

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

**Langzeitstabilität der Mittelmolekülclearance
bei Citrat-Antikoagulation während der CVVHD**

Dissertation

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

vorgelegt von
Martin Siebeck

2016

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

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

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

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Kerim Beseoglu

*„Lernen ist wie Rudern gegen den Strom,
hört man damit auf, treibt man zurück.“*

- Laotse -

I Zusammenfassung

Einleitung Ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten wird leitliniengerecht mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und konventionellen Dialysefiltern behandelt. Ein wesentlicher Nachteil dieser Standardverfahren ist eine niedrige und über die Zeit schnell abnehmende Mittelmolekülclearance. Neue Filtermembranen mit höherer Durchlässigkeit (super high-flux oder high cut-off Filter) können die Mittelmolekülclearance verbessern, allerdings war dieser Effekt zeitlich begrenzt und bei Verwendung im üblichen Hämodilutionsmodus stets von einem klinisch relevanten Albuminverlust begleitet. Wir untersuchten, ob bei Durchführung einer citratantikoagulierten kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse der Albuminverlust begrenzt und dennoch eine verbesserte und vor allem stabile Mittelmolekülclearance erreicht werden kann. **Material & Methoden** Nach Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf und schriftlichem Einverständnis wurden Patienten einer chirurgischen Intensivstation mit einer dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörung in die Studie aufgenommen und mit einer kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialyse (CiCa®-CVVHD) sowie einem super high-flux Filter behandelt. Es wurden zu Behandlungsbeginn (0h) und zu den Zeitpunkten 1h, 6h, 12h, 24h, 48h sowie 72h die Konzentrationen von sieben nieder- und mittelmolekularen Substanzen sowie Albumin aus dem (prä- und postfilter) Blut und dem Dialysat bestimmt: Harnstoff (0.006 kDa), Kreatinin (0.113 kDa), Osteocalcin (5.8k Da), Beta2-Mikroglobulin (12 kDa), Myoglobin (17.2 kDa), FLC kappa (25 kDa) und lambda (50 kDa) und Albumin (66kDa). Mit diesen Werten wurden die Siebkoeffizienten und die Plasmaclearance berechnet und Unterschiede über die Behandlungsdauer mittels Wilcoxon-Test verglichen ($p < 0,05$). **Ergebnisse** Vier Frauen und zehn Männer (68 ± 15 Jahre; APACHE-II Score 10 ± 5 ; SAPS-II Score 45 ± 10) wurden in die Studie eingeschlossen und mit einer Ci-Ca® CVVHD mit einer angestrebten Clearance von 33 ml/min behandelt. Während der Dialyse nahmen die Serumspiegel von Harnstoff (0h: 64 ± 40 mg/dl vs. 72h: 41 ± 14 mg/dl), Kreatinin (0h: $1,45 \pm 0,72$ mg/dl vs. 72h: $0,85 \pm 0,26$ mg/dl), Beta2-Mikroglobulin (0h: $11,17 \pm 2,63$ mg/l vs. 72h: $6,78 \pm 2,15$ mg/l), Myoglobin (0h: 967 ± 1605 µg/l vs. 72h: 186 ± 111 µg/l) und der freien Leichtkette kappa (0h: 148 ± 146 mg/l vs. 72h: 114 ± 114 mg/l) signifikant ab ($p < 0,05$), die Serumspiegel von Osteocalcin (0h: $9,99 \pm 3,17$ ng/ml vs. 72h: $9,73 \pm 5,56$ ng/ml) und der freien Leichtkette lambda (0h: 81 ± 57 mg/l vs. 72h: 66 ± 60 mg/l) sanken geringfügig, aber nicht signifikant. Siebkoeffizienten und Plasmaclearance für die erste und 72. Stunde der niedermolekularen Substanzen Harnstoff (1h: $0,99 \pm 0,03$ vs. 72h: $0,91 \pm 0,16$ bzw. 1h: $23,63 \pm 1,35$ ml/min vs. 72h: $21,39 \pm 3,91$ ml/min) und Kreatinin (1h: 1 ± 0 vs. 72h: $0,95 \pm 0,17$ bzw. 1h: $23,72 \pm 1,04$ ml/min vs. 72h: $22,19 \pm 3,99$ ml/min) unterschieden sich nicht (Harnstoff: $p = 0,074$ bzw. $0,06$; Kreatinin: $p = 0,5$ bzw. $p = 0,42$). Die Siebkoeffizienten und die Plasmaclearance von Beta2-Mikroglobulin (1h: $0,61 \pm 0,09$ vs. 72h: $0,48 \pm 0,13$ bzw. 1h: $14,49 \pm 2,5$ ml/min vs. 72h: $11,16 \pm 2,96$ ml/min) waren nach 72 Stunden Behandlungszeit deutlich reduziert ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,006$). Die Abnahme der Plasmaclearance betrug jedoch nur 23 %, sodass die Gesamtclearance nach 72 Stunden weiterhin hoch war und eine signifikante Reduktion des Serumspiegels stattfand (0h: $11,17 \pm 2,63$ mg/l vs. 72h: $6,78 \pm 2,15$ mg/l; $p = 0,0002$). Der Siebkoeffizient von Albumin war stets niedrig (1h: $0,0009 \pm 0,0004$ vs. 72h $0,0004 \pm 0,0001$) und die Plasmaclearance nahm bereits in den ersten sechs Stunden deutlich ab (1h: $0,0207 \pm 0,001$ ml/min vs. 6h: $0,0114 \pm 0,001$ ml/min). Der Serumalbuminspiegel blieb daher unverändert (0h: $2,64 \pm 0,51$ g/dl vs. 72h: $2,63 \pm 0,25$ g/dl). **Schlussfolgerung** Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine kontinuierliche, citratantikoagulierte, veno-venöse Hämodialyse mit einem high cut-off Hämodilutionsfilter eine hohe und über 72 Stunden ausreichend stabile Mittelmolekülclearance ohne signifikanten Albuminverlust ermöglicht. Die citratantikoagulierte CVVHD mit einem hochpermeablen Filter ist demnach ein sicheres Verfahren, mit dem die Mittelmolekülclearance bei kritisch kranken Patienten verbessert werden kann.

II Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute kidney injury (akute Nierenfunktionsstörung)
AKIN	Acute Kidney Injury Network
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
B2MG	Beta2-Mikroglobulin
CRRT	Continuous renal replacement therapy (kontinuierliches Nierenersatzverfahren)
CVVH	Continuous venovenous hemofiltration (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration)
CVVHD	Continuous venovenous hemodialysis (kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)
DRA	Dialysis-related amyloidosis
ESRD	End stage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
ECLS	Extracorporeal life support system
EUTox	European Uremic Toxin Work Group
FLC	Free light chain (Freie Leichtkette)
FMC	Fresenius Medical Care
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
HTX	Herztransplantation
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome (weltweite Organisation)
KUF	Ultrafiltrationskoeffizienz
LVAD	Left ventricular assist device (Linksherzunterstützungssystem)
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAP	Mean arterial pressure
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MWCO	Molecular weight cut-off
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drug (nicht-steroidale Entzündungshemmer)
RIFLE	Risk - Injury - Failure - Loss - ESRD
SAPS	Simplified acute physiology score
SHF	Super high-flux
TMP	Transmembrane pressure (Transmembrandruck)
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie

III Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Die akute Nierenfunktionsstörung	2
1.1.1 Die prärenale Nierenfunktionsstörung	5
1.1.2 Die intrarenale Nierenfunktionsstörung	5
1.1.3 Die postrenale Nierenfunktionsstörung	5
1.2 Die akute Nierenfunktionsstörung in der Intensivmedizin	6
1.3 Kontinuierliche extrakorporale Nierenersatzverfahren (CRRT)	6
1.3.1 Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)	7
1.3.2 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)	8
1.4 Die Citratantikoagulation	9
1.5 Der Dialysefilter	11
1.5.1 Flux, Transmembrandruck und Ultrafiltrat	12
1.5.2 Der Molecular weight cut-off	13
1.5.3 Der Siebkoeffizient	13
1.5.4 Clearance	13
1.5.5 Adsorptionseffekt der Membran	13
1.6 Urämiotoxine	14
1.6.1 Niedrigmolekulare Substanzen	14
1.6.2 Mittelmoleküle	14

2 Ziel der Arbeit

15

3 Material und Methoden

16

3.1 Kurzbeschreibung der Studie	16
3.2 Patienten	16
3.2.1 Einschlusskriterien	16
3.2.2 Ausschlusskriterien	16
3.2.3 Abbruchkriterien bzw. Ausschluss von Patienten	17
3.3 Das Nierenersatzverfahren	17
3.4 Erhobene Parameter	18
3.4.1 Demographische Parameter	18
3.4.2 Klinische Parameter	18
3.4.3 Laborparameter mit Molekulargewicht	19
3.5 Labordiagnostik	19
3.6 Berechnung der Filterleistung	20
3.6.1 Berechnung des Siebkoeffizienten	20
3.6.2 Berechnung der Clearance	21
3.7 Versuchsdurchführung	21
3.8 Statistische Auswertung	22

4 Ergebnisse

23

4.1 Die Patienten	23
4.2 Das Nierenersatzverfahren	25
4.3 Klinische Verlaufparameter	25
4.3.1 SAPS II - Score und APACHE II - Score	25
4.3.2 Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck	26
4.3.3 Leukozytenzahl	28
4.4 Beschreibung der Filterleistung	29
4.4.1 Der Siebkoeffizient	29
4.4.2 Clearanceleistung	32
4.5.3 Verlauf der Serumkonzentrationen	34

5 Diskussion	39
5.1 Filterperformance	42
5.3 Klinische Verlaufparameter	44
5.4 Klinische Relevanz	45
6 Schlussfolgerungen	48
7 Literaturverzeichnis	49
9 Danksagung	59
10 Eidesstattliche Versicherung	60

1 Einleitung

Im Jahr 1924 wurde die weltweit erste Hämodialyse durch Georg Haas bei einem Menschen durchgeführt. Er verwendete Kollodiumröhrchen als Membran. Wilhelm Thalheimer entdeckte 1937 Zellophan als permeables und somit besser geeignetes Membranmaterial. Sechs Jahre später revolutionierten Willem Kolff und Hendrik Berk die Welt der Medizin durch die Entwicklung eines Trommeldialysegerätes, bei welchem als Membranmaterial Zellophanschläuche verwendet wurden, die auf Holzgitter gespannt waren. Mit diesem Gerät gelang erstmals eine dauerhafte und erfolgreiche Dialysebehandlung. Das von Kolff und Berk entwickelte Zellophanschlauchsystem wurde im Jahr 1960 von Richard Stewart durch sogenannte Kapillardialysatoren ersetzt. Die Kapillardialysatoren haben sich seitdem als Standard durchgesetzt. Im Jahr 1977 beschrieb Peter Kramer erstmals eine kontinuierliche Hämofiltration, mittels welcher erstmals lange Behandlungen auch bei hämodynamisch instabilen Patienten durchführbar waren. Die fortwährende technische Weiterentwicklung der Nierenersatztherapie führte dazu, dass heute der Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion über Jahre zuverlässig ersetzt werden kann^{1,2}.

Die akute Nierenfunktionsstörung (AKI - Acute kidney injury) ist mit einer Prävalenzrate von 20 bis 50 % eine häufig vorkommende und mit einer Mortalitätsrate von 20 bis 45 % eine schwerwiegende Komplikation bei kritisch kranken Patienten³⁻⁶. Besonders die schwerste Form, die dialysepflichtige Nierenfunktionsstörung, verschlechtert die Prognose der Patienten erheblich^{7,8}. Trotz des medizinischen und technischen Fortschrittes im Bereich der Dialysetherapie blieb die Mortalitätsrate von Patienten mit dialysepflichtigem AKI in den letzten Jahrzehnten beinahe konstant hoch bei etwa 40-50 %⁹. Gründe hierfür sind vor allem die Zunahme des Alters und der Komorbiditäten der Patienten und die Möglichkeit sowie der Wunsch bei alten und multimorbiden Patienten noch komplexe medizinische Interventionen durchzuführen. Die technische Optimierung der Nierenersatzverfahren ist daher weiterhin notwendig, um das Outcome der Patienten bei zunehmendem Bedarf und Anspruch zu verbessern. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob und in welchem Umfang eine verbesserte Blutreinigung durch eine neuentwickelte Dialysemembran mit erhöhter Durchlässigkeit möglich ist.

1.1 Die akute Nierenfunktionsstörung

Eine akute Nierenfunktionsstörung ist eine grundsätzlich reversible Schädigung der Nieren, die zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate führt. Der Verlauf ist phasenhaft. In der Regel kommt es zunächst zu einer anurischen Phase, die meist 10-14 Tage anhält und dann über eine polyurische Phase mit noch reduzierter Clearanceleistung schließlich zur Restitutio führen kann¹⁰.

Die *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)* definierte im Jahr 2004 anhand der sogenannten RIFLE-Kriterien (Risk - Injury - Failure - Loss - End stage renal disease) erstmals unterschiedliche Schweregrade des akuten Nierenversagens. Bis zu diesem Zeitpunkt existierte keine einheitliche Definition für akute Nierenfunktionsstörungen. Die RIFLE-Kriterien wurden im Jahr 2007 durch das *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* ergänzt. Der Begriff der akuten Nierenfunktionsstörung ersetzte nun endgültig den Begriff „Nierenversagen“ und soll das gesamte Spektrum der Nierenfunktionsstörung, also von moderaten Beeinträchtigungen bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen, umfassen¹¹. Die Arbeitsgruppe erhofft sich dadurch nicht nur Rückschlüsse auf die Prognose von Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung, sondern auch die Möglichkeit, zeit- und stadiengerechte Therapien zu evaluieren, mit denen das Outcome verbessert werden soll. Beide Arbeitsgruppen definieren den Schweregrad einer akuten Nierenfunktionsstörung anhand der Serumkreatininkonzentration und der Urinausscheidung^{11,12}. Die Arbeitsgruppe *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)* hat im Jahr 2011 eine neue Leitlinie zur Behandlung und Diagnostik der akuten Nierenfunktionsstörung verfasst und in dieser eine einheitliche und nunmehr allgemein akzeptierte Stadieneinteilung akuter Nierenfunktionsstörungen definiert (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung ist bis heute gültig

Die klinisch üblicherweise verwendeten Parameter zur Einschätzung der akuten Nierenfunktionsstörung sind die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin sowie die Urinausscheidung. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist die eigentliche Messgröße für die renale Clearance als tatsächliches Maß der Nierenfunktion. Die GFR ist im klinischen

Alltag aber nicht genau bestimmbar, weshalb mittels verschiedener Formeln auf der Grundlage der Serumkreatininkonzentration die Clearance geschätzt wird. Der Serumkreatininwert unterliegt vielen Beeinflussungen, welche nicht alleine auf eine Nierenfunktionsstörung zurückgeführt werden können. Eine Volumenüberladung, Azidose, Elektrolytmangel, Infektionen oder eine Anämie können die Serumkreatininkonzentration und somit die geschätzte GFR unabhängig von der eigentlichen Nierenfunktion beeinflussen¹³. Bei älteren Patienten oder solchen mit geringer Muskelmasse kann eine Reduktion der GFR unter 60 ml/min vorliegen, ohne dass es zu einer Kreatininerhöhung kommt. Besonders bei kritisch kranken Intensivpatienten gilt die Serumkreatininkonzentration aufgrund der sich häufig und rasch verändernden Stoffwechsellage als unzuverlässiger Parameter¹⁴. Die akute Nierenfunktionsstörung kann also an Hand von isolierten Routinelaborwerten nicht ausgeschlossen werden¹⁵ und auch eine noch erhaltene Diurese ist kein Beweis für eine ausreichende Clearance¹⁶.

KDIGO-KRITERIEN		
Stadium	Anstieg des Serumkreatinins	Urinproduktion
1	1.5 - 1.9 x Erhöhung des Basiswertes oder Zunahme um $\geq 0,3$ mg/dl	< 0.5 über 6 - 12h (ml/kgKG/h)
2	2.0 - 2.9 x Erhöhung des Basiswertes	< 0.5 für ≥ 12 h (ml/kgKG/h)
3	3.0 x Erhöhung des Basiswertes oder Erhöhung d. Serumkreatininwertes um ≥ 4.0 mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie; Bei Patienten < 18 Jahren: Verringerung der geschätzten GFR < 35 ml/min p. 1.73 m^2	< 0.3 für ≥ 24 h oder Anurie über 12h

Tabelle 1: **KDIGO-Kriterien zur Klassifikation einer akuten Nierenfunktionsstörung (2011)** Die RIFLE- und AKIN-Kriterien wurden zusammengefasst und ergänzt¹⁷.

Pathophysiologisch ist eine akute Nierenfunktionsstörung definiert durch eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate in deren Folge die Retentionsparameter ansteigen und Störungen des Elektrolyt-, Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushaltes auftreten. Die Folgen sind urämische Symptome (Schläfrigkeit, Übelkeit und Juckreiz), Hyperkaliämie, metabolische Azidose und eine Volumenüberladung. Die akute Nierenfunktionsstörung ist darüber hinaus im Langzeitverlauf ein maßgeblicher Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung bzw. der terminalen Nierenfunktionsstörung^{10,18}.

Grundsätzlich können renale und extrarenale Ursachen für die Entstehung auslösend sein (siehe Abbildung 1). Renale Ursachen lassen sich zum einen auf spezielle Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis, Vasculitiden, etc.) und zum anderen auf nicht spezielle Nierenerkrankungen (toxische Schäden, Ischämie) zurückführen¹⁷. Beispielhaft für eine extra-renale Schädigung ist eine Verlegung der ableitenden Harnwege.

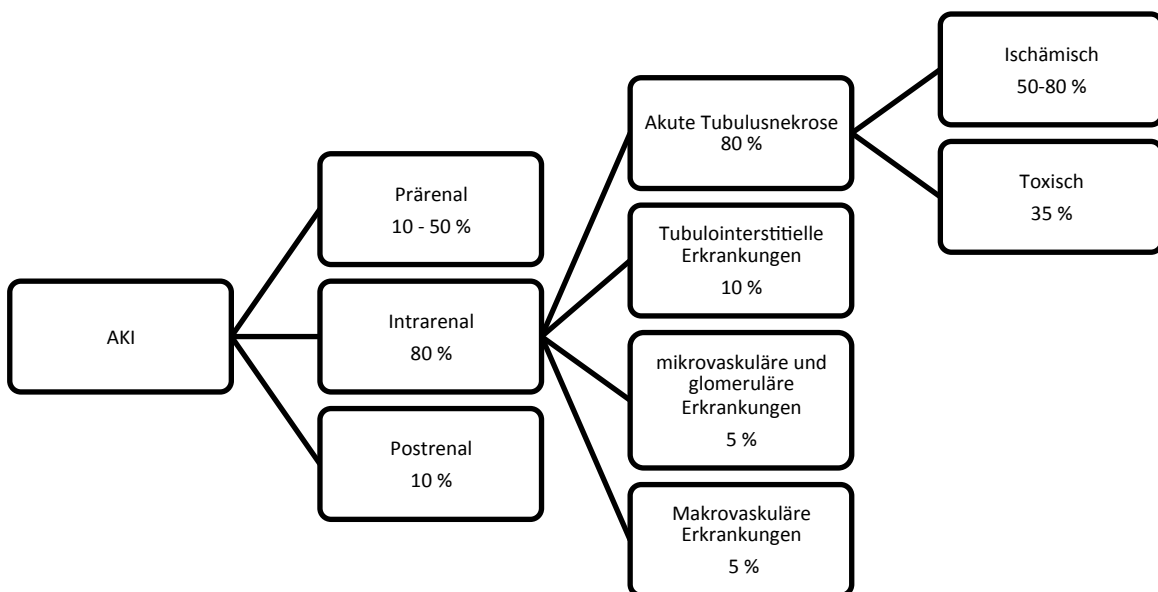


Abb. 1: **Ursachen der akuten Nierenfunktionsstörung** Schematische Darstellung der unterschiedlichen Ursachen und Häufigkeiten¹⁹.

1.1.1 Die prärenale Nierenfunktionsstörung

Der prärenalen Nierenfunktionsstörung liegt eine Minderperfusion des Nierenparenchyms zugrunde. Blut- oder Flüssigkeitsverluste sowie eine Vasodilatation im Rahmen einer Sepsis können zu einem systemischen Blutdruckabfall und in weiterer Folge zu einer verminderten Durchblutung der Nieren führen. Bei einer dekompensierten Herzinsuffizienz führt das reduzierte Herz-Zeitvolumen zu einer Minderperfusion. Eine prärenale Nierenfunktionsstörung ist nach Beseitigung der auslösenden Ursache grundsätzlich reversibel. Bei längerem Fortbestehen kann es jedoch zu einer strukturellen Schädigung des Nierenparenchyms mit irreversiblen Funktionsverlust kommen.

1.1.2 Die intrarenale Nierenfunktionsstörung

Eine direkte Schädigung des Nierenparenchyms kann durch viele Noxen, u. a. auch durch Arzneimittel, wie beispielsweise Diuretika und Antibiotika, entstehen. Akute Tubulusnekrosen sind auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Im Rahmen eines Traumas oder einer Verbrennung kann es zur Ausbildung sogenannter Crush-Nieren kommen. Durch Hämolyse bzw. Myolyse kommt es zur Filtration von Hämoglobin bzw. Myoglobin ins tubuläre System und in Folge zu einer Verlegung der Tubuli. Auch Arzneimittel wie Chemotherapeutika, Antibiotika und Röntgenkontrastmittel können zu einer toxischen, akuten Tubulusnekrose führen. Bei kritisch kranken Patienten sind bis zu 50 % der akuten Tubulusnekrosen durch Sepsen bedingt⁶. Seltener Ursachen einer direkten Schädigung können auch die interstitielle Nephritis sowie Glomerulonephritiden sein.

1.1.3 Die postrenale Nierenfunktionsstörung

Bei persistierenden Abflusshindernissen der ableitenden Harnwege (Urethra, Harnblase oder Ureteren) kommt es zu einer postrenalen Nierenfunktionsstörung. Ursächlich können beispielsweise eine Prostatahyperplasie, Urolithiasis oder Blasenentleerungsstörungen sein.

1.2 Die akute Nierenfunktionsstörung in der Intensivmedizin

Die akute Nierenfunktionsstörung des kritisch kranken, chirurgischen Patienten kann auf viele Ursachen zurückgeführt werden. Nach jüngsten epidemiologischen Studien erleiden bis zu 50 % aller kritisch kranken Intensivpatienten eine zumindest passagere akute Nierenfunktionsstörung⁹. Die Mortalitätsraten reichen von 15 bis 60 %²⁰⁻²². Die Hauptursache für eine AKI ist mit einer Prävalenz von etwa 40 % die Sepsis²³ (siehe Kapitel 1.1.2). Umgekehrt tritt bei etwa 40 - 50 % aller Sepsispatienten eine AKI auf²⁴. Diese Patientengruppe weist eine Mortalitätsrate von 50 bis 80 % auf^{10,25-27}.

Weitere Ursachen einer AKI im intensivmedizinischen Bereich sind die Anwendung nephrotoxischer Substanzen (Antibiotika^{28,29} und Kontrastmittel³⁰⁻³²), schwere Schockzustände sowie große chirurgische Eingriffe³³. Besonders im Bereich der Traumatologie und in der kardio-vaskulären Chirurgie kommt es überdurchschnittlich häufig zu einer dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörung^{34,35}. Multimorbide Patienten entwickeln ebenso häufig eine akute Nierenfunktionsstörung während der intensivmedizinischen Behandlung³⁶. Bei allen genannten Patienten kommt der Wahl des Nierenersatzverfahrens besondere Bedeutung zu, da die Vor- und Nachteile kontinuierlicher bzw. intermittierender Nierenersatzverfahren bei der Verfahrenswahl berücksichtigt werden müssen.

1.3 Kontinuierliche extrakorporale Nierenersatzverfahren (CRRT)

Prinzipiell eignen sich sowohl kontinuierliche als auch intermittierende Nierenersatzverfahren zur Behandlung kritisch kranker Patienten³⁷. Ein unbestrittener Vorteil der kontinuierlichen Dialysetherapie zeigt sich bei hämodynamischer Instabilität bzw. bei Patienten, die auf Vasopressoren bzw. Katecholamine angewiesen sind³⁸⁻⁴⁰. Hier zeigen Studien unzweifelhaft eine bessere hämodynamische Stabilität unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Eine kreislaufschonende Steuerung des Volumenhaushaltes ist so ebenfalls gewährleistet⁴¹. Zugleich wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Dialyse-Dysäquilibrium-Syndroms reduziert⁴². Hierbei kommt es durch eine zu rasche Senkung des Harnstoffes zu einem Abfall der Plasma-Osmolalität. Dies wiederum führt zu einem osmotischen bedingten Wassereinstrom in die Nervenzellen des

Gehirns mit der Gefahr eines Hirnödems und kann durch kontinuierliche Therapie vermieden werden.

Kontinuierliche Verfahren weisen eine geringere Clearance pro Zeiteinheit als intermittierende Nierenersatzverfahren auf, die längere Dialysedauer führt jedoch über 24 Stunden zu einer insgesamt höheren Effektivität⁴³. Dies gilt auch für die Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes und den Ausgleich der renalen Azidose^{44,45}. Metabolische Entgleisungen sowie Elektrolytveränderungen lassen sich mit einer CRRT wesentlich schonender und genauer steuern⁴⁶. Trotz dieser positiven Effekte konnte bisher in verschiedenen Studien und Meta-Analysen keine geringere Letalität durch eine Therapie mit kontinuierlichen Behandlungsverfahren nachgewiesen werden⁴⁷⁻⁴⁹.

1.3.1 Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

Das Prinzip der Hämofiltration beruht auf der Filtration des Blutplasmas durch eine semipermeable Membran (Konvektion). Die treibende Kraft ist die hydrostatische Druckdifferenz auf der Blut- und auf der Dialysatseite. Im Blut gelöste Stoffe (Solute) werden in Abhängigkeit ihrer Molekülgröße durch die Poren der Dialysemembran filtriert. Die auf der anderen Seite des Filters austretende Flüssigkeit ist mit dem sogenannten Primärharn vergleichbar. Die aus dem filtrierten Blut verlorene Flüssigkeit kann entweder im Prädilutionsmodus (vor dem Filter) oder im Postdilutionsmodus (hinter dem Filter) zugeführt werden. Ein wesentliches Problem der Hämofiltration sind oft kurze Filterstandzeiten, weil die Hämokonzentration in Abhängigkeit von der Ultrafiltrationsrate und des Blutflusses hoch sein kann. Die Verwendung des Prädilutionsmodus kann die Filterstandzeit verlängern, da die Hämoglobinkonzentration verringert wird und so ein Clotting des Filters auch bei geringen Blutflußraten reduziert werden kann⁵⁰. Ein Nachteil dieser Verfahrensmodifikation ist ein Effektivitätsverlust, der unter üblichen klinischen Bedingungen bei 10 - 15 % der Clearanceleistung liegt.

1.3.2 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

Bei diesem Verfahren wird ebenfalls eine semipermeable Membran eingesetzt. Im Gegensatz zur Hämofiltration ist die treibende Kraft jedoch nicht die Konvektion sondern die Diffusion.

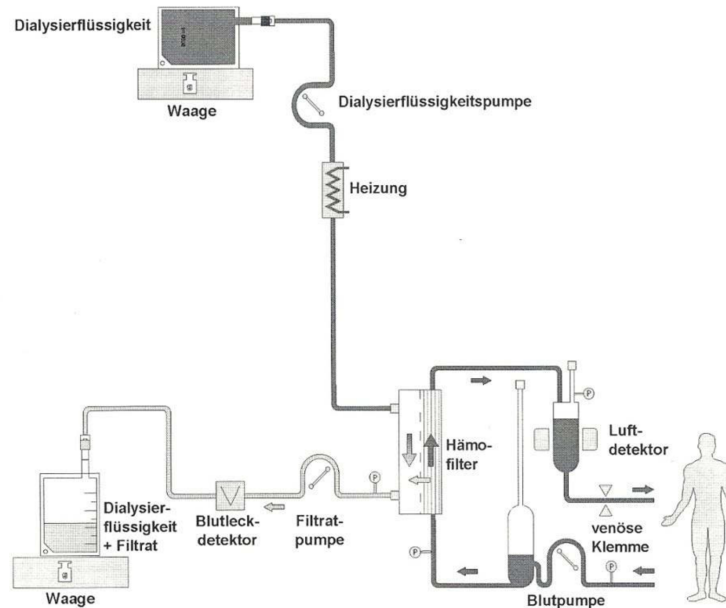


Abb. 2: **Schematische Darstellung der CVVHD** Das venöse Blut des Patienten wird im arteriellen Schenkel des Systems durch eine Rollerpumpe zum Dialysefilter geführt. Dort diffundieren die harnpflichtigen Substanzen auf die Dialysatseite (Ultrafiltration). Das Blut gelangt hiernach über den venösen Schenkel durch einen Luftdetektor zurück in den Patientenkreislauf. Das Dialysat wird mittels einer Rollerpumpe durch eine Heizspirale zum Filter geführt. Danach wird das Filtrat durch eine weitere Rollerpumpe an einem Blutdetektor vorbei in einen Auffangbeutel befördert. (Mit Genehmigung Fresenius Medical Care - 2008).

Im Gegenstromprinzip fließt auf der einen Seite das Blut und auf der anderen Seite das Dialysat an einer Membran entlang (siehe Abbildung 2). Der Konzentrationsunterschied zwischen Blut und Dialysat bewirkt die Diffusion harnpflichtiger Substanzen aus dem Blut über die Membranoberfläche auf die Dialysatseite. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass größere Moleküle durch konventionelle Filter schlechter diffundieren als kleinere Moleküle. Die Clearance hängt somit wesentlich vom Molekulargewicht ab.

1.4 Die Citratantikoagulation

Ein wesentlicher Nachteil der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren ist die dauerhaft notwendige Antikoagulation zur Vermeidung von Behandlungsunterbrechungen durch Clotting im System. Das Schlauchsystem und vor allem der Filter aktivieren aufgrund der großen Oberfläche das Gerinnungssystem⁵¹. Behandlungsunterbrechungen aufgrund einer Verlegung des Schlauchsystems oder Filters mit Blutkoageln führen zu einer ineffizienten Dialyse. Bei plötzlichem Clotting kommt es für den Patienten zu einem Blutverlust, da ungefähr 200 ml Blut im extrakorporalen Kreislauf zirkulieren und dann nicht retransfundiert werden können⁵². Für eine erfolgreiche kontinuierliche Nierenersatztherapie ist demnach eine effektive Antikoagulation notwendig, die vor allem bei chirurgischen Patienten zwangsläufig zu einer erhöhten Blutungsgefahr führt. Bei konventioneller Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin liegt das Blutungsrisiko kritisch kranker Patienten zwischen 10 und 50 %⁵³. Das neue Verfahren der regionalen Citratantikoagulation beschränkt dagegen die Antikoagulation auf den extrakorporalen Kreislauf (siehe Abbildung 3) und wirkt sich nicht systemisch aus, sodass kein verfahrensassoziertes Blutungsrisiko besteht.

Die gerinnungshemmende Wirkung der Citratantikoagulation beruht auf dem kalziumbindenden Effekt des Citrates. Ionisiertes Kalzium ist auf mehreren Ebenen in der Gerinnungskaskade als essentieller Kofaktor notwendig. Ist der Kalziumspiegel zu niedrig, so ist die Gerinnung des Blutes nicht möglich. Bei der regionalen Citratantikoagulation wird Citrat in das arterielle Schlauchsystem unmittelbar nach Ausleiten des Blutes aus dem Körper gegeben. Es kommt dann unmittelbar zu einer Chelatbildung zwischen dem zweifach negativ geladenen Citrat und dem zweifach positiv geladenen Kalzium. In Folge wird die Konzentration des ionisierten Kalziums im Blut sofort bei Eintritt des Blutes in das Dialysegerät abgesenkt. Nachdem das Blut den Filter durchlaufen hat bzw. kurz vor Wiedereintritt in den Körper wird dem Blut Kalzium wieder hinzugefügt und die Gerinnungskaskade kann in physiologischer Art und Weise ablaufen. Ein Teil des in den extrakorporalen Kreislauf infundierten Citrats wird über den Hämofilter entfernt. Das Citrat, welches den Patientenkreislauf erreicht, wird im Rahmen des hepatischen Metabolismus zu Bicarbonat umgewandelt und dient als Puffer für die renale Azidose. Nebenwirkungen einer

Citratantikoagulation können eine metabolische Alkalose sowie - im Fall eines gestörten Abbaus durch eine Citratverstoffwechslungsstörung - eine Hypocalcämie sein. Studien belegen jedoch unzweifelhaft, dass durch die regionale Citratantikoagulation die Filterstandszeit verlängert, das Blutungsrisiko verringert und die Notwendigkeit von Transfusionen reduziert werden³⁶.

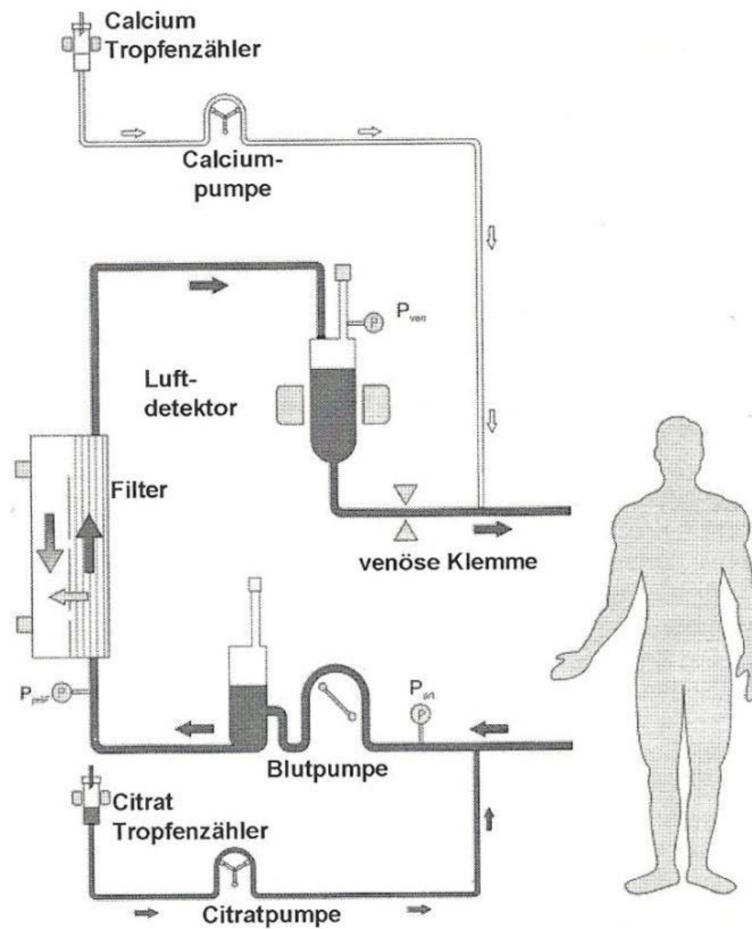


Abb. 3: **Schematische Darstellung einer citratantikoagulierten CVVHD** Dem venösen Blut des Patienten wird im filterzuführenden Schlauchsystem mithilfe einer Rollerpumpe Citrat zugeführt. Hiernach wird das mit Citrat angereicherte Blut zum Dialysefilter geführt. Danach gelangt das Blut über den venösen Schenkel zurück in den Patientenkreislauf. Vor Eintritt in den Patientenkreislauf wird dem Blut Calcium zugeführt. (Mit Genehmigung Fresenius Medical Care)

1.5 Der Dialysefilter

Die Dialysmembran ist das zentrale Element des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens (siehe Kapitel 1.2.2). Moderne Dialysefilter bestehen aus einer Vielzahl von Kapillaren, durch die Patientenblut fließt während an der Außenseite die Dialysierflüssigkeit entlang geleitet wird. Material, Aufbau und Oberfläche des Dialysefilters beeinflussen die Effizienz der Dialyse. Optimale Abstände zwischen den Kapillaren bzw. die geometrische Anordnung der einzelnen Kapillaren können die Clearance kleinerer Moleküle um bis zu zehn Prozent verbessern⁵⁴. Ein Verkleinern des Innendurchmessers der Kapillaren bewirkt eine Vergrößerung der Scherkräfte. Dies wiederum setzt den Widerstand der Anteile des Blutes, welche nah an der Kapillare vorbeilaufen, herab und erhöht so die Filtrationsleistung, da nah an der Kapillare vorbeilaufende Anteile des Blutes langsamer fließen und so die Diffusion von Blutbestandteilen erleichtert wird⁵⁵.

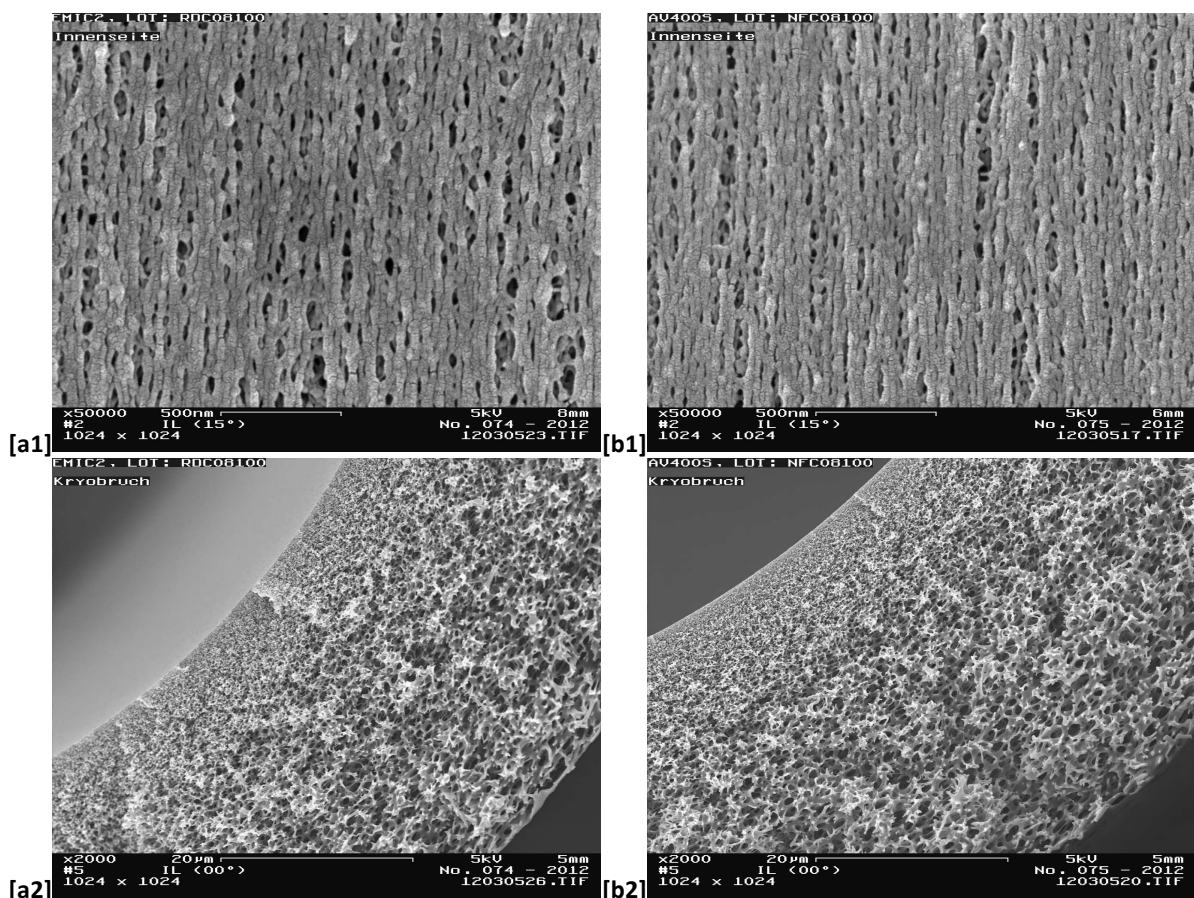


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Bilder zweier unterschiedlicher Dialysefilter [a1] zeigt Kapillaren des Dialysefilter Ultraflux® EMiC®2 und [b1] den Filter Ultraflux® AV 400S in 50.000-facher Vergrößerung. [a2] zeigt den Querschnitt einer Kapillare des Ultraflux® EMiC®2 und [b2] den Querschnitt einer Kapillare des Ultraflux® AV400S in 2.000-facher Vergrößerung. (Mit Genehmigung Fresenius Medical Care)

Bei den ersten Membranen wurde Zellophan verwendet. Dies ist ein Regenerat der Zellulose, welche den Hauptbestandteil der pflanzlichen Zellmembran bildet. Die günstige Herstellungsweise sowie die Dünnwandigkeit zeichnen diese Art von Membranen aus. Nachteilig ist jedoch die proinflammatorische Wirkung^{56,57}. Diese Membranen werden daher als „bioinkompatible Membranen“ bezeichnet und sind zudem auch nur für Moleküle unter 5000 Dalton durchlässig. Neuere Membranen werden aus synthetischen bzw. biokompatiblen Substanzen, wie beispielsweise Polysulfon, Polyamid und Polyacrylnitril, hergestellt. Aus Ihnen können Kapillaren mit unterschiedlicher Oberfläche und Porengröße hergestellt werden. Der sogenannte cut-off Wert (MWCO) - siehe Kapitel 1.5.2 - ist ein Maß für die Permeabilität einer Membran in Abhängigkeit vom Molekulargewicht. Der cut-off definiert die Obergrenze des Molekulargewichtes, bis zu der eine Substanz die Poren des Filters noch passieren kann. Neue technische Verfahren ermöglichen es jetzt Membranen mit unterschiedlichen cut-offs herzustellen, um damit gezielt bestimmte Substanzen zu eliminieren (siehe Abbildung 4). Die neueste Generation der Hämofilter wird als „super high-flux“ oder auch „high cut-off“ Membranen bezeichnet. Mit der zunehmenden Porengröße können jetzt auch sogenannte Mittelmoleküle dialysiert werden (siehe Kapitel 1.5.2).

1.5.1 Flux, Transmembrandruck und Ultrafiltrat

Eine Dialysemembran wird anhand der Permeabilität für Wasser charakterisiert. Die hierfür verwandte Bezeichnung ist der Ultrafiltrationskoeffizient (KUF). Dieser ist definiert als die Laufrate (ml/mmHgTMP/Stunde), bei der Wasser mit einem bestimmten Transmembrandruck (TMP) den Filter passiert. Der Transmembrandruck ist definiert als Druckunterschied zwischen der Blut- und der Wasserseite. Da auf der einen Seite der Membran Blut und auf der anderen Seite das Dialysat im Gegenstromprinzip fließt, entsteht ein Druckgradient, der TMP. Das Wasser, welches von der Blutseite auf die Dialysatseite übertritt, ist das Ultrafiltrat. High-flux Membranen haben gewöhnlich einen KUF > 20 ml/min/mmHgTMP/h, low-flux Membranen für gewöhnlich < 10 ml/min/mmHgTMP/h. Dies bedeutet, dass für eine entsprechende Ultrafiltratmenge low-flux Membranen einen höheren TMP benötigen und high-flux Filter einen niedrigeren TMP.

1.5.2 Der Molecular weight cut-off

Der molecular weight cut-off oder auch MWCO wird in Dalton angegeben. Er ist als Trenngrenze definiert und beschreibt die maximale Größe von Molekülen, welche eine Dialysemembran passieren können. Liegt der Siebkoeffizient des Filters für ein bestimmtes Molekül unter 0,1, findet keine effektive Elimination des Stoffes aus dem Blut statt.

1.5.3 Der Siebkoeffizient

Der Siebkoeffizient ist der Quotient aus der Stoffkonzentration im Dialysat und der Stoffkonzentration im Blut. Er beschreibt die Durchlässigkeit einer Dialysemembran für das jeweilige Molekül und ist daher für jedes Molekül verschieden. Ein Koeffizient von 0 bedeutet, dass die Dialysemembran für diesen Stoff nicht permeabel ist, ein Koeffizient von 1 bedeutet eine uneingeschränkte Durchlässigkeit der Membran für dieses Molekül.

1.5.4 Clearance

Der Begriff Clearance ist eine Maßeinheit für die Eliminationsfähigkeit harnpflichtiger Substanzen aus dem Blut. Hiermit ist ein bestimmtes Volumen gemeint, welches in einer bestimmten Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff gereinigt wurde. Die Einheit ist in der Regel ml/min.

1.5.5 Adsorptionseffekt der Membran

Die Adsorption von Molekülen ist eine besondere Eigenschaft von synthetischen Filtern. Adsorption beschreibt im Gegensatz zur Diffusion und Konvektion die Entfernung von Molekülen aus dem Blut durch die Bindung an die Dialysemembran (siehe Abbildung 4). Der adsorptive Effekt einer Membran resultiert nicht nur aus der Gesamtoberfläche des Dialysefilters, sondern auch aus der Oberflächenstruktur der einzelnen Kapillare. Er hängt vor allem von der Struktur der inneren Poren und den hydrophoben Eigenschaften der Membran ab⁵⁸. Da low-flux Filter eine geringere Porengröße aufweisen, ist der adsorptive Effekt bezogen auf mittelmolekulare Stoffe, wie beispielsweise Beta2-Mikroglobulin, gering⁵⁹. Der Effekt wird bei high-flux Filtern relevant, da diese über eine entsprechende Kapillarstruktur verfügen.

1.6 Urämietoxine

Im Rahmen einer terminalen Nierenfunktionsstörung (ESRD) kumuliert eine große Bandbreite toxischer Substanzen im Körper, welche biologische Funktionen verändern können und somit beispielsweise das Risiko kardio-vaskulärer Erkrankungen erhöhen⁶⁰. Auf der Grundlage der Arbeiten der EUTox-Gruppe werden Nierenretentionsparameter in niedrigmolekulare (< 0,5 kDa), mittelmolekulare (0,5 – 60 kDa) und hochmolekulare (> 60 kDa) Stoffe eingeteilt⁶¹.

1.5.1 Niedrigmolekulare Substanzen

Der Begriff Urämie leitet sich aus dem lateinischen Wort für Harnstoff ab. Urämie beschreibt Symptome wie z.B. Juckreiz, Übelkeit bzw. Erbrechen und sogar neurologische Symptome, welche durch die im Rahmen einer Nierenfunktionsstörung anfallenden Stoffe ausgelöst werden. Moleküle dieser Gewichtsklasse können am einfachsten durch Diffusion aus dem Blut entfernt werden.

1.5.2 Mittelmoleküle

Mehr als 1000 verschiedene Mittelmoleküle wurden bisher im Dialysat von Dialysepatienten entdeckt⁶¹⁻⁶³. Für eine Vielzahl dieser Substanzen wurden proinflammatorische Effekte erhöhter Konzentrationen belegt^{61,64}. Sie beeinflussen die Funktionen von Leukozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Thrombozyten⁶⁵. Als repräsentativer Marker für Mittelmoleküle wird oft Beta2-Mikroglobulin mit einer molekularen Masse von ca. 12 kDa gewählt. Bei diesem Molekül handelt es sich um einen Bestandteil des MHC I Komplexes (Haupthistokompatibilitätskomplex I). Studien belegen den direkten Zusammenhang einer erhöhten Serumkonzentration von B2MG mit erhöhten Mortalitätsraten⁶⁰. Darüber hinaus existieren zahlreiche weitere Mittelmoleküle, die sich in dem Bereich von wenigen tausend bis etwa 60.000 Dalton bewegen.

2 Ziel der Arbeit

Im Rahmen der Behandlung der akuten Nierenfunktionsstörung auf Intensivstationen kommen derzeit die zuvor beschriebenen Formen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit unterschiedlichen Filtern zum Einsatz. Die Elimination von Toxinen im Mittelmolekülbereich ist bei allen Verfahren sehr gering. Daher wurden neue Filtermembranen mit erhöhter Mittelmolekülclearance technisch entwickelt. Klinische Daten zu deren Anwendung liegen kaum vor. Es zeigte sich bisher nur in einer kleinen Studie, dass mit den sogenannten super high-flux Filtern eine erhöhte Mittelmolekülclearance bei geringem Albuminverlust möglich ist. Hier war die Anwendung der Behandlung aber zeitlich auf maximal 48 Stunden beschränkt^{66,67}.

Mit der vorliegenden Studie sollen deshalb die Clearanceeigenschaften eines neuen hochpermeablen high cut-off Hämofilters bei Patienten genauer untersucht werden. Die Behandlung sollte unter citratantikoagulierter CVVHD durchgeführt werden, weil dieses Verfahren zu längeren Filterstandzeiten führt. Damit sollte es ermöglicht werden, die Clearanceeigenschaften des Filters über die gesamte zulässige Anwendungsdauer von 72 Stunden zu evaluieren. Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie hoch sind Clearance und Siebkoeffizient verschiedener klinisch relevanter Mittelmoleküle mit diesem Filter?
- Bleiben Clearance und Siebkoeffizient während der zulässigen Betriebsdauer dieses Filters stabil oder kommt es zu einem Leistungsverlust?
- Entstehen durch die Behandlung relevante Albuminverluste?

3 Material und Methoden

Die Durchführung der Studie erfolgte unter Beachtung der revidierten Deklaration von Helsinki und nach Beurteilung und Billigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Votum vom 27.9.2010 - #3423).

3.1 Kurzbeschreibung der Studie

Bei kritisch kranken Intensivpatienten mit akuter dialysepflichtiger Nierenfunktionsstörung soll im Rahmen einer 72-stündigen kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialysebehandlung eine neuartige super high-flux Dialysemembran (Ultraflux® EMIc®2) hinsichtlich Ihrer Effizienz, vor allem im Mittelmolekülbereich, evaluiert werden. Die Studie wurde prospektiv und monozentrisch angelegt.

3.2 Patienten

Die Teilnehmer der Studie wurden aus dem Patientengut der interdisziplinären chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert.

3.2.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten volljährig sein. Geschäftsfähige Patienten wurden nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Bei nicht geschäftsfähigen Patienten oblag die Zustimmung dem gesetzlichen Betreuer. Patienten waren rekrutierbar, wenn eine akute dialysepflichtige Nierenfunktionsstörung vorlag und eine citratantikoagulierte, veno-venöse Hämodialyse klinisch indiziert war.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Schwangere bzw. stillende Mütter wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit einem septischen Schock, einer Hämolyse ($> 1\text{g/dl}$), einem Bilirubin-Wert über 9 mg/dl und Triglyceridwerten über 700 mg/dl ausgeschlossen.

3.2.3 Abbruchkriterien bzw. Ausschluss von Patienten

Die Studie konnte bei jedem einzelnen Patienten jederzeit durch den Studienleiter aufgrund von Sicherheits- bzw. organisatorischen Gründen abgebrochen werden. Die Studienteilnehmer konnten jederzeit aufgrund ihrer eigenen Entscheidung oder aufgrund des Entschlusses des gesetzlichen Betreuers die Teilnahme beenden. Unerwünschte Vorkommnisse bzw. Beinahe-Vorkommnisse, welche auf das Behandlungsverfahren unter Verwendung der Ultraflux® EMiC®2-Membran zurückzuführen gewesen wären, hätten ebenso zum Abbruch geführt.

3.3 Das Nierenersatzverfahren

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit einer kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialyse mit einem kommerziell erhältlichen Dialysegerät behandelt. Zur Durchführung wurden folgende Produkte verwendet:

- Dialysegerät: multiFiltrate-Dialysegerät inklusive Ci-Ca® Modul (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
- Schlauchsystem: multiFiltrate Ci-Ca® Kasette (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
- Dialysemembran: Ultraflux® EMiC®2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland - siehe Tabelle 2)
- Dialysat: Ci-Ca® Dialysat K4 Plus (Natrium 133 mmol/l; Kalium 4 mmol/L; Calcium 0 mmol/L; Magnesium 0,75 mmol/L; Chlorid 118,5 mmol/L; Bikarbonat 20 mmol/L; Phosphat 1,25 mmol/L; Glucose 1 g/L - Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
- Antikoagulanzlösung: 4 %-Natriumcitrat-Lösung (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland)
- Calciumlösung: Calciumchlorid 500 mmol/l (Serumwerke Bernburg, Deutschland)

Effektive Oberfläche (m ²)	1,8
Wandstärke/inneres Lumen (µm)	35/220
Blutfüllvolumen (ml)	130
Maximaler Dialysatfluss (ml/min)	100 - 350
Maximaler Filtratfluss (ml/min)	10 % vom Blutfluss
Gesamtmenge an Ultrafiltrat, generiert in 24h (inkl. Antikoagulation)	12000 ml
Membranmaterial	Fresenius Polysulfon®
Gehäusematerial	Polycarbonat
Vergussmasse	Polyurethan
Sterilisationsmethode	INLINE-Dampfsterilisation

Tabelle 2: **Eigenschaften des Dialysefilters Ultraflux® EMiC®2** Angaben des Herstellers.

Als Dialysekatheter wurde ein 14 Fr Doppellumenkatheter (Niagara™ Shaldon Short Term Katheter - Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA) über die linke oder rechte V. femoralis, die V. jugularis interna oder die V. subclavia verwendet.

3.4 Erhobene Parameter

3.4.1 Demographische Parameter

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht

3.4.2 Klinische Parameter

- Krankenhausaufnahmediagnose
- Aufnahmediagnose der Intensivstation
- Art der durchgeführten Operation
- SAPS II - Score
- APACHE II - Score
- Mittlerer arterieller Druck (MAP)
- Herzfrequenz
- Katecholamindosen (Noradrenalin und Adrenalin)

3.4.3 Laborparameter

- Harnstoff (0,006 kDa)
- Kreatinin (0,113 kDa)
- Osteocalcin (5,8 kDa)
- Beta2-Mikroglobulin (12 kDa)
- Myoglobin (17,2 kDa)
- Free Light Chain kappa (25 kDa)
- Free Light Chain lambda (50 kDa)
- Albumin (66 kDa)
- Leukozytenkonzentration (x1000/ μ l)
- Ionisiertes Kalzium (mmol/l)

3.5 Labordiagnostik

Die Blutprobenauswertung erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf und im Labor Dr. Limbach in Heidelberg. Zur Probenentnahme wurden BD Vacutainer® (Dickinson and Company, New Jersey, UK) verwendet (siehe Tabelle 3). Die gewonnenen Blutproben wurden unmittelbar nach der Probengewinnung an das Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf geschickt. Dort wurden die Proben aufbereitet und innerhalb von 30 Minuten analysiert. Die Probenröhrchen zur Bestimmung des Osteocalcin wurden zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und bei ca. - 20° C eingefroren, bevor die Proben an das Labor Dr. Limbach in Heidelberg versandt wurden.

	Osteocalcin	B2MG, Myoglobin, FLC kappa/lambda	Albumin, Kreatinin, Harnstoff
Serum	Serum-Röhrchen (5 ml) - Trenngel und Gerinnungsaktivator [B-D 36 65 66]	Serum-Röhrchen (5 ml) - Trenngel und Gerinnungsaktivator [B-D 36 65 66]	Li-Heparin-Plasma-Röhrchen (4,5 ml) - Li-Heparin 17 IU/ml [B-D 36 65 67]
Dialysat	Serum-Röhrchen (5 ml) - Trenngel und Gerinnungsaktivator [B-D 36 65 66]	Serum-Röhrchen (5 ml) - Trenngel und Gerinnungsaktivator [B-D 36 65 66]	Dialysat-Röhrchen (6 ml) -Trenngel und Gerinnungsaktivator [B-D 36 78 19]

Tabelle 3: **Bezeichnung, Größe und Inhalt der Blut- und Dialysat-Probeentnahmeröhrchen** Li-Heparin = Lithium-Heparin. In den eckigen Klammern ist die Herstellernummer angegeben.

Es eignen sich photometrische und nephelometrische Messverfahren für qualitative und quantitative Analysen von Blutbestandteilen. Grundlage dieser Verfahren ist das spezifische Absorptionsverhalten eines transmittierten Lichtstrahls einzelner Substanzen. Des Weiteren wurden ein enzymatischer Farbtest und ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay verwendet (siehe Tabelle 4).

Parameter	Substanz	Messmethode	Gerätename & Hersteller
Harnstoff	Serum und Dialysat	Photometrisch	Cobas® 8000 Roche Deutschland
Kreatinin	Serum und Dialysat	Enzymatisch	Cobas® 8000 Roche Deutschland
Osteocalcin	Serum und Dialysat	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ELCIA)	E170 Modular Roche Deutschland
B2MG	Serum und Dialysat	Nephelometrisch	BN II Siemens Deutschland
Myoglobin	Serum und Dialysat	Nephelometrisch	BN II Siemens Deutschland
FLC kappa	Serum und Dialysat	Nephelometrisch	BN ProSpec® System Siemens Deutschland
FLC lambda	Serum und Dialysat	Nephelometrisch	BN ProSpec® System Siemens Deutschland
Albumin	Dialysat	Nephelometrisch	BN II Siemens Deutschland
	Serum	Photometrisch	Cobas® 8000 Roche Deutschland

Tabelle 4: Überblick über die Messmethoden bzw. die Labordiagnostik der einzelnen Moleküle

3.6 Berechnung der Filterleistung

Zur Beurteilung der Filterleistung wurden der Siebkoeffizient des Filters und die Plasmaclearance der einzelnen Moleküle wie folgt berechnet.

3.6.1 Berechnung des Siebkoeffizienten

Der Siebkoeffizient wurde mit der Formel $SC = C_D / C_{pre}$ berechnet.

(SC = Siebkoeffizient; C_D = Stoffkonzentration im Dialysat; C_{pre} = Stoffkonzentration im arteriellen Blut)

3.6.2 Berechnung der Clearance

Die Clearance wurde mit der Formel $K_p [ml/min] = (C_D \times Q_D) / C_{pre} \times (1-Hkt)$ berechnet.

(K_p = Plasmaclearance; C_D = Stoffkonzentration im Dialysat; Q_D = Dialysatfluß; C_{pre} = Stoffkonzentration im arteriellen Blut; Hkt = Hämatokritwert)

3.7 Versuchsdurchführung

Die Erfassung der studienrelevanten Parameter begann sobald eine gültige Einverständniserklärung vorlag und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllt waren. Vor Beginn der Dialysebehandlung wurden die demographischen Parameter sowie die Krankenhausaufnahmediagnose, die Aufnahmediagnose der Intensivstation und die Art der durchgeführten Operation erfasst. Anschließend wurde der 72-stündige Dialysezyklus mit dem beschriebenen System (siehe Kapitel 3.3) begonnen. Vorkommnisse bzw. technische Fehlfunktionen wurden während des gesamten Behandlungszeitraumes dokumentiert. Der SAPS II - und der Apache II - Score wurden zu Beginn (0h), nach 24 und 48 Stunden und am Ende (72h) der Behandlung erfasst. Blutdruck, Herzfrequenz und Katecholamindosen wurden zu Beginn der Behandlung (0h) und im weiteren Verlauf zu den Zeitpunkten 1h, 6h, 12h, 24h, 48h und 72h erfasst. Die unter Kapitel 3.4.3 beschriebenen Laborparameter wurden zu den gleichen Zeitpunkten bestimmt.

Die Blutproben zur Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin, Osteocalcin, B2MG, Myoglobin, FLC kappa & lambda und Albumin wurden an den jeweiligen Entnahmestellen des multiFiltrate Ci-Ca® Schlauchsystems entnommen. Der entsprechende Port befand sich auf der arteriellen Seite (Blutleitung, welche ausgehend vom Dialysekatheter des Patienten zum Dialysegerät bzw. Filter führt), auf der venösen Seite (der Port befindet sich unmittelbar hinter der Dialysemembran in dem Teil des Schlauchsystems, welches das Blut zum Patienten zurücktransportiert) und auf der Dialysat- bzw. Ultrafiltratseite (der Port befindet sich auf der Ultrafiltratseite hinter dem Dialysefilter). 20 Minuten vor jeder Blutentnahme wurde die Ultrafiltration vorübergehend beendet, der Dialysatfluß auf 2000 ml/h und der Blutfluß auf 100 ml/h eingestellt. Die Proben zur Bestimmung des systemisch-ionisierten Kalziums und des pH's sowie der Leukozytenkonzentration wurden über den arteriellen Katheter des Patienten entnommen.

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Prism 6 (GraphPad Software, Inc. CA, USA). Für alle Ergebnisse wurden Mittelwerte, Standardabweichung und die relative Reduktionsrate errechnet. Die statistische Signifikanz wurde durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für paarig verbundene Stichproben, welche nicht der Gauß'schen Normalverteilung entsprechen, ermittelt. Die entsprechenden Unterschiede wurden ab einem Niveau von $p < 0.05$ als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Die Patienten

Von Oktober 2013 bis Juni 2014 wurden 14 Patienten (vier Frauen, zehn Männer) bei Erfüllung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen (siehe Tabelle 5). Das Durchschnittsalter lag bei 68 Jahren. Der jüngste Patient war 40 und der älteste Patient war 86 Jahre alt. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei 29,76 kg/m².

Merkmal	MW (SD)
Alter (Jahre)	68 ± 15
- Maximum	86
- Minimum	40
Geschlecht	
- W	4
- M	10
Größe (cm)	172 ± 8,7
Gewicht (Kg)	88 ± 29
BMI (kg/m²)	29,76 ± 10,12

Tabelle 5: Deskriptive Beschreibung des Studienkollektives MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die intensivmedizinische Aufnahme fand aus folgenden Gründen statt (siehe Tabelle 6):

- 8 Patienten wurden postoperativ aufgenommen
- 3 Patienten wurden aufgrund einer Sepsis aufgenommen
- 2 Patienten wurden aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz aufgenommen
- 1 Patient wurde aufgrund eines Polytraumas behandelt

Die Indikation chirurgischer Maßnahmen ergibt sich wie folgt (siehe Tabelle 6):

- 8 Patienten wurden kardio-chirurgisch operiert
- 5 Patienten wurden allgemein- bzw. viszeral-chirurgisch operiert
- 1 Patient wurde unfallchirurgisch behandelt

#	Alter	Geschlecht	Größe	Gewicht	KH-Diagnose	ICU-Diagnose	Operation
1	75	M	185	125	HCC	Postoperativ	Lebersegment- resektion
2	79	M	162	65	Rez. Pleuraergüsse	Resp. Dekompensation	VATS
3	79	M	165	80	Polytrauma	Posttraumatisch	---
4	73	M	176	70	Kardiomyopathie	Resp. Dekompensation	HTX
5	53	W	175	132	Dekubitus 4°	Sepsis	Wund- debridement
6	80	M	172	92	3-G-KHK	Postoperativ	ACVB
7	81	W	165	50	1-G-KHK	Postoperativ	ACVB
8	43	W	160	125	3-G-KHK	Sepsis	Wund- debridement
9	86	M	178	60	3-G-KHK	Sepsis	---
10	76	M	189	90	Peritonitis	Postoperativ	Fistel- übernähung
11	75	M	176	75	Endocarditis	Postoperativ	AKE
12	56	M	168	63	Kardiomyopathie	Postoperativ	LVAD
13	40	W	175	65	Kardiomyopathie	Postoperativ	HTX
14	58	M	170	125	Peritonitis	Postoperativ	Ulcus-Exzision

Tabelle 6: **Demographische Daten, Diagnosen und Prozeduren der eingeschlossenen Patienten.** Zu den Felder welche mit „*“ beschriftet sind, konnten keine Daten erhoben werden. Das Alter ist in Jahren, die Größe in cm und das Gewicht in Kg angegeben. APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; VATS: Videoassistierte Thorakoskopie; HTX: Herztransplantation; KHK: Koronare Gefäßkrankheit; ACVB: Aorto-Coronarer-Venen-Bypass; AKE; Aortenklappenersatz; LVAD: Linksventrikuläres Unterstützungssystem; KH-D: Krankenhausaufnahmediagnose; ICU-D: Aufnahmediagnose der Intensivstation; OP: Art der Operation.

4.2 Das Nierenersatzverfahren

Bei 13 von 14 Patienten wurde die kontinuierliche, citratantikoagulierte, veno-venöse Hämodialyse unter Verwendung der EMiC®2-Membran für 72 Stunden durchgeführt. Ein Patient wurde lediglich für 12 Stunden mit dem beschriebenen Verfahren dialysiert, da der Patient anschließend in ein anderes Krankenhaus verlegt worden ist. Bei keinem der in der Studie eingeschlossenen Patienten kam es zu einer Hypocalcämie oder einer Störung des Säure-Basen-Haushaltes oder einer Citratstoffwechselstörung. Es wurden keine technischen Probleme mit dem Dialysesystem oder dem Hämofilter beobachtet.

4.3 Klinische Verlaufparameter

4.3.1 SAPS II - Score und APACHE II - Score

Zur Bewertung der Erkrankungsschwere aller 14 Patienten wurden im Rahmen der routinemäßigen intensivmedizinischen Behandlung der SAPS II - und der APACHE - Score erfasst (siehe Abbildung 5).

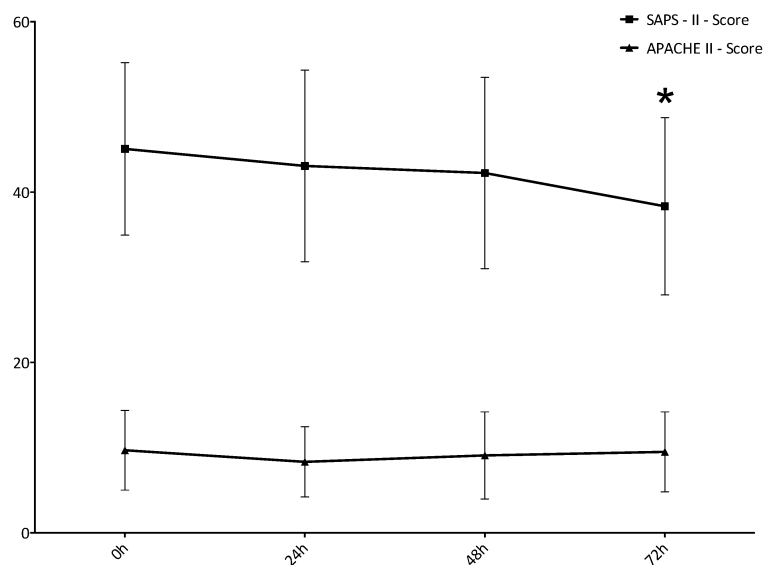


Abb. 5: Verläufe des SAPS II - und APACHE II - Score während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMiC®2 Filter. Unter der Behandlung zeigt sich ein statistisch signifikanter Abfall des SAPS II - Score zum Behandlungsende. Der APACHE-II Score ändert sich hingegen nicht. h: Zeitpunkt der Messung in Stunden. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

Der durchschnittliche SAPS II - Score aller Patienten lag zu Beginn bei 45 ± 10 , nach 24 Stunden bei 43 ± 11 , nach 48 Stunden bei 42 ± 11 und am Ende der Behandlung bei 38 ± 10 Punkten. Der durchschnittliche APACHE II - Score lag zu Beginn der Behandlung bei $10 \pm 4,7$, nach 24 Stunden bei 8 ± 4 , nach 48 Stunden bei 9 ± 5 und am Ende der Behandlung bei 10 ± 5 Punkten. Die Reduktion des SAPS II - Scores ist statistisch signifikant ($p = 0,01$). Der am Anfang und am Ende der Behandlung gemessene APACHE II - Score unterscheidet sich hingegen nicht ($p = 0,84$).

4.3.2 Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck

Zur Beurteilung der Hämodynamik im Verlauf der Dialysebehandlung wurden die Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck der Patienten erfasst. Der Verlauf dieser Parameter ist der Abbildung 6 zu entnehmen.

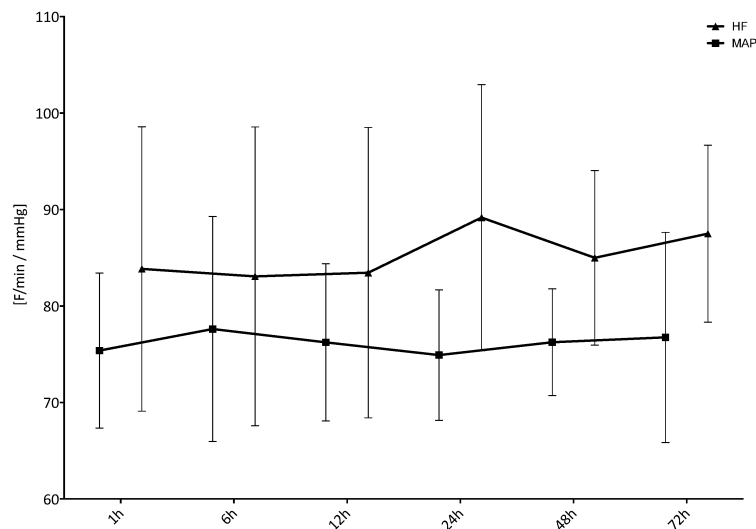


Abb. 6: Verläufe der Herzfrequenz (HF) und des Mitteldruckes (MAP) während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Nach 72 Behandlungsstunden zeigen sich keine statistisch signifikanten Änderungen der Herzfrequenz ($p = 0,49$) und des Mitteldruckes ($p = 0,78$). Zur vereinfachten Darstellung sind die Graphen versetzt dargestellt. (xx)h: Zeitpunkt der Messung in Stunden; F/min: Herzfrequenz/Minute; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

Nach der ersten Behandlungsstunde wiesen die Patienten eine durchschnittliche Herzfrequenz von 84 ± 15 Schlägen pro Minute und einen arteriellen Mitteldruck von 75 ± 8 mmHg auf. Nach 24 Stunden änderte sich die Herzfrequenz auf 89 ± 14 Schläge pro Minute und auf einen arteriellen Mitteldruck von 75 ± 7 mmHg. Die zuletzt gemessenen Werte (HF: 88 ± 9 , MAP: 77 ± 11 mmHg) unterscheiden sich nicht von den Werten zu Beginn der Behandlung (p für Herzfrequenz = 0,49 bzw. p für mittleren arteriellen Druck = 0,78).

Um eine Beeinflussung der hämodynamischen Parameter durch die Gabe von Katecholaminen zu erfassen, wurden zusätzlich die Katecholamindosen (Noradrenalin und Adrenalin) erfasst (siehe Abbildung 7). Im Verlauf der Dialysebehandlung kam es zu einer deutlichen Reduktion der Katecholamindosis (p = 0,028) von initial (0h) $0,0063 \pm 0,0075$ auf $0,0013 \pm 0,0027$ $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ pro Stunde am Ende der Behandlungszeit (72h).

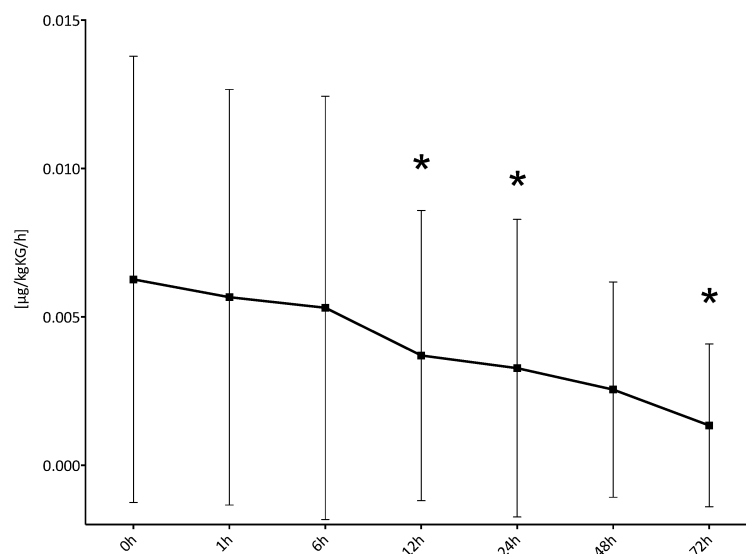


Abb. 7: **Darstellung des Katecholamindosierung** während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Bereits ab der 12. Behandlungsstunde zeigt sich ein statistisch signifikanter Abfall der Katecholamindosis (p = 0,0078). Nach 72 Stunden ist die Adrenalinindosis um fast die Hälfte reduziert und statistisch signifikant geringer als zu Beginn (p = 0,0028). (xx)h: Zeitpunkt der Messung in Stunden. μg : Mikrogramm; kgKG: Kilogramm Körpergewicht. Daten von 13 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.3.3 Leukozytenzahl

Analog zu den vorher beschriebenen Messungen wurde die Leukozytenkonzentration im Blut gemessen (siehe Abbildung 8). Die mittlere Leukozytenkonzentration lag zu Beginn der Behandlung bei $14,8 \pm 9,7 \times 1000/\mu\text{l}$. Nach 12 Stunden stieg der Wert auf $16,4 \pm 11,2 \times 1000/\mu\text{l}$ an. Zum Behandlungsende nach 72 Stunden nahm die Leukozytenzahl auf $12,4 \pm 5,7 \times 1000/\mu\text{l}$ ab. Der Ein- und Ausgangswert unterscheiden sich nicht voneinander ($p = 0,77$).

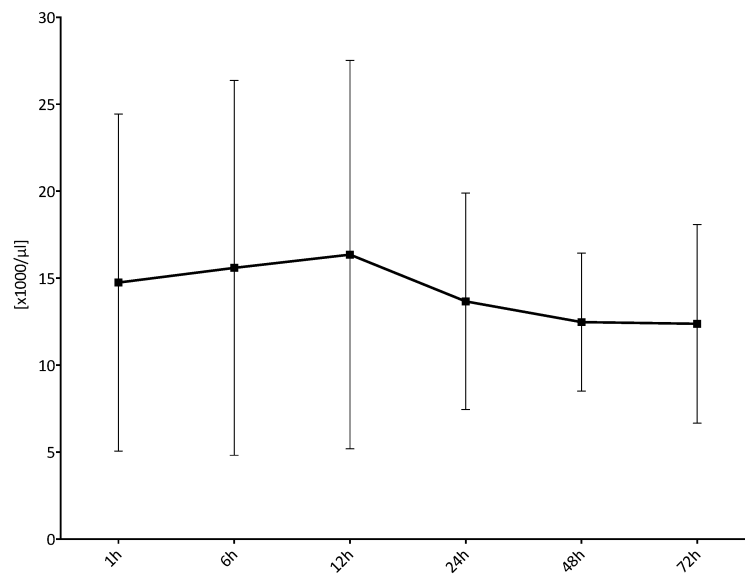


Abb. 8: **Darstellung der Leukozytenzahl** während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMiC®2 Filter. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Abfall der Leukozytenzahl ($p = 0,77$). (xx)h: Zeitpunkt der Messung in Stunden; μl : Mikroliter. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.4 Beschreibung der Filterleistung

4.4.1 Der Siebkoeffizient

Die Abbildung 9 zeigt die Verläufe der Siebkoeffizienten des Filters für sieben der acht gemessenen Moleküle. Der Verlauf des Siebkoeffizienten für Albumin wird im Folgenden gesondert dargestellt werden.

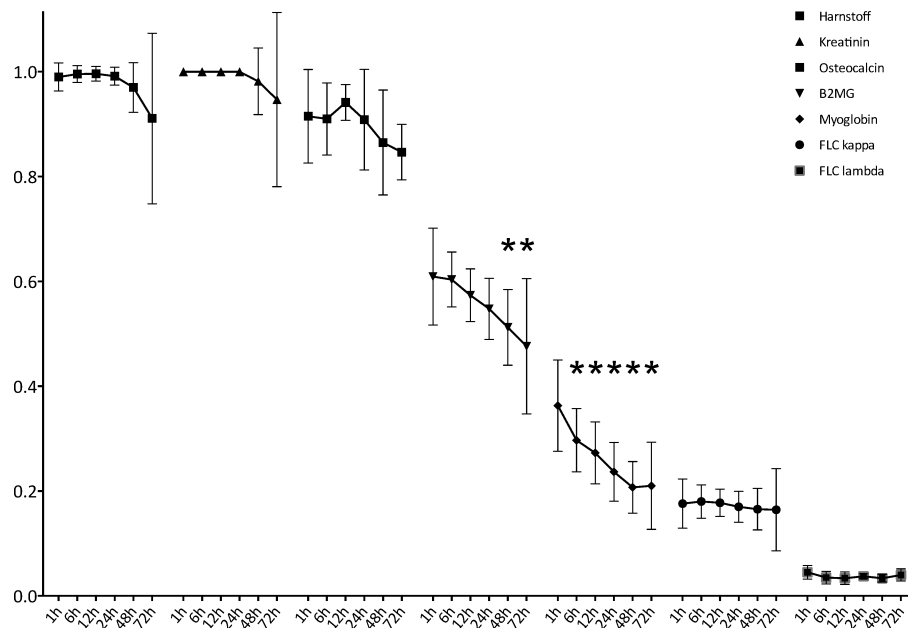


Abb. 9: Darstellung der Siebkoeffizienten des Filters für sieben der acht erfassten Moleküle während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Die Daten für Albumin werden separat dargestellt. Bei den niedermolekularen Stoffen Harnstoff, Kreatinin und Osteocalcin kam es am Ende der Behandlung zu tendenziellen aber statistisch nicht signifikanten Abnahme des Siebkoeffizienten (Harnstoff = 1h: $0,99 \pm 0,03$ vs. 72h: $0,91 \pm 0,16$, $p = 0,074$; Kreatinin = 1h: 1 ± 0 vs. 72h: $0,95 \pm 0,17$, $p = 0,5$; Osteocalcin = 1h: $0,92 \pm 0,09$ vs. 72h: $0,85 \pm 0,05$, $p = 0,125$). Der Siebkoeffizient von Beta2-Mikroglobulin nahm nach 48 Stunden um 16 % ($p = 0,013$) und nach 72 Stunden um 22 % ($p = 0,002$) ab (1h: $0,61 \pm 0,09$ vs. 48h: $0,51 \pm 0,07$ vs. 72h: $0,48 \pm 0,13$). Der Siebkoeffizient von Myoglobin nahm nach 6 Stunden um 18 % ($p = 0,002$), nach 12 Stunden um 25 % ($p = 0,002$), nach 24 Stunden um 35 % ($p = 0,002$), nach 48 Stunden um 43 % ($p = 0,008$) und nach 72 Stunden um 42 % ($p = 0,031$) ab (1h: $0,363 \pm 0,087$ vs. 6h: $0,297 \pm 0,06$ vs. 12h: $0,273 \pm 0,056$ vs. 24h: $0,237 \pm 0,056$ vs. 48h: $0,207 \pm 0,049$ vs. 72h: $0,21 \pm 0,083$). Die Siebkoeffizienten von FLC kappa und lambda veränderten sich innerhalb von 72 Stunden nicht (1h: $0,18 \pm 0,05$ vs. 72h: $0,16 \pm 0,08$, p für FLC kappa = $0,938$ bzw. 1h $0,05 \pm 0,01$ vs. 72h $0,04 \pm 0,01$, p für FLC lambda = $0,75$). (xx)h: Zeitpunkt der Messung in Stunden; B2MG: Beta2-Mikroglobulin; FLC: Freie Leichtketten. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

Die Abbildung 10 zeigt den Verlauf des Siebkoeffizienten für Albumin.

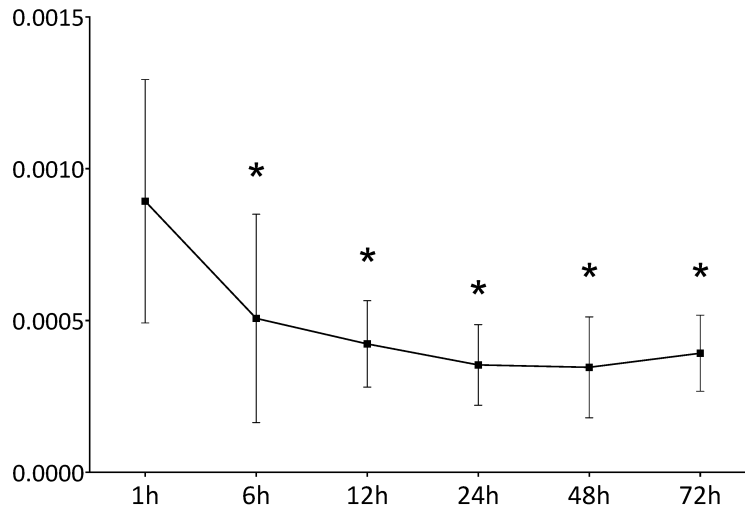


Abb. 10: **Darstellung des Siebkoeffizienten des Filters für Albumin** während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Der Siebkoeffizient für Albumin reduzierte sich innerhalb der ersten sechs Behandlungsstunden um 43 % ($p = 0,009$), nach 12 Stunden um 53 % ($p = 0,001$), nach 24 Stunden um 60 % ($p = 0,0005$), nach 48 Stunden um 61 % ($p = 0,023$) und nach 72 Stunden um 56 % ($p = 0,0005$) ab (1h: $0,0009 \pm 0,0004$ vs. 6h: $0,0005 \pm 0,0003$ vs. 12h: $0,0004 \pm 0,0001$ vs. 24h: $0,0004 \pm 0,0001$ vs. 48h: $0,0003 \pm 0,0002$ vs. 72: $0,0004 \pm 0,0001$). Somit ist der Filter für Albumin de facto nicht durchlässig.

4.4.1.4 Der molecular weight cut-off

Der technische molecular weight cut-off (MWCO) der Ultraflux® EMiC®2-Dialysemembran liegt bei 37 kDa. Die Performance des Filters sinkt mit zunehmender Molekülgröße und Behandlungsdauer. Bis zu einem Molekulargewicht von 25 kDa können Unterschiede hinsichtlich der Siebkoeffizienten dargestellt werden. Ab einer Molekülgröße von 25 kDa unterscheiden sich die Verläufe der Siebkoeffizienten nur geringfügig (siehe Abbildung 11).

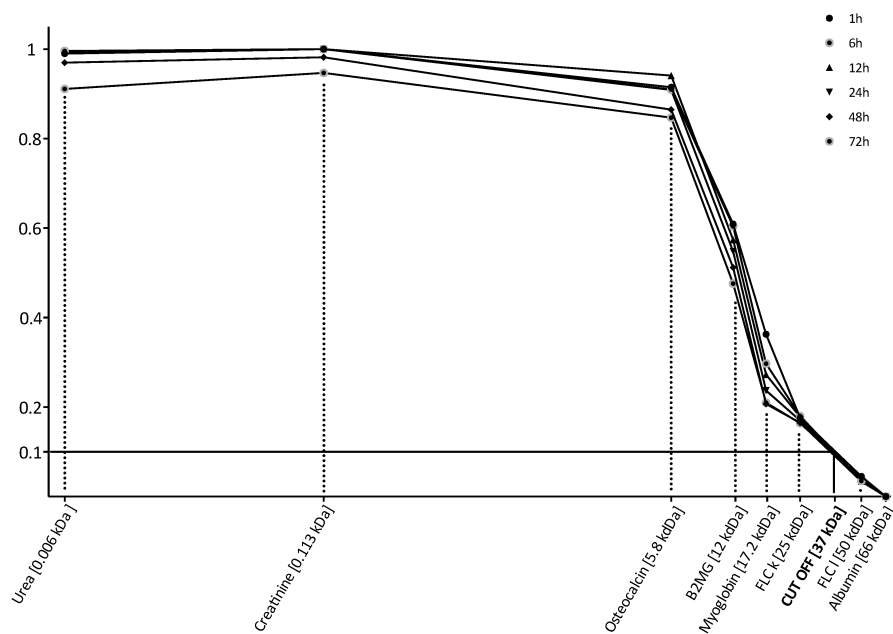


Abb. 11: Siebkoeffizienten des Filters für alle Molekülgrößen während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMiC®2 Filter. Die Substanzen wurden entsprechend ihrer molekularen Größe in logarithmischem Maßstab (\log_{10}) auf der X-Achse aufgetragen. Jeder einzelne Graph zeigt die Siebkoeffizienten aller acht gemessenen Moleküle zu einem bestimmten Meßzeitpunkt. Je größer das Molekül ist, desto geringer wird der entsprechende Siebkoeffizient. Je länger der Filter verwendet wird, desto geringer ist der Siebkoeffizient des entsprechenden Moleküls. Ab einer Molekülgröße von 37 kDa liegt der Siebkoeffizient $\leq 0,1$. Dies ist somit der MCWO des verwendeten Dialysefilters. kDA: Kilodalton; Urea: Harnstoff; Creatinine: Kreatinin; B2MG: Beta2-Mikroglobulin; FLC k: Freie Leichtkette kappa; FLC l: Freie Leichtkette lambda.; h: Stunde. Mittelwerte von 14 Patienten.

4.4.2 Clearanceleistung

Die Abbildung 12 zeigt die Verläufe der Plasmaclearance des Filters für sieben der acht gemessenen Moleküle.

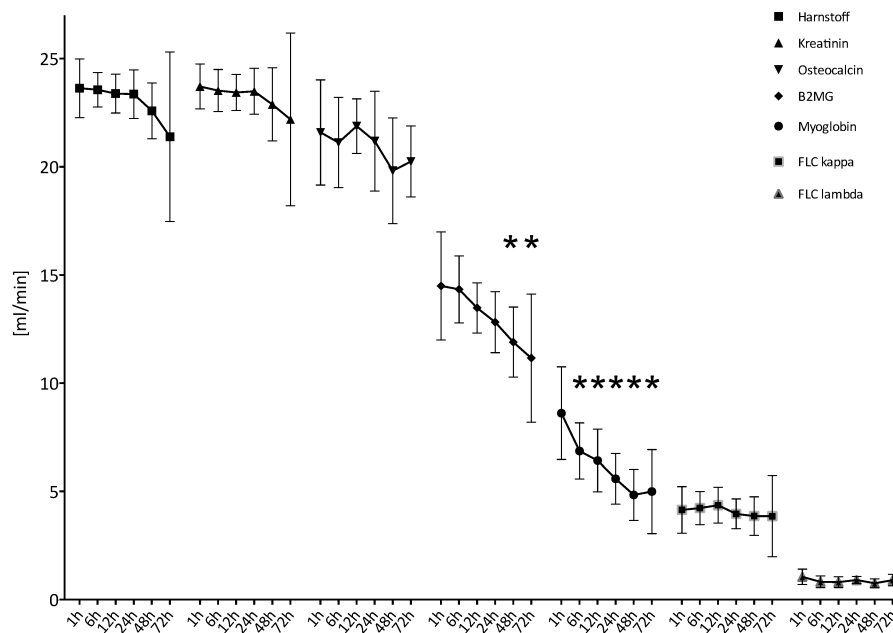


Abb. 12: **Darstellung der Plasmaclearance des Filters für alle gemessenen Moleküle** während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Bei den niedermolekularen Stoffen Harnstoff, Kreatinin und Osteocalcin kam es am Ende der Behandlung zu tendenziellen aber statistisch nicht signifikanten Abnahme der Plasmaclearance (Harnstoff = 1h: 23,63 ± 1,35 ml/min vs. 72h: 21,39 ± 3,91 ml/min, $p = 0,06$; Kreatinin = 1h: 23,72 ± 1,04 ml/min vs. 72h: 22,19 ± 3,99 ml/min, $p = 0,42$; Osteocalcin = 1h: 21,59 ± 2,43 ml/min vs. 72h: 20,24 ± 1,64 ml/min, $p = 0,06$). Die Plasmaclearance von Beta2-Mikroglobulin nahm nach 48 Stunden um 18 % ($p = 0,017$) und nach 72 Stunden um 23 % ($p = 0,006$) ab (1h: 14,49 ± 2,5 vs. 48h: 11,9 ± 1,62 vs. 72h: 11,16 ± 3). Die Plasmaclearance von Myoglobin nahm nach 6 Stunden um 20 % ($p = 0,002$), nach 12 Stunden um 25 % ($p = 0,002$), nach 24 Stunden um 35 % ($p = 0,002$), nach 48 Stunden um 44 % ($p = 0,0078$) und nach 72 Stunden um 42 % ($p = 0,031$) ab (1h: 8,62 ± 2,14 vs. 6h: 6,87 ± 1,3 vs. 12h: 6,43 ± 1,45 vs. 24h: 5,58 ± 1,17 vs. 48h: 4,84 ± 1,18 vs. 72h: 4,99 ± 1,94). Die Plasmaclearance von FLC kappa und lambda erfuhr innerhalb von 72 Stunden keine statistisch signifikante Reduktion (1h: 4,14 ± 1,08 ml/min vs. 72h: 3,85 ± 1,87 ml/min, p für FLC kappa = 0,81 bzw. 1h 1,05 ± 0,35 ml/min vs. 72h 0,9 ± 0,27 ml/min, p für FLC lambda = 0,63). ml: Milliliter; min: Minute; h: Stunde.;B2MG: Beta2-Mikroglobulin FLC: Freie Leichtketten. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

Die Plasmaclearance von Albumin blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum äußerst gering (siehe Abbildung 13).

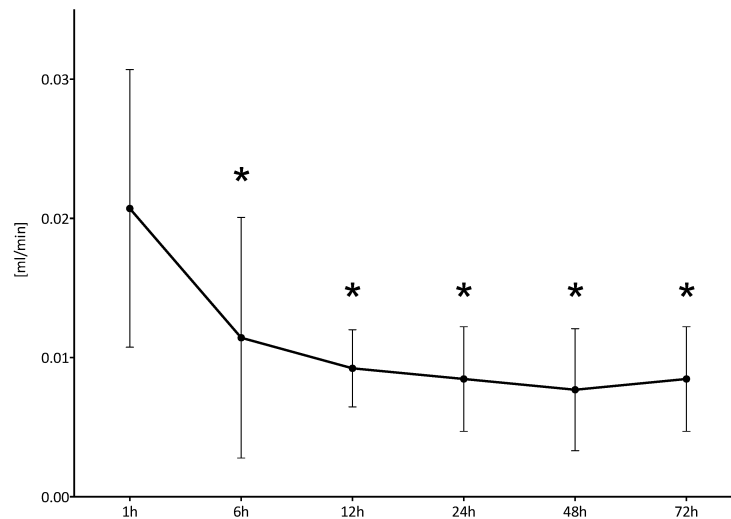


Abb. 13: **Darstellung der Plasmaclearance von Albumin** während der 72-stündigen CVVHD-Behandlung mit dem EMIC®2 Filter. Die Plasmaclearance für Albumin reduzierte sich bereits innerhalb der ersten sechs Behandlungsstunden um 45 % ($p = 0,027$), nach 12 Stunden um 55 % ($p = 0,004$), nach 24 Stunden um 59 % ($p = 0,008$), nach 48 Stunden um 63 % ($p = 0,004$) und nach 72 Stunden um 59 % ($p = 0,008$) ab (1h: $0,021 \pm 0,01$ vs. 6h: $0,011 \pm 0,008$ vs. 12h: $0,009 \pm 0,003$ vs. 24h: $0,008 \pm 0,004$ vs. 48h: $0,008 \pm 0,004$ vs. 72: $0,008 \pm 0,004$). ml: Milliliter; min: Minute; h: Stunde. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.5.3 Verlauf der Serumkonzentrationen

Im Folgenden werden die Serumkonzentrationsverläufe der acht gemessenen Moleküle dargestellt.

4.5.3.1 Serumkonzentrationsverläufe von Harnstoff und Kreatinin

Die Serumkonzentration von Harnstoff (siehe Abbildung 14a) wurde im Verlauf von 72 Stunden (0h: 64 ± 40 mg/dl vs. 72h: 41 ± 14 mg/dl) um 36 % deutlich reduziert ($p = 0,033$). Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Serumkonzentration von Kreatinin (siehe Abbildung 14b): Ausgehend von einer mittleren Konzentration von $1,45 \pm 0,72$ mg/dl zu Beginn der Behandlung wurde der Spiegel stetig über 72 Stunden auf einen Wert von $0,85 \pm 0,26$ mg/dl erniedrigt. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion von 42 % ($p = 0,001$).

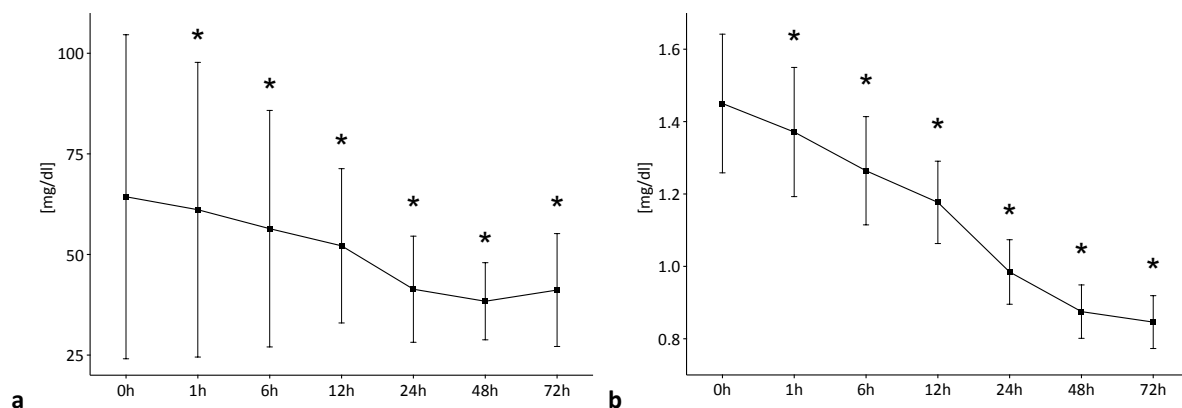


Abb. 14: Darstellung der Serumkonzentrationsverläufe von Harnstoff (a) und Kreatinin (b) während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Deutliche und konstante Reduktion der Serumkonzentration von Harnstoff zu den Zeitpunkten 1h (- 5 %; $p = 0,006$), 6h (- 12 %; $p = 0,007$), 12h (- 19 %; $p = 0,0007$), 24h (- 36 %; $p = 0,002$), 48h (- 40 %; $p = 0,011$) und 72h (- 36 %; $p = 0,033$) sowie Kreatinin zu den Zeitpunkten 1h (- 5 %; $p = 0,016$), 6h (- 13 %; $p = 0,004$), 12h (- 19 %; $p = 0,004$), 24h (- 32 %; $p = 0,002$), 48h (- 40 %; $p = 0,004$) und 72h: (- 42 %; $p = 0,001$). mg: Milligramm; dl: Deziliter; h: Stunde. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.5.3.2 Serumkonzentrationsverläufe von Osteocalcin

Die Serumkonzentration von Osteocalcin (siehe Abbildung 15) wurde im Verlauf von 72 Stunden nicht reduziert.

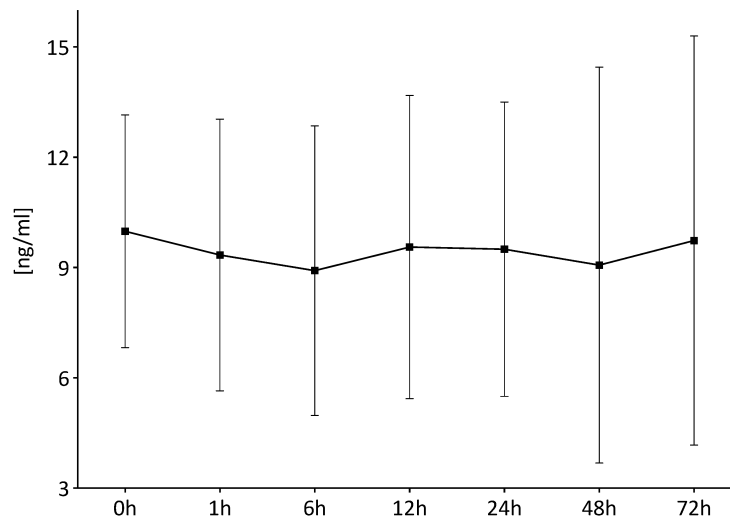


Abb. 15: **Darstellung des Serumkonzentrationsverlaufes von Osteocalcin** während der 72-stündigen CVVHD-Behandlung mit dem EMIC®2 Filter. Die Serumkonzentration von Osteocalcin nahm lediglich um 2,5 % ab (0h: $9,99 \pm 3,17$ ng/ml vs. 72h: $9,73 \pm 5,56$ ng/ml) und zeigt nach 72 Stunden keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,843$). ng: Nanogramm; ml: Milliliter; h: Stunde. Daten von 7 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.5.3.3 Serumkonzentrationsverläufe von B2MG und Myoglobin

Bei der Serumkonzentration von Beta-2-Mikroglobulin (siehe Abbildung 16a) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0002$) zwischen der anfänglichen (0h: $11,17 \pm 2,63$ mg/l) und letztmalig (72h: $6,78 \pm 2,15$ mg/l) gemessenen Serumkonzentration. Es fand eine Reduktion um durchschnittlich 39 % statt. Der Spiegel von Myoglobin (siehe Abbildung 16b) wurde bis zur 72. Stunde ebenfalls deutlich (- 81 %) von 967 ± 1605 μ g/l auf 186 ± 111 μ g/l gesenkt ($p = 0,031$).

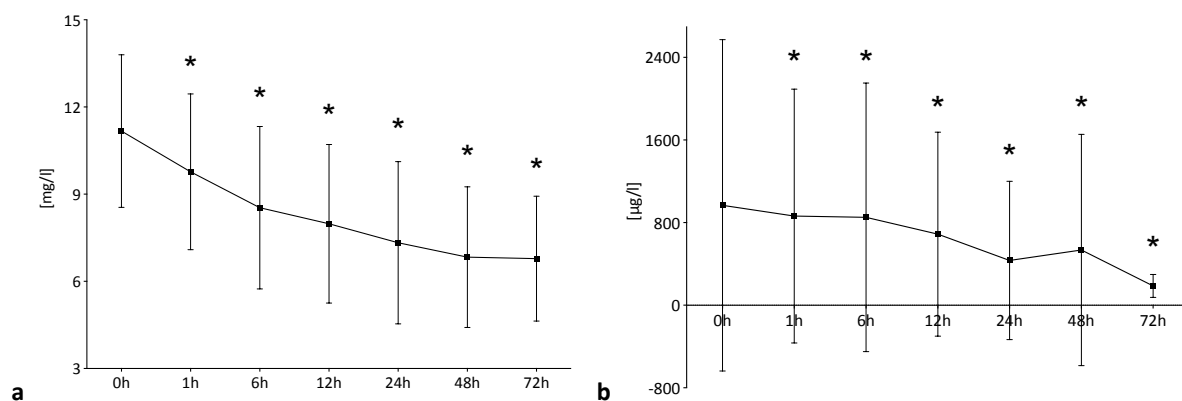


Abb. 16 Darstellung der Serumkonzentrationsverläufe von Beta2-Mikroglobulin (a) und Myoglobin (b) während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux® EMIC®2 Filter. Die Serumkonzentrationen von Beta2-Mikroglobulin zeigte eine beinahe lineare Abnahme zu den Zeitpunkten 1h (- 13 %; $p = 0,0005$), 6h (- 24 %; $p = 0,0001$), 12h (- 29 %; $p = 0,0001$), 24h (- 34 %; $p = 0,0002$), 48h (- 39 %; $p = 0,0002$) und 72h (- 39 %; $p = 0,0002$). Ebenso wurde die Serumkonzentration von Myoglobin zu den Zeitpunkten 1h (- 11 %; $p = 0,0005$), 6h (- 12 %; $p = 0,021$), 12h (- 29 %; $p = 0,016$), 24 h (- 55 %; $p = 0,001$), 48h (- 45 %; $p = 0,004$) und 72h (- 81 %; $p = 0,031$) signifikant reduziert. mg: ;Milligramm; l: Liter; μ g: Mikrogramm; h: Stunde. Daten von 14 (Beta2-Mikroglobulin) bzw. 13 (Myoglobin) Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.5.3.4 Serumkonzentrationsverläufe von FLC kappa und lambda

Eine deutliche Reduktion des Serumspiegels nach 72 Stunden zeigt sich nur bei einer der beiden freien Leichtketten (p für FLC kappa = 0,016 vs. p für FLC lambda = p = 0,375). Der Spiegel von FLC kappa (siehe Abbildung 17a) wurde um 23 % von 148 ± 146 mg/l auf 114 ± 114 mg/l gesenkt. Der Spiegel von FLC lambda (siehe Abbildung 17b) zeigt eine tendenzielle Abnahme während der Behandlungszeit (0h 81 ± 57 mg/l vs. 72h 66 ± 60 mg/l).

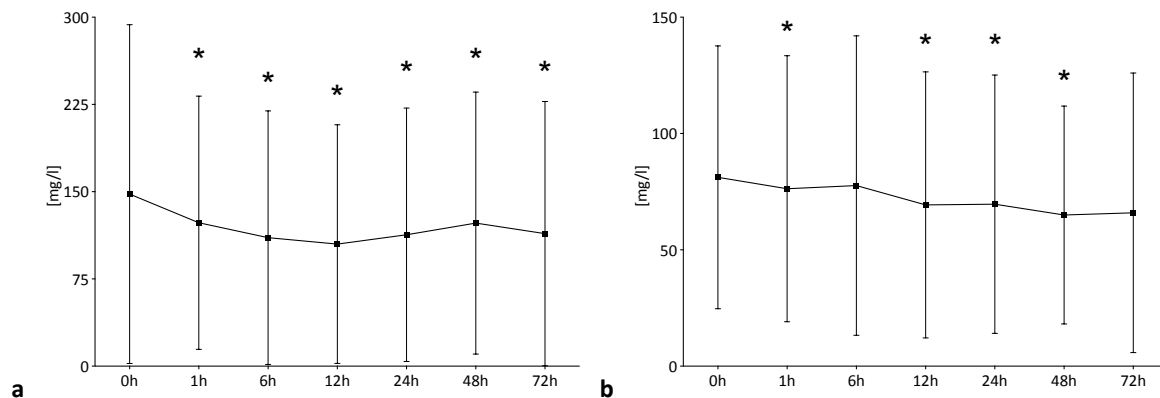


Abb. 17: **Darstellung der Serumkonzentrationsverläufe von FLC kappa (a) und lambda (b)** während der 72-stündigen Ci-Ca[®] CVVHD-Behandlung mit dem Ultraflux[®] EMIC[®]2 Filter. Die Serumkonzentration von FLC kappa zeigt signifikante Reduktionen zu den Zeitpunkten 1h (- 17 %; p = 0,0002), 6h (- 25 %; p = 0,0002), 12h (- 29 %; p = 0,0002), 24h (- 24 %; p = 0,0005), 48h (- 17 %; p = 0,007) und 72h (- 23 %; p = 0,016). Die Serumkonzentration von FLC lambda wurde lediglich zu den Zeitpunkten 1h (- 6 %; p = 0,04), 6h (- 4 %; p = 0,461), 12h (- 15 %; p = 0,008), 24h (- 14 %; p = 0,008) und 48h (- 20 %; p = 0,0234) signifikant reduziert. Nach insgesamt 72 Stunden zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Abnahme (- 19 %; p = 0,375). mg: Milligramm; l: Liter; h: Stunde. Daten von 13 (FLC kappa) bzw. 9 (FLC lambda) Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

4.5.3.5 Serumkonzentrationsverlauf von Albumin

Die Serumkonzentration des hochmolekularen Stoffes Albumin (siehe Abbildung 18) weist nach 72 Stunden keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p > 0,99$). Hier wurde der zu Beginn der Behandlung gemessene Wert lediglich um 0,19 % reduziert (0h: $2,64 \pm 0,51$ g/dl vs. 72h: $2,63 \pm 0,25$ g/dl).

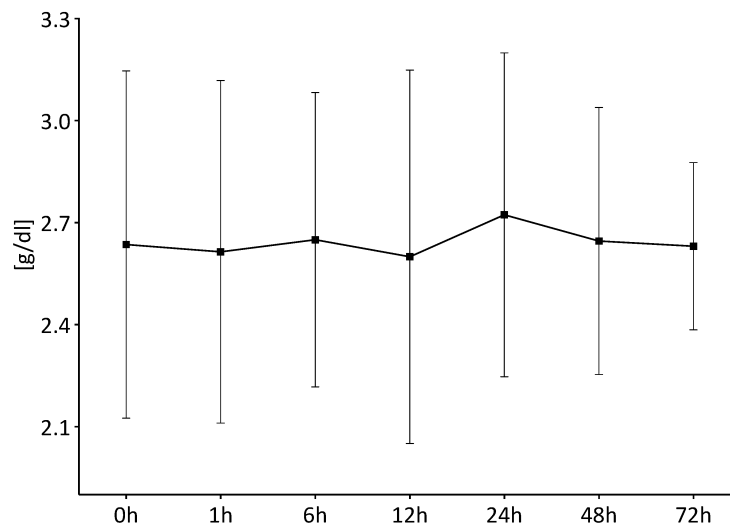


Abb. 18: **Darstellung des Serumkonzentrationsverlauf von Albumin** während der 72-stündigen Ci-Ca® CVVHD-Behandlung mit dem EMIC®2 Filter. Die Serumkonzentration von Albumin erfuhr mit 0,19 % (0h: $2,64 \pm 0,51$ g/dl vs. 72h: $2,63 \pm 0,25$ g/dl) keine statistisch signifikante Veränderung ($p > 0,99$). mg: Milligramm; l: Liter; h: Stunde; g: Gramm; dl: Deziliter. Daten von 14 Patienten, Mittelwert und Standardabweichung.

5 Diskussion

Das wichtigste Ergebnis der hier vorgestellten Studie ist, dass mit einer kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialyse unter Verwendung des EMiC®2-Dialysefilters eine sichere Behandlung mit einer hohen Clearance von nieder- und mittelmolekularen Stoffen im Rahmen der maximal erlaubten Behandlungsdauer von 72 Stunden möglich ist. Ein relevanter Albuminverlust kann sicher vermieden werden.

Die Beurteilung der Effizienz eines Nierenersatzverfahrens erfolgte lange Zeit über die Reduktion der Serumkonzentration bzw. die Clearance niedrigmolekularer Substanzen. Seit einigen Jahren werden jedoch ebenso Mittelmoleküle bzw. deren Clearance als Effizienzparameter untersucht, da auch die Konzentration von Mittelmolekülen im Blut bei Niereninsuffizienz ansteigt und erhöhte Konzentrationen im Langzeitverlauf mit einer schlechten Prognose einhergehen^{72,65,68,69}. Ein entscheidender Faktor der Effizienz einer Dialysebehandlung bezogen auf die Clearance von Mittelmolekülen ist der Aufbau des Dialysefilters⁷⁰. Die Performanceeigenschaften des Filters werden durch das Material per se, die Anordnung der Kapillaren, die Membranoberfläche und vor allem durch die Porengröße der Filtermembran beeinflusst^{54,55,71}.

Neben den Filtern spielt auch die Art der Blutreinigung eine Rolle bezüglich der Elimination höhermolekularer Substanzen. Mit diffusiven, d.h. also Dialyseverfahren gelingt die Entfernung von Mittelmolekülen nur in geringem Umfang⁷², da die zu eliminierenden Stoffe entlang eines Konzentrationsgradienten über eine semipermeable Membran von der Blut- auf die Dialysatseite diffundieren und die Clearance direkt von dem molekularen Gewicht abhängig ist⁷³. Eine Erhöhung des Blutflusses und eine Vergrößerung der Membranoberfläche können diese niedrige Clearance nur geringfügig verbessern. Mit konvektiven Verfahren gelingt die Entfernung von Mittelmolekülen hingegen besser^{74,75} und zwar auch, wenn konventionelle Filter verwendet werden^{76,77}. Allerdings bleibt die Gesamtclearance höhermolekularer Substanzen mit konventionellen Filtern auch im konvektiven Blutreinigungsmodus gering und sie ist darüber hinaus im Zeitverlauf rasch abfallend. Trotzdem werden bei kritisch-kranken Patienten häufig konvektive Methoden

angewendet, da bei diesen Patienten von einer hohen Mittelmolekülast ausgegangen wird und eine Reduktion solcher Mittelmoleküle, zu denen z. B. auch proinflammatorische Zytokine gehören, angestrebt wird⁷⁸.

In Kenntnis dieser Problematik wurde versucht, durch eine Vergrößerung der Poren des Dialysefilters eine gesteigerte Mittelmolekülclearance zu erreichen. Die Porengröße eines konventionellen high-flux Dialysefilters liegt zwischen 0,003 und 0,006 μm . Bei high cut-off Membranen ist die Porengröße mit 0,01 μm um bis zu dreifach größer⁷⁹. Solche speziellen Hämofilter weisen dann *cut-off* Werte zwischen 40 und 65 kDa auf. Besonders die 65 kDa Filter liegen mit diesem Wert nahe an der Porengröße der glomerulären Membran der menschlichen Niere^{80,81}. Sie werden häufig in Kombination mit konvektiven Verfahren eingesetzt und erlauben so, ein breites Spektrum nieder- und mittelmolekularer Substanzen aus dem Blut zu entfernen. Dabei sind die Performanceeigenschaften denen konventioneller Filter weit überlegen^{79,82,83}. Bedauerlicherweise und unvermeidbar kommt es jedoch zu einem Verlust wichtiger Proteine, wie z. B. Albumin mit einem Molekulargewicht von ca. 66 kDa⁸³⁻⁸⁵. Ein vermehrter Verlust von Serumalbumin ist besonders bei kritisch-kranken Patienten von erheblicher klinischer Bedeutung und ist daher ein limitierender Faktor für diese Therapiemöglichkeit.

Eine mögliche Alternative könnte die Verwendung solcher Filter in einem diffusiven Blutreinigungsverfahren, also der Hämodialyse, sein. Es konnte in einer Pilotstudie gezeigt werden, dass ein Hämodialyseverfahren im Vergleich zu einem Hämofiltrationsverfahren zu einem geringeren Albuminverlust bei Verwendung eines HCO-Filters führt⁸⁶. Wenn also eine effektive Mittelmolekülclearance mit einem diffusiven Verfahren tatsächlich stabil erreichbar wäre, dann wäre ein solches Verfahren bei geringerem Albuminverlust einem konvektiven Verfahren mit hohem Albuminverlust überlegen und vorzuziehen⁶⁶. Mit Blick auf die kontinuierlichen Verfahren ist hier bemerkenswert, dass bezüglich der Filterstandzeit die CVVHD der CVVH im direkten Vergleich deutlich überlegen ist⁷². Dies gilt insbesondere bei Verwendung der regionalen Citratantikoagulation im Vergleich zur herkömmlichen systemischen Heparin-Antikoagulation⁸⁷.

Die Anwendung von super high-flux Filtern im Rahmen von Hämodialyseverfahren könnte

somit eine Alternative zur Realisierung einer hohen Mittelmolekülclearance bei nahezu unbeeinflussten Serumalbuminspiegeln darstellen. Erste Untersuchungen zu dieser Frage wurden 2008 zunächst bei chronischen Hämodialysepatienten und unter Verwendung klassischer intermittierender Dialyseverfahren durchgeführt. Pellicano et al. beschrieben damals in einer randomisierten, doppelblinden cross-over Studie an 30 hämodynamisch stabilen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Ergebnisse der Anwendung eines super high-flux Filters gegenüber einem konventionellen high-flux Filter bei einer intermittierenden sechswöchigen Hämodialyse⁸⁸. Die Serumkonzentration von Beta2-Mikroglobulin war am Ende des Behandlungszyklus mit dem super high-flux Filter im Vergleich zum konventionellen Filter statistisch signifikant niedriger. Die Serumalbuminkonzentrationen waren bei Verwendung des super high-flux Filters nur geringfügig niedriger (0,1 g/dl). Schmidt et al. zeigten in einer prospektiven cross-over Studie aus dem Jahr 2012 im Rahmen einer zehnstündigen Hämodialysebehandlung bei kritisch kranken Patienten mit einer akuten dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörung ebenfalls eine deutlich verbesserte Mittelmolekülclearance im Vergleich zu einem konventionellen high-flux Filter⁶⁷. Die Clearance des super high-flux Filters von Beta2-Mikroglobulin war der des high-flux Filters deutlich überlegen (EMiC®2: 52 ± 2 ml/min vs. AV 1000S: 42 ± 2 ml/min, $p = 0.0002$). Ein signifikanter Unterschied der Dialysatalbuminkonzentrationen konnte nicht festgestellt werden, sodass offenbar kein relevanter Albuminverlust auftrat. Eine erste Studie zur Verwendung dieser neuen Filter bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren wurde bisher nur als Abstract publiziert. Im Jahr 2012 verglichen Rimmelé et al. in einer randomisierten Studie an 24 Patienten im septischen Schock mit akuter Nierenfunktionsstörung eine super high-flux Membran mit einem konventionellen Filter unter kontinuierlicher, veno-venöser Hämofiltration, allerdings nur über 48 Stunden und mit einem begrenzten Untersuchungsumfang⁸⁹. Die super high-flux Membran erzielte bei gleicher Clearance niedermolekularer Substanzen eine deutlich höhere Mittelmolekülclearance. Der Albuminverlust war gering.

Kritisch kranke Patienten werden häufig aufgrund der hämodynamischen Instabilität mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt. Zusätzlich wird bei chirurgischen Intensivpatienten häufig eine regionale Citratantikoagulation des extrakorporalen Dialysekreislaufes angewandt, um eine systemische Antikoagulation blutungsgefährdeter

Patienten zu vermeiden. Mit Citratantikoagulation werden äußerst lange Filterstandzeiten erreicht. Nach jüngsten Untersuchungen erreichen heute über 90 % aller Filter die maximale erlaubte Standzeit von 72 Stunden⁹⁰. Es ist deshalb wichtig zu wissen, ob die erhöhte Mittelmolekülclearance mit den neuen Filtern tatsächlich stabil über die erlaubte Betriebsdauer ist oder ob unter Umständen kürzere Filterwechsel erforderlich sind. Bislang sind keine Studienergebnisse veröffentlicht worden, welche die Langzeitstabilität der Mittelmolekülclearance und einen möglichen Serumalbuminverlust unter der Anwendung eines super high-flux Filters über eine 72 stündige kontinuierliche und citratantikoagulierte Hämodialyse beschreiben. In der vorliegenden Studie wurden daher zur Evaluation der Filterperformance die Siebkoeffizienten und die Mittelmolekülclearance, sowie Reduktionsraten von acht nieder- und mittelmolekularen Substanzen, sowie Serumalbumin im Rahmen einer 72-stündigen, kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialyse mit einer synthetischen (Fresenius Polysulfon®) super high-flux Dialysemembran (Ultraflux® EMIc®2 - FMC) gemessen.

5.1 Filterperformance

Im Bereich der niedermolekularen Clearance konnte eine exzellente und eine über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden stabile Performance des super high-flux Filters gezeigt werden. Die Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin nahmen während des gesamten Behandlungszeitraumes linear ab. Der Serumspiegel von Harnstoff wurde um 36 % und der Serumspiegel von Kreatinin wurde um insgesamt 42 % gesenkt. Die Siebkoeffizienten und die Plasmaclearance verblieben bis zum Ende der Behandlung auf einem hohen und für die Blutreinigung ausreichenden Niveau. Die Serumkonzentration von Osteocalcin als dem nächst größeren Molekül zeigte dem gegenüber keine signifikante Reduktion, obwohl es lediglich zu einer geringfügigen Abnahme der Filterleistung im Sinne der Plasmaclearance und des Siebkoeffizienten kam, welche nicht statistisch signifikant war. Das Ladungsmuster von Osteocalcin ist hierfür eine mögliche Ursache. Hoang et al. zeigten 2003 an porcinem Osteocalcin, dass dieses Molekül ein negatives Ladungsmuster aufweist⁹¹ (Strukturvariationen und posttranslationale Modifikationen sind unter Wirbeltieren sehr

gering⁹²). Durch die Struktur und Fältelung können bis zu fünf Kalziumionen an Osteocalcin binden^{93,94}. Einerseits besteht dadurch die Möglichkeit, dass das Molekül Osteocalcin aufgrund seiner elektrostatischen Ladung den Dialysefilter nicht passieren kann. Andererseits kann es durch den Citratzusatz und der damit einhergehenden Bindung von ionisiertem Kalzium zu ungleichen Messergebnissen gekommen sein, da unterschiedlich große Osteocalcin-Kalzium-Komplexe mit unterschiedlichen Ladungsmustern im (prä- und postfilter) Serum und Ultrafiltrat aufgetreten sein könnten bzw. durch die Elektrochemilumineszenz-Immunoassay nicht valide zu erfassen gewesen sein könnten. Dadurch ließe sich die ausgeprägte Standardabweichung von Osteocalcin erklären. Die genauen Ursachen der geringen Serumreduktionsraten von Osteocalcin sind in nachfolgenden Studien zu untersuchen.

Bezüglich der Filterperformance im Bereich der übrigen Mittelmoleküle konnten wir erstmals Daten für einen Behandlungszeitraum von bis zu 72 Stunden zeigen. Die Serumkonzentration von Beta2-Mikroglobulin, dem wichtigsten Mittelmolekül, wurde innerhalb der 72 stündigen Anwendung der super high-flux Membran beinahe linear um durchschnittlich 39 % gesenkt. Zum Ende des Behandlungszeitraumes nahmen Siebkoeffizient und Plasmaclearance um etwa 23 % ab, dennoch bleibt diese Clearance nach 72 Stunden damit immer noch auf einem hohen Niveau, sodass als erste wichtige Schlussfolgerung festgestellt werden kann, dass vorzeitige Filterwechsel aus diesem Grund nicht notwendig sind. Ein noch deutlicheres Ergebnis zeigt die Reduktion der Serumkonzentration von Myoglobin. Hier wurden die Serumspiegel um etwa 80 % reduziert. Zwar kam es auch hier wie bei Beta2-Mikroglobulin zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Plasmaclearance und des Siebkoeffizienten, jedoch bleibt die Filterleistung ausreichend, um bis zum Ende der 72 Stunden weiter die Plasmakonzentration zu reduzieren. Die Serumreduktionsraten der freien Leichtketten kappa und lambda, also Substanzen mit einem Molekulargewicht von 25 und 50 kDa, sind unterschiedlich. Zwar zeigte die Filterleistung beider Moleküle nach 72 stündlicher Behandlung lediglich eine tendenzielle Abnahme, jedoch wurde nur die Serumkonzentration der freien Leichtkette kappa signifikant reduziert (- 23 %). Die Serumkonzentration der Leichtkette lambda hingegen zeigte keine statistisch signifikante Abnahme.

Besonders wichtig ist, dass die Serumkonzentration von Albumin während der gesamten Behandlung nicht abnahm und Siebkoeffizient und Clearance innerhalb der ersten Stunden rapide sanken. Ein klinisch relevanter Albuminverlust tritt also bei diesem Verfahren nicht auf, sodass hier ein deutlicher Vorteil gegenüber konvektiven Verfahren vorliegt.

5.3 Klinische Verlaufparameter

Neben den eher technischen Fragen zu Siebkoeffizient und Clearance über den Filter ist natürlich die Frage nach den Auswirkungen der Behandlung auf klinische Parameter und letztlich das Outcome der Patienten entscheidend. Die Zielsetzung dieser Studie war die Beurteilung der Filtereffizienz und die Patientenzahl ist natürlich zu gering, um zuverlässige Aussagen über das Outcome zu treffen. Eine Beurteilung des klinischen Verlaufs kann aber anhand etablierter und validierter Scoring Systeme sowie der Hämodynamik erfolgen. Wir verwendeten hier den SAPS II - Score, der anhand von 17 Variablen das Sterblichkeitsrisiko kritisch kranker Patienten sowie auch eine Verlaufsbeurteilung des klinischen Zustandes ermöglicht^{95,96}. Ein weiterer etablierter Score ist der APACHE - II, der ebenfalls zu diesem Zweck verwendet wird und zusätzlich den chronischen Gesundheitszustand mit in die Bewertung einbezieht^{97,98}. Beide Scores werden deshalb häufig parallel verwendet. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des SAPS II - Scores der Patienten innerhalb von 72 Stunden. Der APACHE II - Score veränderte sich hingegen kaum, was durch die hohen Bewertungen der chronischen Vorerkrankungen in diesem Score erklärt wird, die durch die Dialysetherapie in diesem kurzen Beobachtungszeitraum natürlich nicht verändert werden. Um innerhalb des Behandlungszeitraumes die Hämodynamik bzw. eine hämodynamische Veränderungen bewerten zu können wurden der arterielle Mitteldruck, die Herzfrequenz und Katecholamindosen erfasst. Unter Verwendung des super high-flux Filters zeigte sich eine Stabilisierung der Hämodynamik: Bei unveränderter Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck konnte die Katecholamindosis im Rahmen der Behandlung stetig und insgesamt um 83 % deutlich reduziert werden.

Zusammengefasst hat sich die Verwendung der super high-flux Membran im Rahmen einer kontinuierlichen, citratantikoagulierten, veno-venösen Hämodialyse positiv auf das klinische Outcome der 14 kritisch kranken Patienten ausgewirkt, da sich sowohl der SAPS II - Score als auch der hämodynamische Zustand signifikant verbessert haben.

5.4 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz einer erhöhten Mittelmolekülclearance wird kontrovers diskutiert. Beta2-Mikroglobulin erwies sich als geeigneter Surrogatparameter für Mittelmoleküle und gleichzeitig als Indikator für eine erhöhte Mortalität^{60,99-101}. Die eigentliche Ursache einer erhöhten Mortalitätsrate aufgrund hoher B2MG-Konzentrationen im Blut kann jedoch nicht allein durch den Versuch einer effizienten Dialyseform abgewendet werden. Auch zugrundeliegende Pathologien erhöhter B2MG-Spiegel, wie chronische Entzündungszustände und Schwankungen des Säure-Basenhaushaltes^{102,103} sind für ein entsprechend schlechtes Outcome verantwortlich^{100,104}. Eine Cochrane-Metanalyse, welche 3820 Patienten mit einer dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörung aus randomisierten klinischen Studien auswertete, zeigte eine geringere kardiovaskuläre Mortalitätsrate bei dialysepflichtigen Patienten welche mit high-flux Filtern behandelt wurden¹⁰⁵. Die HEMO-Studie, welche chronische Dialysepatienten mit intermittierenden wöchentlichen Dialysebehandlungen untersuchte, konnte eine Verbesserung des Outcomes in Subgruppen zeigen¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ und belegte dort ebenfalls eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalitätsrate im Vergleich zu low-flux Membranen^{106,109,110}. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten B2MG-Spiegeln und infektbedingter Mortalität wurde ebenfalls im Rahmen dieser Studie gezeigt¹⁰⁴. Die MPO-Studie zeigte deutliche Vorteile der high-flux Membran für multimorbide Patienten mit Serumalbuminspiegeln $\leq 4\text{g/dl}$ und bei diabetischen Patienten^{99,111,112}. Beide Studien zeigen die Vorteile einer erhöhten Mittelmolekülclearance, besonders bei multimorbiden Patienten mit Eiweißmangelzuständen.

Im Rahmen des multiplen Myeloms, einer hämatologischen Systemerkrankung, kommt es zu einer Vermehrung von Plasmazellen und zu einer Anhäufung von

Immunglobulinfragmenten (Leichtketten), welche zu einer akuten Nierenfunktionsstörung führen können. Die freien Leichtketten wirken im proximalen Tubulus zytotoxisch. Bei fortschreitendem Verlauf kommt es zu einer Okklusion der Nierentubuli (Cast-Nephropathie)¹¹³ und letztendlich zu einer tubulo-interstitiellen Entzündungsreaktion und zu einem irreversiblen Verlust der Funktion des Nierenparenchyms¹¹⁴. Effiziente Nierenersatzverfahren, mit einer hohen Mittelmolekülclearance, können die Prognose deutlich verbessern^{115,116}.

Bei schweren Verbrennungen beeinflussen Mittelmoleküle ebenfalls maßgeblich die Morbidität und Mortalität. Die akute Nierenfunktionsstörung gilt als schwere und häufige Komplikation. Bis zu 40 % der Patienten benötigen ein Nierenersatzverfahren¹¹⁷. Im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion kommt es zu ausgeprägt hohen Serumkonzentrationen pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren (Mittelmoleküle). Seok et al. konnten zeigen, dass die immunologische Reaktion des Körpers auf eine ausgeprägte thermische Verletzung der einer Sepsis gleicht¹¹⁸. In der frühen Phase überwiegen zunächst proinflammatorische Zytokine. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Anstieg der anti-inflammatorischen Zytokine. Dysbalancen auf beiden Seiten führen zu einer erhöhten Mortalität, da es durch erhöhte Zytokinspiegel unter anderem zu einer akuten Nierenfunktionsstörung bzw. zu einem Multiorganversagen kommt¹¹⁹. Bereits konventionelle extrakorporale Nierenersatzverfahren können das Outcome von Verbrennungsopfern verbessern¹²⁰. Die Annahme, dass eine nicht-selektive Elimination von Zytokinen durch großporige Filter zu einem deutlichen Rückgang des Katecholaminbedarfs bzw. der systemischen Zytokinspiegel führt, wurde bereits mehrfach bewiesen^{79,81,85,121}. Zusätzlich kann es bei schweren Verbrennungen zu einer Rhabdomyolyse kommen, im Rahmen derer es zu einer massiven Freisetzung von Myoglobin kommt. Große Mengen führen durch die gesteigerte Synthese freier Sauerstoffradikale und durch Ausfällung mit dem Tamm-Horsfall-Protein zu einer ischämischen Nierenschädigung und zu einer Verlegung der Nierentubuli¹²². Hierdurch kommt es zu einer Nierenfunktionsstörung^{117,123,124}, welche das Mortalitätsrisiko sprunghaft ansteigen lässt¹²⁵. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass erhöhte Serummyoglobinspiegel im Rahmen der Rhabdomyolyse effizient durch high cut-off Filter reduziert werden können¹²⁶⁻¹²⁹. Des Weiteren kommt es bei schweren Verbrennungen zum sogenannten „capillary leak“,

welches zu hohen Albuminverlusten führt. Der Einsatz von Dialysefiltern mit einer erhöhten Mittelmolekülclearance bei gleichzeitig geringen Serumalbuminverlusten könnte also zu einem besseren Outcome von Verbrennungsoptionen führen.

6 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen dieser klinischen Studie untersuchte super high-flux Dialysemembran „Ultraflux® EMI-C®2“ ermöglichte bei Anwendung im kontinuierlichen Hämodialysemodus mit einer Citratantikoagulation über 72 Stunden eine hocheffektive und sichere Blutreinigung. Die Clearance im niedermolekularen Bereich blieb wie erwartet zuverlässig hoch und zeigte am Ende des Behandlungszeitraumes keinen statistisch signifikanten Unterschied bei einer Gesamtreduktion der Serumkonzentration der typischen Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff um bis zu 42 %.

Die angestrebte hohe Clearance im Mittelmolekülbereich wird bis zu einer Obergrenze von etwa 37 kDa tatsächlich erreicht, sodass ein weites Spektrum von Mittelmolekülen erfasst und effizient eliminiert werden kann. Die initial hohen Clearanceraten mittelmolekularer Substanzen nehmen in Abhängigkeit vom Molekulargewicht über die Behandlungsdauer zwar ab, allerdings findet sich am Ende des Beobachtungszeitraumes immer noch eine klinisch relevante Clearance, sodass der Filter im untersuchten Therapiemodus effektiv bis zu 72 Stunden einsetzbar ist. Besonders wichtig ist, dass im Unterschied zu konvektiven Blutreinigungsverfahren, diese gute Mittelmolekülclearance unter Vermeidung von relevanten Albuminverlusten erreicht werden kann.

Nach Klärung dieser Grundlagen ist nun in nachfolgenden Arbeiten zu untersuchen, ob und in welchen Patientengruppen diese verbesserte Blutreinigung auch zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes führen kann. Denkbar wäre dies bei Patienten mit einer hohen Toxinbelastung im Mittelmolekülbereich, wie z.B. bei Sepsis, Rhabdomyolyse oder nach Verbrennungstraumata.

7 Literaturverzeichnis

1. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):849–53.
2. Hörl WH, de Alvaro F, Williams PF. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies--an international review: access to ESRD treatments. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 Suppl 6:10–5.
3. Odutayo A, Adhikari NKJ, Barton J, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Canadian critical care units: a prospective cohort study. *Can J Anaesth* 2012;59(10):934–42.
4. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009;37(9):2552–8.
5. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:479730.
6. Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S16–24.
7. Srisawat N, Kellum JA. Acute kidney injury: definition, epidemiology, and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(6):548–55.
8. Morath C, Miftari N, Dikow R, et al. [Renal replacement therapy in the intensive care unit]. *Anaesthesist* 2006;55(8):901–13–quiz914.
9. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;41(8):1411–23.
10. Kindgen-Milles D, Pannen B. [Acute kidney injury--recovery--which patients and why?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48(2):114–9–quiz120.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *BioMed Central Ltd*; 2007. p. R31.
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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. *BioMed Central Ltd*; 2004. p. R204–12.

13. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004;144:1–11.
14. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179–84.
15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354(23):2473–83.
16. Section 1: Introduction and Methodology. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2(1):13–8.
17. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2(1):19–36.
18. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):961–73.
19. Jörres A, Frei U. [Acute kidney failure]. *Internist (Berl)* 2001;42(3):379–88–390–402.
20. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007;30(4):281–92.
21. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24(2):192–8.
22. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50(3):811–8.
23. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *JASN* 2011;22(6):999–1006.
24. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute 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(5):875–85.
25. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351(2):159–69.
26. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26(7):915–21.
27. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29–37.
28. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*

- 2001;96(7):2206–10.
29. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29(3):465–77.
 30. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34(11):685–91.
 31. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998;11(3):151–6.
 32. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):674–80.
 33. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104(4):343–8.
 34. Suen WS, Mok CK, Chiu SW, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 1998;49(10):789–800.
 35. Vivino G, Antonelli M, Moro ML, et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24(8):808–14.
 36. Kalb R, Kram R, Morgera S, Slowinski T, Kindgen-Milles D. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk. *Ther Apher Dial* 2013;17(2):202–12.
 37. Burchardi H. History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int Suppl* 1998;66:S120–4.
 38. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21(3):328–38.
 39. Paganini EP, O'Hara P, Nakamoto S. Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant oliguric acute renal failure patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:173–8.
 40. Stevens PE, Rainford DJ. Isovolemic hemodialysis combined with hemofiltration in acute renal failure. *Ren Fail* 1990;12(4):205–11.
 41. Ronco C, Zanella M, Brendolan A, et al. Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centres. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16(2):230–7.
 42. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*

- 2005;365(9457):417–30.
43. Clark WR, Henderson LW. Renal versus continuous versus intermittent therapies for removal of uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2001;78(s78):S298–303.
 44. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1000–7.
 45. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD006515.
 46. Bellomo R, Ronco C. Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999;25(8):781–9.
 47. Bellomo R, Boyce N. Continuous venovenous hemodiafiltration compared with conventional dialysis in critically ill patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1993;39(3):M794–7.
 48. Mauritz W, Sporn P, Redl G, Schindler I, Zadrobilek E. [Continuous hemofiltration in peritonitis]. *Acta Med Austriaca* 1985;12(3-4):83–7.
 49. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28(1):29–37.
 50. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract* 2003;94(4):c94–8.
 51. Brophy PD, Somers MJG, Baum MA, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1416–21.
 52. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet J-L, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30(2):260–5.
 53. Abramson S, Niles JL. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8(6):701–7.
 54. Ronco C, Scabardi M, Goldoni M, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. Impact of spacing filaments external to hollow fibers on dialysate flow distribution and dialyzer performance. *Int J Artif Organs* 1997;20(5):261–6.
 55. Kerr PG, Huang L. Review: membranes for haemodialysis. *Nephrology* 2010;
 56. Falkenhagen D, Bosch T, Brown GS, et al. A clinical study on different cellulosic dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(6):537–45.

57. Pereira BJ, King AJ, Poutsiaka DD, Strom JA, Dinarello CA. Comparison of first use and reuse of cuprophan membranes on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production by blood mononuclear cells. *Am J Kidney Dis* 1993;22(2):288–95.
58. Krummel T, Hannedouche T. Clinical potentials of adsorptive dialysis membranes. *Blood purification* 2013;35 Suppl 2(2):1–4.
59. Anna. Operational characteristics of continuous renal replacement modalities used for critically ill patients with acute kidney injury. 2008;:1–10.
60. Cheung C-L, Lam KSL, Cheung BMY. Serum beta-2 microglobulin concentration predicts cardiovascular and all-cause mortality. *Int J Cardiol* 2013;168(5):4811–3.
61. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63(5):1934–43.
62. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity? *J Nephrol* 2008;21(2):146–60.
63. Weissinger EM, Kaiser T, Meert N, et al. Proteomics: a novel tool to unravel the patho-physiology of uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3068–77.
64. Leyboldt JK, Holmes CJ, Rutherford P. Clearance of middle molecules during haemodialysis and haemodiafiltration: new insights. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(12):4245–7.
65. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24(10):695–725.
66. Naka T, Haase M, Bellomo R. 'Super high-flux' or "high cut-off" hemofiltration and hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2010;166:181–9.
67. Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C, et al. New high-cutoff dialyzer allows improved middle molecule clearance without an increase in albumin loss: a clinical crossover comparison in extended dialysis. *Blood purification* 2012;34(3-4):246–52.
68. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008;23(8):1211–21.
69. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N, European Uremic Toxin Work Group. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(3):463–6.
70. Ouseph R, Hutchison CA, Ward RA. Differences in solute removal by two high-flux membranes of nominally similar synthetic polymers. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1704–12.
71. Ronco C, Brendolan A, Lupi A, Metry G, Levin NW. Effects of a reduced inner diameter of hollow fibers in hemodialyzers. *Kidney Int* 2000;58(2):809–17.

72. Ricci Z, Ronco C, Bachetoni A, et al. Solute removal during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: convection versus diffusion. *Crit Care* 2006;10(2):R67.
73. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):582–9.
74. Lornoy W, Beaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 1:49–54.
75. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008;73(6):765–70.
76. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44(2):278–85.
77. Ronco C, Belomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *EDTNA ERCA J* 2002;Suppl 2:7–12.
78. Kielstein JT, 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(2):342–9.
79. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):296–304.
80. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(3):180–7.
81. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al. 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(8):2099–104.
82. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Beta2-microglobulin removal and plasma albumin levels with high cut-off hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2007;30(5):385–92.
83. Lee D, Haase M, Haase-Fielitz A, Paizis K, Goehl H, Bellomo R. A pilot, randomized, double-blind, cross-over study of high cut-off versus high-flux dialysis membranes. *Blood purification* 2009;28(4):365–72.
84. Kneis C, Beck W, Boenisch O, et al. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: a randomized in vivo study. *Blood purification* 2013;36(3-4):287–94.
85. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. Super high flux hemofiltration: a new

- technique for cytokine removal. *Intensive Care Med* 2002;28(5):651–5.
86. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):444–53.
 87. Claire-Del Granado R, Macedo E, Soroko S, et al. Anticoagulation, delivered dose and outcomes in CRRT: The program to improve care in acute renal disease (PICARD). *Hemodial Int* 2014;18(3):641–9.
 88. Pellicano R, Polkinghorne KR, Kerr PG. Reduction in beta2-microglobulin with super-flux versus high-flux dialysis membranes: results of a 6-week, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):93–101.
 89. Rimmelé T, Page M, Ber C-E, Christin F, Crozon J, Allaouchiche B. Abstracts of the 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. March 20-23, 2012. Brussels, Belgium. 2012.
 90. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care* 2015;19(1):349.
 91. Hoang QQ, Sicheri F, Howard AJ, Yang DSC. Bone recognition mechanism of porcine osteocalcin from crystal structure. *Nature* 2003;425(6961):977–80.
 92. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37 (Pt 4):432–46.
 93. Atkinson RA, Evans JS, Hauschka PV, et al. Conformational studies of osteocalcin in solution. *Eur J Biochem* 1995;232(2):515–21.
 94. T L Dowd, J F Rosen, L Li A, Gundberg CM. The Three-Dimensional Structure of Bovine Calcium Ion-Bound Osteocalcin Using ¹H NMR Spectroscopy†. *Biochemistry* 2003;42(25):7769–79.
 95. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984;12(11):975–7.
 96. 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(24):2957–63.
 97. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591–7.
 98. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818–29.

99. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *JASN* 2009;20(3):645–54.
100. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):571–7.
101. Canaud B, Morena M, Cristol JP, Krieter D. Beta2-microglobulin, a uremic toxin with a double meaning. *Kidney Int* 2006;69(8):1297–9.
102. Drüeke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 1:17–24.
103. Drüeke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial* 2009;22(4):378–80.
104. Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, et al. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):69–77.
105. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC, Roderick PJ, Locatelli F, Strippoli GFM. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD005016.
106. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010–9.
107. Locatelli F. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2003;348(15):1491–4–authorreply1491–4.
108. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *JASN* 2012;23(6):1087–96.
109. Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(12):3251–63.
110. Delmez JA, Yan G, Bailey J, et al. Cerebrovascular disease in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):131–8.
111. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, et al. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25(4):1230–2.
112. Locatelli F, Cavalli A, Manzoni C, Pontoriero G. The Membrane Permeability Outcome study. *Contrib Nephrol* 2011;175:81–92.
113. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150(8):1693–5.

114. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(1):43–51.
115. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65(3):175–81.
116. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1200–6.
117. Mustonen K-M, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients). *J Burn Care Res* 2008;29(1):227–37.
118. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(9):3507–12.
119. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13(3):260–8.
120. Chung KK, Lundy JB, Matson JR, et al. Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study. *Crit Care* 2009;13(3):R62.
121. Madelaine T, Page M, Prothet J, et al. [Super high-flux continuous hemodialysis in septic shock: a case report]. *Nephrol Ther* 2013;9(7):497–500.
122. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361(1):62–72.
123. Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Lange T, Mailänder P, Siemers F. Rhabdomyolysis and acute renal failure in severely burned patients. *Burns* 2011;37(2):240–8.
124. Stewart IJ, Cotant CL, Tilley MA, et al. Association of rhabdomyolysis with renal outcomes and mortality in burn patients. *J Burn Care Res* 2013;34(3):318–25.
125. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 2001;27(5):803–11.
126. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Häring H-U. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract* 2012;121(3-4):c159–64.
127. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med* 2011;39(1):184–6.

128. Ronco C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. Crit Care 2005;9(2):141–2.
129. Naka T, Jones D, Baldwin I, et al. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. Crit Care 2005;9(2):R90–5.

9 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Kindgen-Milles danke ich für die großzügige Überlassung des Themas und die hervorragende und freundliche Betreuung sowohl während der Durchführung und Auswertung der zugrunde liegenden klinischen Studie, als auch im Rahmen meiner chirurgischen bzw. intensivmedizinischen Weiterbildung am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Der Firma Fresenius Medical Care, insbesondere Frau Dr. Gömpel-Klein, danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie und die Unterstützung bei der Teilnahme an internationalen Fachkongressen zur Vorstellung der wissenschaftlichen Ergebnisse.

Den Dialysefachpflegerinnen und Pflegern der interdisziplinären, operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf danke ich für Ihre Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer und deren Bereitschaft Ihr Fachwissen an mich weiterzugeben.

Herrn Sebastian Ullrich vom Unternehmen „.05 Statistikberatung“ danke ich für die Beratung im Rahmen der statistischen Auswertung.

Meinem langjährigem Freund bzw. ehemaligem Kommilitonen Herrn Dr. med. univ. Mathias Roth danke ich für gemeinsame Samstage mit hervorragendem Espresso, an welchen ein jeder in seine wissenschaftliche Arbeit vertieft war.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Ellen, welche mich zu jeder Zeit in jeglicher Art und Weise unterstützt und größtmögliches Verständnis aufbringt!

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

16. August 2016, Dr. med. univ. Martin Siebeck