevantes Volumen entzogen wurde.
Ein solch positiver Effekt auf die Lungenfunktion wurde bislang in klinischen Studien nur bei der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration beschrieben (Ronco, 2000). Ob die oben genannte Verbesserung ein spezifischer Effekt der modifizierten Tankdialyse ist und mit der Modulation der Serumzytokinkonzentrationen im Zusammenhang steht darf spekuliert werden.

4.6. Beeinflussung der Zytokinserumkonzentrationen während der modifizierten Tankdialyse

In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass mit Hilfe einer modifizierten Tankdialyse die Serumkonzentrationen der bei Sepsis relevanten Zytokinen tendenziell beeinflusst werden können. Im verbrauchten Dialysat ließen sich diese Zytokine quantitativ nachweisen, womit bewiesen werden konnte, dass eine Zytokinelimination auch mittels modifizierten Dialyseverfahren prinzipiell möglich ist.
Die im verbrauchten Dialysat gemessenen Zytokinkonzentrationen sind aufgrund technischer Probleme allerdings nicht zuverlässig verwertbar. Die Proben konnten erst nach Beendigung der Dialyse, also nach 5 Stunden, aus dem 90 Liter Tank entnommen werden. Da die verschiedenen Zytokine in dieser Zeit Abbauvorgängen unterlagen, ist ein Rückschluss auf die tatsächlich elimierte Menge nicht möglich. Dies erklärt auch die erheblichen interindividuellen Unterschiede in den gemessenen Zytokinkonzentrationen. Zusätzlich kann auch eine Adsorption an der synthetischen Membran erfolgen (Hirasawa, 2007), was aber nicht Gegenstand unserer Untersuchung war.
Unsere Aussagen beruhen daher im Wesentlichen auf den Messungen der Serumspiegel verschiedener Zytokine. Die Serumspiegel der proinflammatorischen Zytokine IL1b, IL2, IL6, IL8, TNF-α konnten auf 54-81% der Ausgangskonzentration reduziert werden. Bei den antiinflammatorischen Zytokinen IL4 und IL10 kam es zu einem Anstieg der Konzentrationen auf 125% bzw. 283% des Ausgangswertes nach der Dialysebehandlung.
Allerdings waren diese beobachteten Veränderungen aufgrund der erheblichen interindividuellen Unterschiede in der absoluten Höhe der gemessenen Zytokine statistisch nicht signifikant und können daher nur als Trend bewertet werden. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist möglicherweise, dass nicht alle Patienten in der

gleichen Phase ihrer Sepsis untersucht worden sind, obwohl alle Patienten innerhalb von 18 Stunden seit Entwicklung des akuten Nierenversagen und des septischen Schocks in die Studie eingeschlossen worden sind.

Hinzu kommt eine individuell und auf Grund genetischer Veranlagung unterschiedlich stark ausgeprägte Zytokinproduktion. Daher konnte in dieser kleinen Pilotstudie kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

Seit den frühen neunziger Jahren wird der positive Einfluss der kontinuierlichen Hämofiltrationsverfahren auf den Kreislauf und den Gasaustausch von einigen Untersuchern mit der Elemination von Zytokinen in Zusammenhang gebracht (Bellomo, 1993; Heering, 1997). Mit diesen Beobachtungen war die Hoffnung verbunden, durch eine Verringerung der Zytokinkonzentration im Blutkompartiment bei Patienten im schweren septischen Schock die Sterblichkeit reduzieren zu können.

Dieser Ansatz stellte sich jedoch als zu einfach heraus, da noch zu wenig über die Verteilung der Zytokine in den verschiedenen Geweben und deren Pharmakokinetik bekannt war und die Zusammenhänge weitaus komplizierter erschienen.

Aktuell gibt es drei führende Theorien, welche die Wirkung der Nierenersatzverfahren auf die Modulation der Zytokine zu erklären versuchen. Ronco und Bellomo formulierten die sogenannte *„peak concentration hypothesis“* (Ronco, 2004). In der proinflammatorischen Phase der Sepsis soll die Konzentration der frei zirkulierenden Zytokine im Blutkompartiment reduziert werden.

Dies soll den Gewebeschaden an den Endorganen verringern helfen. Es werden nicht einzelne pro- oder antiinflammatorische Zytokine selektiv reduziert, sondern es kommt zu einer gleichmäßigen Reduktion aller am septischen Schock beteiligten Mediatoren im Serum. Diese Hypothese vernachlässigt den Aspekt, dass die Serumspiegel nicht zwangsläufig in einem Zusammenhang mit den tatsächlich wirksamen Gewebespiegeln stehen.

Das zweite Konzept nennt sich *„Threshold Immunomodulation Hypothese“* und wurde von Honore et al. formuliert (Honore, 2004). Hierbei erfolgt eine Betrachtung des Gesamtsystems mit den unterschiedlichen Konzentrationen der Mediatoren im Blut, im Interstitium und in den verschieden Geweben.

Bei dieser Hypothese wird davon ausgegangen, dass nicht nur die unterschiedlichsten Mediatoren entfernt werden, sondern auch deren Vorstufen. Wenn über das Nierenersatzverfahren eine ausreichend große Menge von Pro-Mediatoren entfernt werden kann, werden über diesen Weg Stoffwechselkaskaden gestoppt, bevor sie

weiteren Schaden anrichten können. Der Punkt, an dem genügend Pro-Mediatoren entfernt wurden, nennt sich dann der *„Threshold-Point“*. Hierbei ist es durchaus denkbar, dass dieses Phänomen auf der Gewebsebene funktioniert, ohne dass sich die Zytokinkonzentrationen im Serum signifikant verändern.

Dadurch ließe sich auch erklären, warum in einigen Untersuchungen die Verbesserung des klinischen Befundes unter den o.g. Therapien nicht mit einer Veränderung der im Serum gemessenen Zytokinkonzentrationen korrelierte.

Bei der *„Mediator Delivery-Hypothese“* spielt der Einfluss einer großen Volumensubstitution während einer hochvolumigen Hämofiltration eine entscheidende Rolle. Bei Filtrations- und Substitutionsvolumina von bis zu 5 l/h wird der Lymphfluss auf das bis zu 40-fache gesteigert (Olszewski, 2003). Dadurch werden Mediatoren aus dem Interstitium und den Geweben in das Blutkompartiment transportiert und können anschließend über den Hämofilter eliminiert werden.

Alle 3 Theorien sind bisher rein spekulativ und nicht durch klinische Studien belegt, liefern aber interessante Erklärungsmodelle für die Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen.

Zusammenfassend konnten wir verschiedenen proinflammatorische Zytokine quantitativ in der Dialyseflüssigkeit nachweisen, womit bewiesen ist, dass auch mittels vornehmlich diffusiver Verfahren eine Elimination dieser Substanzen möglich ist.

Der Abfall der Serumspiegel war jedoch nur tendenziell und nicht signifikant, so dass es spekulativ bleibt, ob die beobachteten positiven Effekte auf Hämodynamik und Gasaustausch durch eine Reduktion von inflammatorischen Mediatoren verursacht wurde.

4.7. Methodenkritik

Bei der hier vorgestellten Arbeit müssen folgende Punkte kritisch angemerkt werden. Es handelt sich um eine kleine monozentrische Pilot-Untersuchung mit nur 20 eingeschlossenen Patienten. Aus diesem Grund sind Aussagen zur Letalität nicht möglich.
Dies war jedoch auch nicht das Ziel der Untersuchung. Die bei allen Patienten ausnahmslos beobachtete Verbesserung der klinischen Situation belegt aber die Hypothese, dass auch mit diesem modifizierten Dialyseverfahren eine Behandlung von schwerstkranken Patienten im septischen Schock sicher möglich ist.
Bei allen 20 Patienten wurde ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und des peripheren Wiederstandes durchgeführt.
Hierbei kamen auf Grund der klinischen Verfügbarkeit zwei unterschiedliche Messverfahren zum Einsatz. Beide Verfahren sind aber ausreichend validiert und unterscheiden sich hinsichtlich der Messgenauigkeit nicht, so dass ihre Anwendung äquivalent erfolgen kann (Genahr, 2004).
Ein verlässlicher quantitativer Nachweis der Zytokinkonzentrationen im Dialysat war nicht möglich, da technisch bedingt die Proben erst nach Beendigung der Dialyse aus dem 90 Liter Tank entnommen werden konnten und somit die Zytokinkonzentrationen der einzelnen Zytokine durch Abbauvorgänge verfälscht werden konnten.
Dennoch belegt der Nachweis der Substanzen im Dialysat, dass eine Elimination unter den beschriebenen Bedingungen prinzipiell möglich ist.

6. Literaturverzeichnis

Aderem A, Underhill DM: Mechanisms of phagocytosis in macrophages.
Annu Rev Immunol 1999; 17: 593–623

Aderem A, Ulevitch RJ: Toll-like receptors in the induction of the innate immune response.
Nature 2000; 406: 782–787.

Anderson, K. V.; Bokla, L. und Nüsslein-Volhard, C.: Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: the induction of polarity by the Toll gene product.
Cell 1985(42); 791-8.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence,outcome, and associated costs of care.
Crit Care Med. 2001 Jul; 29(7): 1303-10.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al.: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.
JAMA 2002; 288: 862-871.

Banchereau J, Briere F,Caux C et al.: Immunobiology of dendritic cells.
Annu Rev Immunol 2000; 18: 767–811.

Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT: Role of the kidney in perioperative inflammatory responses.
Br J Anaesth 2002, **88:** 330-334.

Baldwin I, Tan HK, Bridge N, Bellomo R: Possible strategies to prolong circuit life during hemofiltration: three controlled studies.
Ren Fail 2002, 24: 839-848.

Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, Woude FJ, Yard BA: Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care. 2004 Dec;8(6):485-91.*

Bellomo R, Mansfi eld D, Rumble S, Shapiro J, Parkin G, Boyce N: Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration.
ASAIO J 1992; 38: 654–57.

Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno–venous hemofiltration with dialysis removes Zytokines from the circulation of septic patients.
Crit Care Med 1993;21:522–6.

Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N: Severe acute renal failure: comparison of acute continuous hemodiafi ltration and conventional dialytic therapy.
Nephron 1995; 71: 59–64.

Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR et al.: The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia.
Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1429–36.

Bellomo R, Tetta C, Ronco C.: Coupled plasma filtration adsorption.
Intensive Care Med 2003;29:1222–8.

Bellomo R., Ronco C., Kellum J., Metha R.L., Palevsky P.: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group
Critical Care 2004, 8: R204-R212.

Belvin, M. P. und Anderson, K. V. : A conserved signaling pathway: the Drosophila toll-dorsal pathway.
Annu Rev Cell Dev Biol 1996 *(12); 393-416.*

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al.: Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee**.**
J Crit Care 1994, **9:** 72-81.

Bhandari S, Turney JH: Survivors of acute renal failure who do not recover renal function.
QJM 1996; 89: 415–421.

Birck R, Krzossok S, Markowetz F et al.: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis.
Lancet 2003; 362: 598–603.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
Chest 1992; 101: 1644-55.

Bone, R. C.: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS.
Crit Care Med 1996; 24(7): 1125-8.

Bonventre JV, Weinberg JM.: Recent advances in pathophysiology of ischemic acute renal failure.
J Am Soc Nephrol, 2003; 14: 2199-210.

Bordoni V, Bolgan I, Brendolan A et al: Caspase-3 and -8 activation and Zytokine removal with a novel cellulose triacetate membrane in an in vitro sepsis model.
Int J Artif Organs 2003;26:897–905.

Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ: The French Study Group on Acute Renal Failure: Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic Factors of hospital mortality; a prospective,multicenter study.
Crit Care Med 1996; 24: 192–198.

Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients.
Crit Care Med. 1999; 27(8): 1492-8.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.
N Engl J Med 2004, 351: 327-336.

Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units.
Intensive Care Med. 2004; 30(4): 580–588.

Brunkhorst M.: Epidemiologie, Ökonomie und Praxis-Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet).
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006;41: 43-44.

Bywaters EG: 50 years on: the crush syndrome.
BMJ 1990; 301: 1412–1415.

Chalfin DB, Holbein ME, Fein AM et al: Cost-effectiveness of monoclonal antibodies to Gram-negative endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis in ICU patients.
JAMA 1993; 269: 249–254.

Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE et al: Independent association between acute renal and mortality following cardiac surgery.
Am J Med 1998; 104: 343–348 .

Christaki E, Opal SM: Is the mortality rate for septic shock really decreasing?
Curr Opin Crit Care 2008, 14: 580-586.

Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ, Macias WL: A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure.
J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1413–1420.

Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis.
Nature 2002; 420: 885–891.

Cole L, Bellomo R, Journois D et al. : A Phase II randomized controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis.
Crit Care Med 2002; 30:100–6.

Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S et al: High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients.
Am J Kidney Dis 1998; 32: 1031–5.

Cullen, D. S.; Civetta, J. M.; Briggs, B. A.; Ferrara, L. C.: Therapeutic Intervention Scoring System: A Method for Quantitative Comparison of Patient Care.
Critical Care Medicine 1974, 2, pp. 57-60.

Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error.
L Am Soc Nephrol 1993; 4: 1205-1213.

Dellanna F, Wuepper A, Baldamus CA: Internal filtration-advantage in haemodialysis?
Nephrol Dial Transplant 1996;11(suppl 2):83–86.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.
Crit Care Med 2004, 32**:** 858-873.

De Torrente A, Miller PD, Cronin RE et al: Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine-induced acute renal failure.
Am J Physiol 1978; 235: F131–F136.

Doshi M, Murray PT: Approach to Intradialytic Hypotension in Intensive Care Unit Patients with Acute Renal Failure
Artificial Organs 2003 ;27 (9): 772–780.

Dransfield I, Stocks SC, Haslett C: Regulation of cell adhesion molecule expression and function associated with neutrophil apoptosis.
Blood 1995; 85: 3264–3273.

Eckhardt KU, Frei U: Akutes Nierenversagen in „Intensivmedizin". Hrg. Buchardi , Larsen, Schuster, Suter, 8. Auflage,
Springer-Verlag Berlin, 947-956 (2001).

Eloot S, Van Biesen W, Dhondt A, Billiet E, Verdonck P, Vanholder R: Evidence for internal filtration in the Genius system, performing slow low efficient daily dialysis in the intensive care unit.
Blood Purif 2008, 26: 460-467.

Faber T: Central venous versus mixed venous oxygen content.
Acta Anaesthesiol Scand 1995; Suppl 107:33–36.

Faltlhauser A, ErhardtW, Go¨dje O, Reichart B, Pfeifer UJ: Accuracy of less invasive device for rapid beat-to-beat continuous cardiac output monitoring.
Intensive Care Med 1996: S364-S369.

Feest TG,Round A, Hamad S: Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study.
BMJ 1993; 306: 481–483.

Fiore GB, Ronco C: Principles and practice of internal hemodiafiltration.
Contrib Nephrol 2007, 158: 177-184.

Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J: Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death.
Ann Intern Med. 2005; Apr 5; 142(7): 510-24.

Ganz T, Lehrer RI: Antimicrobial peptides of vertebrates.
Curr Opin Immunol 1998; 10: 41–44.

Garcia-Fernandez N, Lavilla FJ, Rocha E,Purroy A: Haemostatic changes in systemic inflammatory response syndrome during continuous renal replacement therapy.
J Nephrol 2000;13: 282–289.

Gay, N. J. und Keith, F. J.: Drosophila Toll and IL-1 receptor.
Nature 1991 (351); 355-6.

Genahr A, McLuckie A. Transpulmonary thermodilution in the critically ill
Brit J Int Care 2004: 6-10.

Gotloib L, Barzilay E, Shustak A et al. Hemofiltration in septic
ARDS. The artificial kidney as an artificial endocrine lung.
*Resuscitation 1986; **13**: 123–32.*

Greene S, Smith J: Dopamine gangrene.
N Engl J Med 1976; 294:114.

Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T: Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells.
Science 1998; 279:1737–1740.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B et al.: High volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxininduced shock in the pig.
J Crit Care 1992;7:67–75.

Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA et al.: Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs.
J Crit Care 1993;8:161–9.

Haase M, Bellomo R, Baldwin I, Haase-Fielitz A, Fealy N, Davenport P et al.: Hemodialysis Membrane With a High-Molecular-Weight Cutoff and Zytokine Levels in Sepsis Complicated by Acute Renal Failure: A Phase 1 Randomized Trial.
American Journal of Kidney Diseases 2007, 50: 296-304.

Haller M, Schelling G: Akutes Nierenversagen: Pathophysiologie - klinische Beurteilung – Therapie
Anaesthesist 2000; 49, 349-52.

Hashimoto, C.; Hudson, K. L. und Anderson, K. V.: The Toll gene of Drosophila, required fo dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein.
Cell 1988 *(52); 269-79.*

Hebert, P.C., Wells, G., Blajchman, M.A., Marshall, J., Martin, C., Pagliarello, G., Teeddale, M., Schweitzer, I., Yetisir, E.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care.
New England Journal of medicine1999, 340 (13), 409-417.

Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP et al.: Zytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration.
Intensive Care Med 1997, 23: 288-296.

Heering P, Grabensee B, Brause M: Zytokine removel in septic patients with continuous venovenous hemofiltration.
Kidney Blood Press Res 2003, 26: 128-134.

Hirasawa H, Oda S, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration with Zytokineadsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock.
Contrib Nephrol 2007, 156: 365-370.

Hoffmann JA,Kafatos KC, Janeway CA: Phylogenetic perspectives in innate immunity.
Science 1999; 284:1313–1318.

Honore PM, Jamez J, Wauthier M et al: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock.
Crit Care Med 2000; 28: 3581–3587.

Honore PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock.
Crit Care Med. 2004 Mar;32(3):896-7.

Hotchkiss RS,Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis.
N Engl J Med 2003;348:138–150.

Humes HD, Weitzel WF, Bartlett RH, Swaniker FC, Sobota J: Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure.
Kidney International 2004; Vol. 66: 1578–1588.

International Sepsis Forum. Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock.
Intensive Care Med 2001;27:Suppl 1:1-134.

Janeway CA,Medzhitov R: The role of innate immunity in the adaptive immune response.
Semin Immunol 1998; 10: 349–350.

Kaufman AM, Morris AT, Lavarias VA, et al: Effects of controlled blood cooling on hemodynamic stability and urea kinetics during high-efficiency hemodialysis.
JAm Soc Nephrol 1998; 9: 877-883.

Kellum JA, Decker JM: Use of dopamine in acute renal failure: meta-analysis.
Crit Care Med, 2001; 29: 1526-31.

Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis.
Intensive Care Med 2002;28:29–37.

Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N: Developing a consensus classification system for acute renal failure.
Curr Opin Crit Care 2002; 8:509–514.

Kellum, John A ; Ronco, Claudio ; Mehta, Ravindra ; Bellomo, Rinaldo: Consensus development in acute renal failure: the Acute Dialysis Quality Initiative.
Current Opinion in Critical Care 2005. 11(6):527-532.

Kielstein J, Kretschmer U, Ernst T et al: Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: A randomized controlled study.
Am J Kidney Dis 2004;43:342–9.

Kierdorf HP, Sieberth HG: Continuous treatment modalities in acute renal failure.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10:2001–2008.

Knaus, William; Draper, Elizabeth; Wagner, Douglas; Zimmermann, Jack:
APACHE II: A Severity of Disease Classification System.
*Critical Care Medicine*1985*, 13(10): 818-829.*

Knaus, William; Sirio, Carl: Acuity of Illness and Risk Prediction in Critically Ill Adults: The APACHE III Intensive Care Unit Management System. In: Shabot, Michael; Gardner, Reed (eds.): Decision Support Systems.
*Critical Care*1994*, pp. 239-265, New York.*

Knaus, William; Wagner, Douglas; Draper, Elizabeth; Zimmermann, Jack; Bergner, Marilyn; Bastos, Paulo; Sirio, Murphy, Donald; Harrell, Frank: The APACHE III Prognostic System Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically Ill Hospitalized Adults.
CHEST 1991, 100(8), pp. 1619-1636.

Kolff ,WJ : New ways of treating uremia.
Churchill Livingstone, London, New York(1947).

Kramer HJ, Schuurman J, Wasserman C et al: Prostaglandin-independent protection by furosemide from oliguric ischemic renal failure in conscious rats.
Kidney Int 1980; 17: 455–464.

Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F: Arteriovenous haemo-filtration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics
Klin Wochenschr. 1977 Nov 15;55(22):1121-2.

Kreymann G, Wolf M: Geschichte und Definition der Sepsis -Brauchen wir eine neue Terminologie?
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996; 31(1): 9-14

Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J : Regional citrate versus systemic hep-arin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients.
Kidney Int 2005;67:2361–2367.

Lameire NH, De Vriese AS, Vanholder R: Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure.
Curr Opin Crit Care 2003; 9: 481–490.

Lameire N, Van BW, Vanholder R: Acute renal failure.
Lancet 2005; 365: 417–430.

Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L: Central venous oxygen saturation in shock: a study in man.
Anesthesiology 1972; 36:472–478.

Le Gall JR, Loirat P,Alperovitch A et al.: A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med 1984, 12:975.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.
JAMA 1993; 270:2957–2963.

Le Gall JR, Lepage E: Future directions for severity scoring.
Curr Opin Crit Care 1996,2:207.

Lemaitre, B.; Nicolas, E.; Michaut, L.; Reichhart, J. M. und Hoffmann, J. A.: The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults.
Cell 1996 (86); 973-83.

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis.
JAMA 1996; 275: 1489–1494.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: For the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.
Intensive Care Med 2003; 29: 530-538.

Lonnemann G, Bechstein M, Linnenweber S et al: Tumor necrosis factor-alpha during continuous high-flux hemodialysis in sepsis with acute renal failure.
Kidney Int 1999;72:S84–7.

Lucchi L, Fiore GB, Guadagni G, Perrone S, Malaguti V, Fumero R, Albertazzi A: Clinical evaluation of internal hemodiafiltration (iHDF): a diffusive-convective technique performed with internal filtration enhanced high-flux dialyzers.
Int J Artif Organs. 2004 May;27(5):414-9.

Manns M, Sigler MH, Teehan BP: Intradialytic renal haemodynamics--potential consequences for the management of the patient with acute renal failure.
Nephrology Dialysis Transplantation 1997;12(5):870-2.

Marenzi G, Assanelli E, Marana I et al.: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty.
N Engl J Med 2006; 354: 2773–2782.

Marshall MR, Ma T, Galler D et al: Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy:
Towards an adequate therapy.
Nephrol Dial Transplant 2004;19: 877–84.

Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ: Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation, and Zytokines.
Int Arch Allergy Immunol 1996; 109:207–215.

Matsukawa A,Kaplan MH,Hogaboam CM,Lukacs NW, Kunkel SL: Pivotal role of signal transducer and activator transcription (stat)2 and stat6 in the innate immune responseduring sepsis.
J Exp Med 2001;193:679–688.

Mcdougall IC, Cooper AC: Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory Zytokines.
Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 11:39-43. Review.

Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al.: Inflammatory Zytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome.
Chest 1995; 108: 1303–1314.

Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA : A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity.
Nature 1997, 388, 394-397.

Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al: Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure.
JAMA 2002; 288:2547–2553.

Mehta RL, Chertow GM: Acute renal failure definition andclassification: Time for change?
J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2178-87.

Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al.: Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients.
Crit Care Med 2002; 30: 2051–2058.

Mineshima M: New trends in HDF therapies: validity of internal filtration-enhanced hemodialysis.
Blood Purif. 2004;22 Suppl 2:60-6.

Miranda DR et al. :Simplified Therapeutic Intervention Scoring System : the TISS-28 items. Results from a multicenter study.
Crit Care Med. 1996;24:64-73.

Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C: Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure.
Crit Care Med 2006, 34: 2099-2104.

Murphy SL. Deaths: final data for 1998.
National vital statistics report. Vol. 48. No.11. Hyattsville, Md.:National Center for Health Statistics, 2000.

Nakamura T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H: Polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion with low priming volume in an elderly septic shock patient with marked endotoxemia.
ASAIO J 2005, 51: 482-484.

Olszewski WL: The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions.
Lymphat Res Biol. 2003; 1(1): 11-21; discussion 21-4. Review.

Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U et al.: Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study.
Nephrol Dial Transplant 2008, ***23:*** *904-909.*

Phu NH, Hien TT, Mai NT et al.: Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam.
N Engl J Med 2002; 347(12): 895-902.

Putensen C, Wrigge H.: Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury.
Intensive Care Med 2000; 26: 1411–1413.

Rabindranath K, Adams J, MacLeod AM, Muirhead N: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults
Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 3.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study.
JAMA 1995; 273: 117–123.

Redl H, Schlag G: Pathophysiologie des posttraumatischen Organversagens.
Intensiv und Notfall 1992; 17: 54–57.

Reinhardt B., Krick G.: Verfahrenstechnische Aspekte. In Franz H.E., Hörl W.H.: Blutreinigungsverfahren: Technik und Klinik.
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 5.Aufl., Kapitel 2: 20-42, 1997.

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler, N, Welte T, Werdan K: Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).
Intensivmed 2006; 43: 369- 384.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med 2001; 345: 1368-1377.*

Rock, F. L.; Hardiman, G.; Timans, J. C.; Kastelein, R. A. und Bazan, J. F.: A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad1998; Sci U S A (95), 588-93.*

Ronco C, Bellomo R, Brendolan A et al.: Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol 1999; 12: 173–178.*

Ronco C, Bellomo R., Homel P, Brendolan A, Dan M., Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *The Lancet 2000; Vol.356: 26-30.*

Ronco C, Bellomo R.: Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: From renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs 2002;25:733–47.*

Ronco C, Bonello M, Bordoni V et al.: Extracorporeal therapies in non-renal disease: Treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004; 22: 164–74.

Ronco C: Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. *Crit Care 2006, 10: 123.*

Schiffl H: The role of dialyzer biocompatibility in acute renal failure. *Blood Purif 2001; 19(1): 70-2.*

Schiffl H, Lang SM: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters.
Nephrol Dial Transplant 2001 Sep; 16(9): 1863-9.

Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients.
Nephrol Dial Transplant 2002 Oct; 17(10): 1814-8.

Shilliday IR, Quinn KJ, Allison ME: Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study.
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2592–2596.

Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, Thuong M, Girou E, Brun-Buisson C et al.: Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 197-202.

Schottmüller H.
Verhandl dt Kongress Inn Med 1914; 31: 257-80.

Schrier WR, Wang W: Acute renal failure and sepsis.
N Engl J Med 2004; 351: 159–169.

Schwartz RS ,Shattuck lecture: Diversity of the immune repertoire and immune-regulation.
N Engl JMed 2003;*348:1017–1026 [Erratum (2003) N Engl J Med 348:2050]*

Segal JM, Phang PT, Walley KR: Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock.
J Appl Physiol 1992; 73: 1159–1164.

Seitz MLP, Dewald B, Towbin H, Gallati H, Baggiolini M.: Interleukin-10 differentially regulates Zytokine inhibitor and chemokine release from blood mononuclear cells and fibroblasts.
Eur J Immunol 1995; 25: 1129–1132.

Selby NM, McIntyre CW: The acute cardiac effects of dialysis.
Semin Dial 2007; May-Jun; 20(3): 220-8.

Sigdell JE, Tersteegen B: Clearance of a Dialyser under Varying Operaring Conditions.
Artificial Organs 1986; 3: 219-225.

Sigdell JE, Tersteegen B: Sudies Concerning the Optimization of Dialysate Consumption.
Nephron 1995; 71: 401-406.

Silvester W: Mediator removal with CRRT: Complement and Zytokines.
Am J Kidney Dis 1997; 30(Suppl. 4): 38–43.

Stone R. Search for sepsis drugs goes on despite past failures.
Science 1994 ;264:365-7.

Suter PM, Fairley B, Isenberg MD: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure.
N Engl J Med 1975; 292: 284-9.

Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery.
Am J Kidney Dis 2002; 40: 875–85.

Uchino S, Doig S, Kellum JA: Diuretics and mortality in acute renal failure
Crit Care Med 2004; 32: 1669 –1677.

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study.
JAMA 2005; 294: 813–818.

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients
Crit Care Med 2006; 34: 1913–1917.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients.
N Engl J Med 2001; 345: 1359–1367.

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al.: Intensive insulin therapy in the medical ICU.
N Engl J Med 2006; 354: 449–461.

Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R: Clinical review: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms.
J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 1827-1834.

Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al. : Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial.
Lancet 2006; 368: 379–385.

Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis.
N Engl J Med 1997; 336: 952-3.

Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis.
N Engl J Med 1999; 340: 207–214.

Williams, M. J.; Rodriguez, A.; Kimbrell, D. A. und Eldon, E. D.: The 18- wheeler mutation reveals complex antibacterial gene regulation in Drosophila host defense.
Embo J 1997 (16) ; 6120-30.

Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P: Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States.
J Crit Care 2002; 17: 246–50.

Xu, Y; Tao, X; Shen, B; Horng, T; Medzhitov, R; Manley, J.L. und Tong, L.: Structural basis for signal transduction by the Toll/interleukin-1 receptor domains.
Nature 2000 (408); 111-5.

Yagi N, Leblanc M, Sakai K, Wright EJ, Paganini EP: Cooling effect of continuous renal replacement therapy in critically ill patients.
Am J Kidney Dis 1998; 32: 1023-1030.

Yurt RW, Lowry SF: Role of the macrophage and endogenous mediators in multiple organ failure.
In: Deitch EA (ed) Multiple organ failure.Thieme (1990), Stuttgart New York,p 60–71.

Anhang

I Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen der ACCP/SCCM Consensus Conference (nach Bone)
Tabelle 2: Übersicht zur immunologischen und inflammatorischen Funktion von Zytokinen
Tabelle 3: RIFLE-Klassifikation des akuten Nierenversagen
Tabelle 4: Patientendaten und Diagnosen
Tabelle 5: Beatmungsparameter, Blutgasanalyse

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreislaufvariablen vor, während und nach modifizierter Tankdialyse
Abbildung 2: Gasaustausch und Laktatclearance
Abbildung 3: Säurebasehaushalt und Nierenfunktion
Abbildung 4: Quantitativer Nachweis der verschiedenen Zytokine im Dialysat
Abbildung 5: Veränderung der Plasmazytokinkonzentrationen

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Ralf Michael Schumacher
Wohnort:	Am alten Sportplatz 26
	40724 Hilden
Geburtstag und-ort:	12.03.1970 in Sobernheim
Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder
Ehefrau:	Dipl.- Übersetzerin Sabine Schumacher, geb. Krüger
Kinder:	Alina Marie, 06.05.2001
	Lara Amelie, 05.03.2004
Nationalität:	deutsch
Konfession:	römisch katholisch
Eltern:	Vater: Michael Schumacher
	Mutter: Inge Schumacher, geb. Ebling

Schulausbildung

08/1976 - 07/1980	Grundschule in St. Augustin
08/1980 - 05/1989	Rhein-Sieg-Gymnasium in St. Augustin, Abschluss Abitur

Wehrdienst

07/1989 - 10/1990	Obergefreiter im Sanitätsdienst in Mendig

Berufsausbildung

10/1990 - 11/1997	Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn
01/1998 - 06/1999	Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf
07/1999 - 02/2003	Facharztausbildung an der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf

19.01.2001	Fachkunde Rettungsdienst
19.03.2003	Facharztprüfung Anästhesiologie
03/2003-08/2007	Facharzt an der Klinik für Anästhesiologie der Universitäts-klinik Düsseldorf
27.04.2006	Fakultative Weiterbildung in spezieller anästhesiologischer Intensivmedizin und Notfallmedizin
Seit 09/2007	Oberarzt an der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin im Lukaskrankenhaus Neuss Hygienebeauftragter Arzt Mitglied im Ethikrat des Lukaskrankenhaus

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Herrn Professor Dr. med. J. Tarnow und seinem Nachfolger Herrn Professor Dr. med. B. Pannen, die es mir ermöglicht haben, in der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf meine Dissertationsarbeit anzufertigen.
Bei Herrn Professor Dr. med. D. Kindgen-Milles und Herrn Professor Dr. med. K. Zacharowski möchte ich mich für die freundliche Überlassung des Themas und für die geduldige Betreuung der Arbeit bedanken.
Für die Unterstützung im klinischen Teil und im Labor gilt mein Dank Frau B. Berke, Herrn Dr. med. J. Amman und Herrn Dr. med. J. Mersmann.
Mein Dank gilt außerdem allen Kolleginnen und Kollegen, den Schwestern und Pflegern der operativen Intensivstation für die Unterstützung bei den aufwendigen Vorbereitungen und Messungen während der Untersuchungen.

Hilden im Oktober 2012

Ralf Michael Schumacher

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die hier vorliegende Dissertationsarbeit selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und auch nicht bereits von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.
Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur sind vollständig angegeben.

Hilden, 11.10.2012

Ralf Michael Schumacher