Aus dem klinischen Institut für Unfall-und Handchirurgie

der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

“Retro- und prospektive Untersuchung zur inflammatorischen Charakterisierung, dem Aufkommen und Verlauf intensivmedizinischer Patienten mit der Indikation zur Hämofiltration im Universitätsklinikum Düsseldorf“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hayat Lamou

2014

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr.med. Sascha Flohé

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

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 1

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen 4

1 Einleitung 6

1.1 Definition des systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) 6

1.2 Inzidenz und klinische Bedeutung des SIRS 13

1.3 Behandlung des SIRS 16

1.4 Definition Akutes Nierenversagen (ANV) 18

1.5 Inzidenz und klinische Bedeutung des ANV 20

1.6 Behandlung des akuten Nierenversagens 21

1.7 Nierenersatztherapie – Verfahrensprinzipien 22

1.8 Fragestellungen 25

2 Patienten und Methodik 26

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv 26

2.2 Aufnahmekriterien 26

2.3 Ausschlusskriterien 26

2.4 Methode der Nierenersatztherapie - Technische Durchführung 27

2.4.1 Gefäßzugang 27

2.4.2 Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) 27

2.4.3 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) 28

2.4.4 Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) 28

2.4.5 Dialysierflüssigkeit und Substitutionslösung 29

2.4.6 Antikoagulation 29

2.5 Methode der Dokumentation der Patientendaten 30

2.5.1 Bestimmung des APACHE- Scores 31

2.5.2 Bestimmung des MOD- Score 34

2.5.3 Bestimmung des SIRS- Score 35

2.6 Statistik 36

3 Ergebnisse 37

3.1 Patienten 37

3.2 Inflammationsstatus bei Aufnahme auf die Intensivstation und im Verlauf 40

3.3 Infektionsstatus der Patienten 43

3.4 Ergebnisse des APACHE- Scores 45

3.5 Ergebnisse des MOD-Scores 46

3.6 Effektivität der Nierenersatztherapie 47

3.7 Dialysedaten 49

4 Diskussion 50

5 Schlussfolgerung 55

6 Zusammenfassung 56

7 Literaturverzeichnis 57

8 Lebenslauf 74

9 Danksagung 75

10 Eidesstattliche Versicherung 76

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AF	**Atemfrequenz**
ANV	**Akutes Nierenversagen**
APACHE	**Acute Physiology And Chronic Health Evaluation**
APC	**Aktiviertes Protein C**
aPTT	**activated Partial Thromboplastin Time**
BE	**Base Excess**
CARS	**compensated anti-inflammatory response syndrome**
CRP	**C-reaktives Protein**
CRRT	**Continuous Renal Replacement Therapy**
CVVH	**Kontinuierliche Veno Venöse Hämofiltration**
CVVHD	**Kontinuierliche Veno Venöse Hämodialyse**
CVVHDF	**Kontinuierliche Veno Venöse Hämodiafiltration**
EK	**Erythrozytenkonzentrat**
FiO_2	**inspiratorische Sauerstofffraktion**
FFP	**Fresh Frozen Plasma**
GCS	**Glasgow Coma Scale**
GM-CSF	**Granulocyte macrophage colony-stimulating factor**
HCO_3	**Bikarbonat**
HDF	**Hämodiafiltration**
HF	**Herzfrequenz**
HIT	**Heparin induzierte Thrombozytopenie**
Hkt	**Hämatokrit**
HV-CVVH	**High Volume Continuous Venovenous Hemofiltration**
HWZ	**Halbwertszeit**
HZV	**Herzzeitvolumen**
ICU	**Intensive Care Unit**
IFN-γ	**Interferon Gamma**
iHD	**intermittierende Hämodialyse**
IL	**Interleukin**
KHK	**Koronare Herzkrankheit**
KOD	**Kolloidosmotischer Druck**
MAP	**Mean Arterial Pressure**
MOD	**Multiorgan Dysfunktion**
MODS	**Multiorgandysfunktionssyndrom**
MOV	**Multiorganversagen**
NF-κB	**Nuklear Faktor kappa- light- chain-enhancer of activated B-cells**
NO	**Stickstoffmonoxid**
OPSI	**Overwhelming Post Splenectomy Infection**
PAI-1	**Plasminogen Activator Inhibitor- 1**
PaO_2	**arterieller Sauerstoffpartialdruck**
PBMC	**Peripheral Blood Mononuclear Cells**
PCT	**Procalcitonin**
RRT	**Renal Replacement Therapy**
SAP	**Severe Acute Pancreatitis**
SAPS	**Simplified Acute Physiology Score**
SIRS	**Systemic Inflammatory Response Syndrome**
SVR	**Systemic Vascular Resistance**
TISS	**Therapeutic Intervention Scoring System**
TK	**Thrombozytenkonzentrat**
TMD	**Transmembranöser Druck**
TNF-α	**Tumornekrosefaktor –Alpha**

UF	**Ultrafiltrat**
WBC	**White Blood Cell**
ZVD	**Zentraler Venendruck**
ZVK	**Zentraler Venenkatheter**

1 Einleitung

1.1 Pathophysiolgie des Systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) und der Sepsis

Die systemische Antwort auf eine Infektion wird als Sepsis bezeichnet. Sepsis ist eine von der Inzidenz her zunehmende häufige Ursache für die Morbidität und Mortalität immunsupprimierter und kritisch kranker Patienten. Die Sepsis gilt als eine der häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen, was sich durch viele aktuelle epidemiologische Studien belegen lässt [1-7]. In den letzten Jahren ist es zu einer stetigen Zunahme der Sepsisinzidenz gekommen, die zum einen auf den demographischen Wandel zurückzuführen ist, zum anderen dem zunehmenden Gebrauch hochpotenter Antibiotika, Breitsprektrumantibiose, Immunsuppressiva und Invasivität neuerer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Behandlung von Erkrankungen entzündlicher, infektiöser und neoplastischer Genese. Sepsis ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Scheinbar kann eine solche, in manchen Fällen sogar identische, klinische Antwort auch in Abwesenheit einer Infektion stattfinden, in diesem Fall spricht man von einem systemischen inflammatorischen Response Syndrom, unabhängig von der Ätiologie [8]. Ein SIRS hat sich dann manifestiert wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Fieber von mehr als 38°C oder einer Hypothermie von weniger als 36°C
- Tachykardie (Herzfrequenz von mehr als 90 Schlägen pro Minute)
- Tachypnoe (Atemfrequenz von mehr als 20 Atemzügen pro Minute) oder einem $paCO_2$ von weniger als 32 mmHg
- Leukozytose (Leukozytenzahl größer 12000/µl) oder Leukopenie (Leukozytenzahl kleiner 4000/µl) oder 10% unreife neutrophile Granulozyten [9, 10].

Das SIRS ist unspezifisch und kann durch eine Ischämie, eine Entzündung, ein Trauma, eine Infektion oder aus einer Kombination einer Reihe von Insulten verursacht werden. Das Auftreten eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms ist nicht immer an das Vorliegen einer Infektion gebunden. Die Infektion ist definiert als ein „mikrobielles Phänomen welches durch eine Entzündungsreaktion auf Mikroorganismen charakterisiert ist oder durch den Einbruch solcher Organismen in für gewöhnlich steriles Gewebe“ [11]. Die Bakteriämie bezeichnet das Vorhandensein vitaler Bakterien innerhalb des Blutstroms, dieses Leiden führt nicht in allen Fällen zu einem SIRS oder einer Sepsis. Der Nachweis von Viren, Pilzen, Parasiten oder anderen pathogenen Keimen im Blut, wird je nach Erreger entsprechend bezeichnet (Virämie, Parasitämie, etc.). Sepsis ist die systemische Antwort auf eine Infektion und wird definiert als Vorkommen eines SIRS, dazu gehört die Erfüllung von mindestens zwei der o.g. Kriterien und Kombination mit einer nachgewiesenen Infektion. Diese Definition wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz als Standard weltweit in der Literatur etabliert [8].

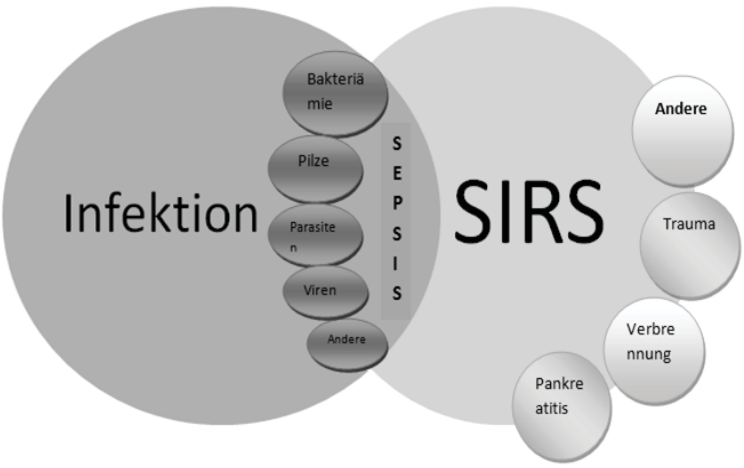


Abb. 1:Venn-Diagramm zeigt gegenseitige Beziehung zwischen SIRS, Sepsis und Infektion modifiziert nach Bone et al (1992)

Sepsis und die damit einhergehenden Folgen stellen ein Kontinuum klinischer und pathophysiologischer Schwere dar. Es wird unterschieden nach zunehmender Schwere zwischen Sepsis, der schweren Sepsis und dem septischen Schock (s. Tab.1). Sie definieren ein Krankheitskontinuum, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird. Eine schwere Sepsis liegt vor wenn zusätzlich zu einer Sepsis eine Organdysfunktion, eine Minderperfusion von Geweben vorliegt. Die Folgen die sich aus der Hypoperfusion ergeben wären zum einen eine Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Alteration der Vigilanz. Die Sepsis-induzierte Hypotension ist definiert als das Vorliegen eines systolischen Blutdruck von <90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck von <70 mmHg bei Abwesenheit anderer Schockursachen. Ein Patient erfüllt die Kriterien eines septischen Schock dann wenn die Hypotension und die Minderperfusion trotz adäquater Volumentherapie weiterhin bestehen.

Tab. 1 Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft)
I Nachweis der Infektion Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II Severe inflammatory host response (SIRS), mind. 2 Kriterien • Hyper- (≥38°C) oder Hypothermie (≤ 36°C), bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder vesikale Messung • Tachykardie: Herzfrequenz ≥90/Min • Tachypnoe (Frequenz ≥20/Min) oder Hyperventilation ($PaCO_2$ ≤33 mmHg) • Leukozytose (≥12000/mm³) oder Leukopenie (≤ 4000/mm³) oder ≥ 10% unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III Akute Organdysfunktion, mind. 1 Kriterium • Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium • Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Std. oder Thrombozytenzahl ≤ 100000/mm³. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein. • Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0,5ml/kg/h für wenigstens 2 Std. trotz ausreichender Volumensubstitution und /oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches. • Arterielle Hypoxämie: PaO_2 ≤75 mmHg unter Raumluft oder ein PaO_2/FiO_2-Verhältnis von ≤250 mmHg unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein. • Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5mmol/l oder eine Laktatkonzentration >1,5 x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
Sepsis: Kriterien I und II **Schwere Sepsis:** Kriterien I, II und III **Septischer Schock:** Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Std. ein systolisch arterieller Blutdruck ≤90 mmHg bzw. ein MAP ≤65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Druck ≥ 90 mmHg oder den MAP ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

In dieser Gruppe akut schwer kranker Patienten kann man häufig eine veränderte Organfunktion beobachten, die als Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) bezeichnet wird. Dieses bezeichnet einen Zustand physiologischer Störungen indem die Organfunktion nicht mehr fähig ist die Homöostase aufrecht zu erhalten. Das MODS wird häufiger im Rahmen einer Sepsis/SIRS beobachtet.

Das systemische inflammatorische Response-Syndrom, unabhängig von seiner Ätiologie, hat dieselben pathophysiologischen Eigenschaften mit kleinen Unterschieden in der Initiierung von Kaskaden. Viele betrachten das Syndrom als einen Selbstverteidigungsmechanismus des Körpers. Eine Entzündung ist die Reaktion des Körpers auf einen unspezifischen Stimulus, der chemischer,

traumatischer oder infektiöser Natur ist. Die Inflammationskaskade ist ein komplexer Prozess, der sowohl die humorale und zelluläre Immunantwort, als auch das Komplementsystem und die Zytokinkaskade umfasst. Bone fasst die Beziehung zwischen diesen komplexen Vorgängen und dem SIRS zu 3 Stadien zusammen[8]:

- Stadium 1: Auf einen akut einsetzenden Krankheitszustand folgt eine lokale Zytokinproduktion mit dem Ziel eine Entzündungsreaktion einzuleiten, dabei wird gleichzeitig die Wundheilung gefördert und es kommt zusätzlich zur Rekrutierung des retikuloendothelialen Systems.
- Stadium 2: Kleine Mengen der lokal freigesetzten Zytokine gelangen in den Blutkreislauf, um die lokale Antwort zu verstärken. Es kommt infolgedessen zur Stimulation von Wachstumsfaktoren und zur Rekrutierung von Makrophagen und Thrombozyten. Diese Akut-Phase-Reaktion läuft typischerweise gut kontrolliert ab indem die proinflammatorischen Mediatoren durch endogen produzierte Antagonisten in ihrer Wirkung herabgesetzt werden. Ziel dieses Stadiums ist es die Homöostase wiederherzustellen.
- Stadium 3: Kann die Homöostase allerdings nicht wiederhergestellt werden findet in diesem Stadium eine erhebliche systemische Reaktion statt. Die freigesetzten Zytokine führen nun vielmehr zu einer Zerstörung als dass sie ihre ursprüngliche Schutzfunktion erfüllen. Die Konsequenz dessen ist die Aktivierung zahlreicher humoraler Kaskaden und Aktivierung des retikuloendothelialen Systems was anschließend den Verlust der intakten Blutzirkulation zur Folge hat, welcher letztendlich zu Endorganschäden führt.

Bone ergänzt eine weitere Theorie zur Erklärung der Pathophysiologie und des Verlaufs des SIRS zu Organdysfunktion bis hin zum MODS, die Multihit-Theorie. Diese Theorie besagt, dass ein Ereignis zur Einleitung der SIRS-Kaskade beiträgt und dass mit jedem weiteren Ereignis eine veränderte oder überschießende Reaktion stattfindet, die zu einem progredienten Krankheitsverlauf führt. Der Schlüssel zur Prävention der multiplen Ereignisse ist demnach die adäquate Diagnostik zur Identifikation der auslösenden Ursache eines SIRS und eine angemessene Therapie. Trauma, Verbrennung oder eine Infektion führen dabei zur Aktivierung einer solchen inflammatorischen Kaskade. Ist das SIRS Infekt-getriggert, so wird die Kaskade meist durch die Erreger freigesetzten Endo-und Exotoxine ausgelöst. Gewebsmakrophagen, Monozyten, Mastzellen, Thrombozyten und Endothelzellen sind daraufhin in der Lage verschiedene Zytokine zu produzieren, zum Bespiel Tumornekrosefaktor Alpha und Interleukin-1. Unter physiologischen Bedingungen ist die biologische Aktivität Sepsis-assoziierter Mediatoren durch spezifische Inhibitoren unter Kontrolle. In Zuständen von Sepsis verändert sich die homöostatische Balance und eine tiefgreifende Störung der relativen Produktion verschiedener Mediatoren ist zu beobachten [12]. Auf der einen Seite, beabsichtigt das Überlaufen von Mediatoren in die Blutzirkulation autokrine oder parakrine Effekte zu erzeugen, systemische Effekte wie endotheliale Schäden [13], prokoagulatorische, fibrinolytische und Komplementaktivitäten, hämodynamischen Schock und Vasoparalyse [14-20]. Auf der anderen Seite, präsentieren die

Monozyten eine fundierte Unfähigkeit Zytokine zu produzieren, wenn sie verschiedenen Stimuli ex vivo ausgesetzt sind [21,22]. Die Pathogenese wurde anfänglich als Überproduktion proinflammatorischer Faktoren im Wirtskörper beschrieben. Das Konzept wurde auf der Grundlage etlicher Studien entwickelt. Die Injektion von LPS im Rahmen tierexperimenteller Studien und in gesunde Menschen ähnelt der initialen Phase einer systemischen bakteriellen Infektion [23]. Im Menschen ändert LPS die Ganzheit der Kapillaren und beeinflusst das kardiovaskuläre System [23], es führt zur Produktion von Zytokinen und aktiviert den fibrinolytischen Pfad der Gerinnung[15, 16, 24, 25]. Die Höchstwerte für IL-1, TNF, IL-6 und IL-8 werden 2-6 h nach der Infusion von LPS erreicht [15, 16]. Das Konzept von Sepsis einfach definiert als ein proinflammatorischer Vorgang wurde in der Nachfolgezeit relativiert [21, 22, 26, 27]. Im Verlauf einer Sepsis verlieren Monozyten im peripheren Blut (PBMC) ihre Fähigkeit Zytokine wie TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10 und IL-12 [28-30] zu produzieren. Diese.Hyporeagibilität oder „Immunparalyse“ tritt nicht nur in Monozyten vor, sondern manifestiert sich in verschieden Leukozytenpopulationen in der Zirkulation [31]. Erhöhten Plasmaspiegeln von IL-10 und Prostaglandin E_2, welche potente Inhibitoren der Produktion proinflammatorischer Zytokine sind, werden als Ursachen für die „Immunparalyse“ diskutiert [29,30, 32]. Um einen solchen exzessiven antiinflammatorischen Gegenpart des SIRS zu beschreiben, prägte Bone et al. [33] das Akronym CARS für „compensated ant-inflammatory response syndrome“. So soll es im Rahmen einer schweren Sepsis nach einer gewissen Zeit, dazu kommen, dass entweder SIRS oder CARS im Patienten vorherrscht, welche entweder einen Schock induziert oder eine Immunsuppression. Allerdings weisen hohe Mengen an Befunden, dass in Patienten mit nicht-Infektgetriggerter Erkrankung und Sepsis, sowohl SIRS als auch CARS koexistieren und dass die Entzündungsreaktion kompartmentalisiert ist [26].

Neben der Aktivierung von Leukozyten durch bakterielle Bestandteile oder auch endogene Aktivatoren im Rahmen nicht-infektiöser Erkrankung wird zum Teil unter Koaktivierung des Komplentsystems das Gerinnungssystem aktiviert. Kommt es zu einer Dysbalance zwischen aktivierter Gerinnung und reaktiver Fibrinolyse, so können Mikrothromben zur Verlegung der Entstrombahn und sekundären Organschäden führen. Folgendes Schema skizziert die Pathopysiolgischen Zusammenhänge in der Sepsis.

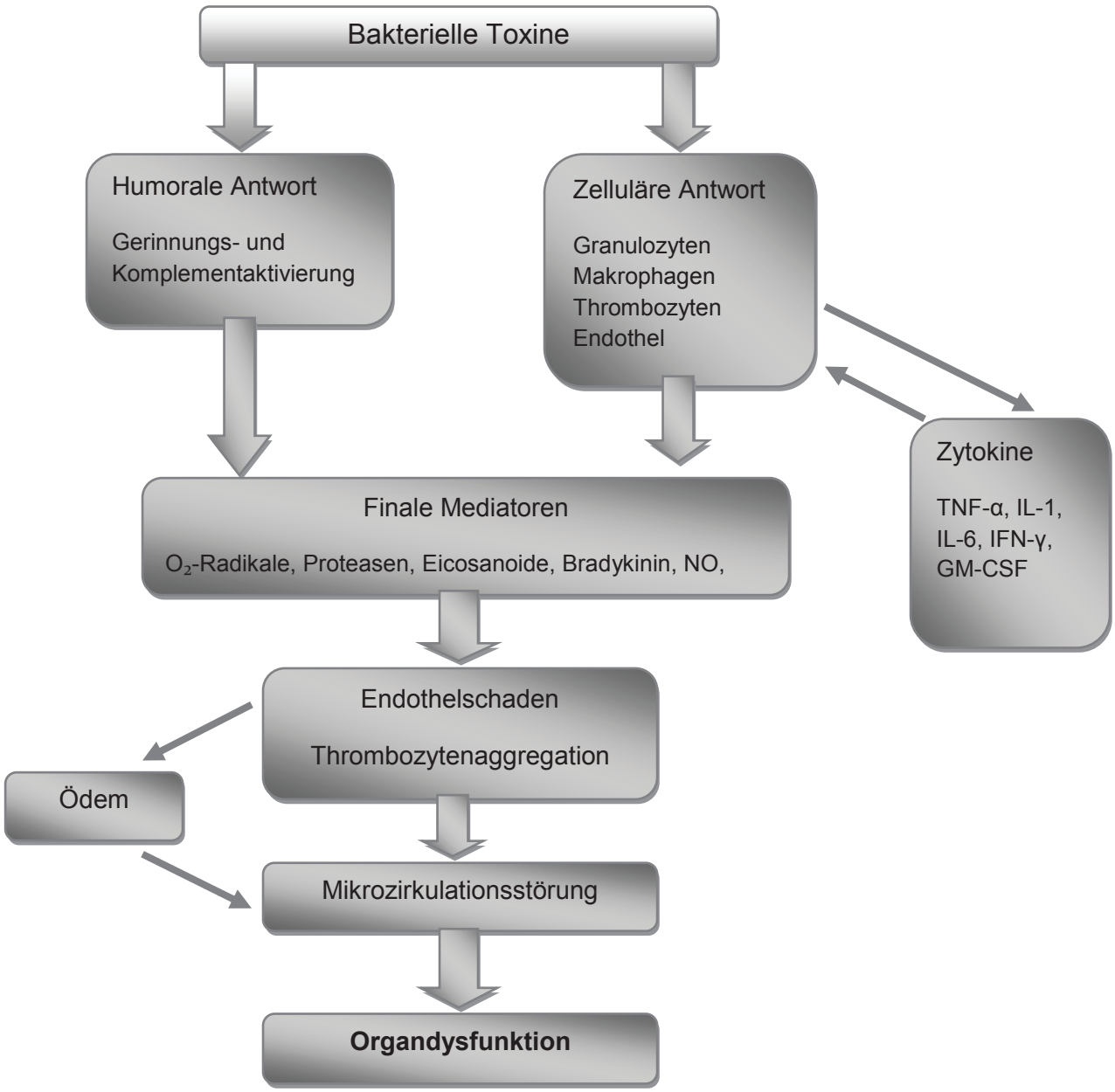


Abb.2: Sepsiskaskade modifiziert nach Bone et al. (1992)

Klassische Parameter wie Körpertemperatur, Leukozytenzahl und Herzfrequenz, sind nicht in der Lage, die Komplexität und das Ausmaß der inflammatorischen Wirtsantwort adäquat abzubilden. Parameter, die mit der Stärke der Inflammationsreaktion korrelieren und heute in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden, sind im wesentlichen Procalcitonin, IL-6 und CRP, wobei alle Faktoren ihre Limitierungen haben. Im experimentellen Bereich sind eine Vielzahl von weiteren SIRS oder Sepsismarkern identifiziert worden, wie zum Beispiel zellfreie (cf)-DNA [34-36], Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP) [37, 38], IL-8 [169], Komplementfaktoren, TREM-1[39], um nur Beispiele zu nennen, von denen sich bis jetzt kein weiterer in der klinischen Praxis bewährt hat. Als sicherster „Sepsis-Marker“ wird aktuell in der Routine das PCT angesehen [40-45]. Unter den Bedingungen einer schweren Sepsis kann die Procalcitonin- Konzentration bis auf das 5000- 10000-fache ansteigen. Sicher scheint dass unter den Bedingungen einer

Sepsis, Procalcitonin in allen extrathyreoidalen Geweben gebildet werden kann. PCT lässt sich bereits 2 Stunden nach dem mikrobiologischen Stimulus im Blut nachweisen und damit schneller als CRP, etwa zeitgleich wie IL-6, jedoch langsamer als manche Zytokine wie zum Beispiel TNF alpha, was sich aufgrund seiner kurzen HWZ in der Zirkulation und Bindung an lösliche zirkulierende Rezeptoren nur unsicher nachweisen lässt [46].

1.2 Inzidenz und klinische Bedeutung des SIRS

Nach neusten Erhebungen des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) erkranken in Deutschland pro Jahr 75000 (110 von 100000) Einwohner an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79000 (116 von 100000) an einer Sepsis. Mit ca. 60000 Todesfällen stellen die Erkrankungen des septischen Formenkreises die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt dar. Die Kosten, die allein für die intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit einem SIRS anfallen, liegen bei 1,77 Milliarden Euro. Somit werden bereits ca. 30% des Budgets für Intensivmedizin in die Behandlung dieser Patientengruppe investiert. Eine aktuelle bundesweite Erhebung auf 454 Intensivstationen an 310 zufällig ausgewählten Krankenhäusern aller Größen und verschiedenen Versorgungstyps ergab eine geschätzte Prävalenz der Sepsis auf allen deutschen Intensivstationen von 11-14%.

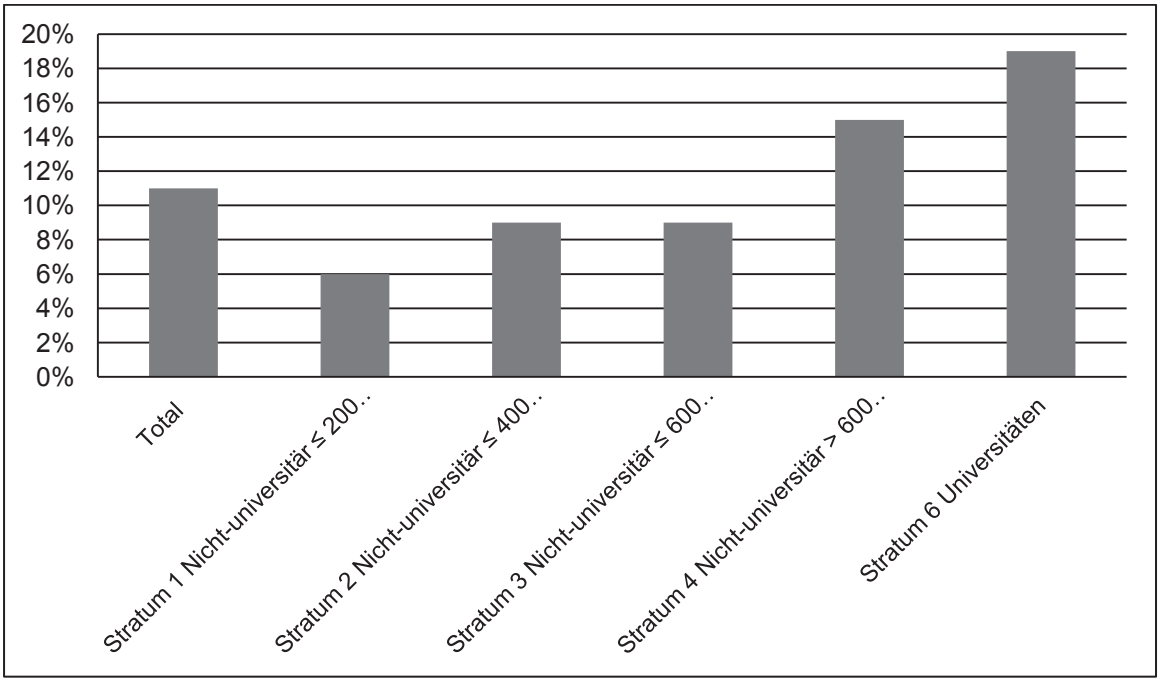


Abb.3 Prävalenz der schweren Sepsis (inkl. des septischen Schock) nach Krankenhausgröße modifiziert nach Engel et al. (2007)

In Übereinstimmung mit Studien aus Europa und den USA war auch in der nationalen Erhebung in Deutschland Atemwegsinfektionen und intraabdominelle Infektionen der häufigste Fokus bei Patienten mit schwerer Sepsis. Die Mortalität der Patienten mit schwerer Sepsis lag bei 55% (47% ohne und 62% mit Vorliegen eines septischen Schocks) und war mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie unabhängig davon mit dem Vorliegen eines akuten Nierenversagens assoziiert.

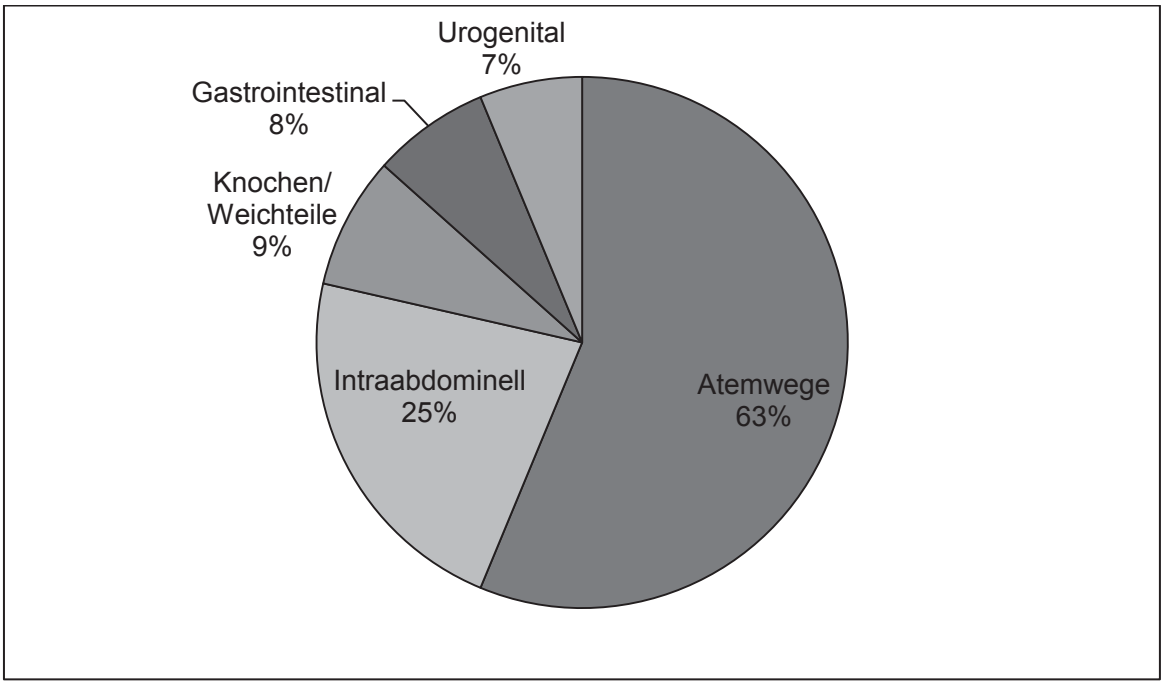


Abb.4 Lokalisation der Infektion bei Patienten mit schwerer Sepsis modifiziert nach Engel et al, (2007)

Aktuelle Schätzungen aus den USA ergaben eine Sepsisinzidenz von über 751000 Fällen pro Jahr und eine Mortalitätsrate von 28,6% bis hin zu 40% bei Patienten mit beginnenden Organdysfunktionen und 60% bei Patienten mit septischem Schock. Ungefähr 40% der Patienten entwickeln einen septischen Schock. Die durchschnittlichen Kosten, die pro Patient anfallen, belaufen sich auf $22100. Eine amerikanische Studie von Rangel- Fausto et al., die ICU-Patienten eines Universitätsklinikums untersuchten, zeigt dass 68% der ICU-Patienten die SIRS-Kriterien erfüllten. Für diese Patienten ergab sich im weiteren Verlauf, dass von diesen 26% eine Sepsis entwickelten, 18% eine schwere Sepsis und 4% entwickelten einen septischen Schock. Dass die Sepsis-Inzidenz weiterhin zunimmt, zeigt eine Studie von Martin et al.. Während sich für das Jahr 1979 82,7 Fälle von Sepsis auf 100000 Einwohner für die USA ergaben, zeigte sich für das Jahr 2000, dass im Hinblick auf 100000 Einwohner 240,4 an einer Sepsis erkrankten. Die Zunahme der Sepsis-Inzidenz lässt sich durch die immer weiter verbreitete Keimeinschwemmung durch invasivere therapeutische und diagnostische Maßnahmen, mit der steigenden Anzahl von chronisch kranken Patienten und mit der zunehmenden Verbreitung immunsuppressiver Therapieformen, erklären. Die Inzidenz der Sepsis wurde auch in Europa in systematischen Studien untersucht. Eine Studie, die 2006 europaweit durchgeführt wurde von Jean-Louis Vincent et al. 2006, untersuchte 198 Intensivstationen. Hier ergab sich eine durchschnittliche Sepsisinzidenz von 37,4%, die Mortalität dieser Patienten lag zwischen 18,5 und 24,1%. Es konnte mit dieser Studie zudem noch gezeigt werden, dass die ICU-Mortalitätsrate von Patienten mit einem SIRS höher war als bei Patienten ohne SIRS. Patienten mit Sepsis hatten häufiger Organdysfunktionen (41% der Patienten mit Sepsis) und längere ICU-Aufenthalte. Während Patienten ohne Organdysfunktionen

eine Mortalität von 6% zeigten, lag die Mortalität bei Patienten mit 4 oder mehr Organschäden bei 65%. In Norwegen durchgeführte Studien zeigen ähnliche Inzidenz- und Mortalitätsraten. So zeigte sich, dass 10 von 1000 Neuaufnahmen an einer Sepsis erkrankten und die Mortalität dieser Patienten bis zu 71,8% betrug [47]. Diese Daten und weitere Studien [48-50] unterstreichen, dass die Sepsis eine erhebliche Herausforderung für die Medizin darstellt. Die erhöhte Mortalität dieser Patienten, weist darauf hin, dass bisherige Therapiekonzepte nicht effektiv genug sind um die Letalität zu senken. Es besteht weiterhin die Dringlichkeit effektive und kurative Therapiestrategien zu entwickeln.

1.3 Behandlung von SIRS und Sepsis

Die initiale medizinische Versorgung beinhaltet die umgehende Einleitung von Labordiagnostik und körperliche Untersuchung. Die Therapie sollte darauf auszielen, die auslösende Ursache des SIRS zu behandeln. Es gibt verschiedene Ansätze zur kausalen Therapie. Eine vollständige Fokussanierung ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung von schwerer Sepsis und septischem Schock.

- Die Volumensubstitution stellt die 1. Stufe der Therapie dar und erhöht im septischen Schock das HZV und das systemische Sauerstoffangebot. Die alleinige Volumentherapie kann ausreichen die hämodynamische Kreislaufsituation zu stabilisieren [51, 52].
- Bei trotz Volumentherapie bestehender Hypotension und MAP <65 mmHg, sollte der Einsatz vasopressorisch wirksamer Substanzen erfolgen, um die Organperfusion aufrechtzuerhalten [51, 53, 54].
- Die supplementäre Sauerstoffgabe sollte jedem Patient mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch und vermindertem Sauerstoffangebot zukommen. Patienten mit schwerer Sepsis sollten mit niedrigen Tidalvolumina (6 ml/kg) beatmet werden [53]. Die mechanische Beatmung sollte mit PEEP durchgeführt werden, welcher das Kollabieren der Alveolen in der Exspiration minimiert.
- Die antibiotische Therapie ist bei einem Patienten mit SIRS nicht per se indiziert. Indikationen einer antibiotischen Therapie sind (1) V.a. oder nachgewiesene Infektion, (2) hämodynamische Instabilität [55], (3) Neutropenie (oder andere Zeichen von erworbener oder therapeutischer Immunsuppression), (4) Asplenie (als präventive Maßnahme, um einem OPSI vorzubeugen). Die antibiotische Therapie sollte gemäß dem lokalen Erregerspektrum und den Erregerresistenzen angepasst werden. Aufgrund steigender Resistenzen, sollten Breitsprektrumantibiotika nur eingesetzt werden, wenn der V.a. eine infektionsauslösende Ursache für ein SIRS besteht, aber kein Erreger nachgewiesen werden kann [56].Eine frühzeitige am individuellen Risikoprofil des Patienten und am Intensivstation spezifischen mikrobiologischen Resistenzmuster ausgerichtete Antibiose reduziert die Letalität bei Patienten mit Bakteriämie und Sepsis [55].
- Therapie mit Drotrecogin alpha, eine rekombinante Form, des im Blut natürlicherweise vorkommenden APC. Das rhAPC reduziert, wie die natürliche Form, mikrovaskuläre Dysfunktionen durch Eindämmung der Entzündungsreaktion, Gerinnung und über die Hemmung von PAI-1 Förderung der Fibrinolyse. Die PROWESS – Studie zeigte, dass der Einsatz von Drotrecogin alpha bei Patienten mit schwerer Sepsis in der Lage war die 28 Tage Mortalität zu reduzieren. Die PROWESS- Studie zeigte zudem, dass der Einsatz von rhAPC allerdings keinen klinischen Benefit erzielte bei Patienten mit einem APACHE II Score von < 25. Überdies zeigten weitere Studien, ein schlechteres Outcome bei Patienten mit niedrigem APACHE Score [57]. Folglich spielt Drotrecogin alpha keine große Rolle in der Therapie

des SIRS, sofern sie nicht das klinische Bild eines septischen Schocks präsentieren. APC hat strenge Ein-und Ausschlusskriterien, die vor Einsatz der Therapie beachtet werden müssen.

- Einsatz niedrig dosierter Steroide sollte bei Patienten mit refraktärer Hypotonie, trotz adäquater Volumentherapie und Vasopressorentherapie, erwogen werden. Während einige Studien keinen Nutzen aufzeigen [58, 59], widerlegen andere neuere Studien diese Hypothese [60-63]. Es hat sich gezeigt, dass die Gabe von niedrigdosiertem Hydrokortison (200-300mg für 5-7 Tage) bei vasopressorpflichtigen Patienten, einen adäquaten Blutdruck erreicht, wohingegen eine low-dose-Hydrokortisontherapie bei Patienten ohne Vorliegen eines vasopressorpflichtigen Schocks nicht empfohlen wird [64]. Insgesamt bewirkt die Therapie mit Kortikosteroiden keine Änderung der 28 Tage- Mortalität und der Krankenhausmortalität. Im Langzeitverlauf zeigt sich bei der low-dose-Kortikoid-Therapie allerdings ein Rückgang der 28 Tage-Intensivstation- und Krankenhausmortalität [65].
- Therapie von Hyperglykämie mit Insulin, die bei Patienten mit SIRS häufig diagnostiziert wird. Das liegt daran, dass das SIRS zu einem Anstieg gegenregulatorischer Hormone, wie Kortisol und Epinephrine und zur relativen Hyperinsulinämie führt. Diese führen zu einer erhöhten Glukoneogenese, erhöhten peripheren Insulinresistenz und zirkulierenden Fettsäuren. Dies hat einen direkten inhibitorischen Effekt auf das Immunsystem. Mit intensivierter Insulintherapie (Aufrechterhaltung von Glukosewerten zwischen 80 und 110 mg/dl) kann eine Reduzierung der Krankenhausmortalität, besonders bei Patienten mit MOV und septischem Fokus erzielt werden [66].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es derzeit kein Medikament gibt, welches ein SIRS beheben könnte. Für keine der oben genannten Substanzgruppen konnte gezeigt werden, dass sie signifikant das Outcome der SIRS- Patienten verbessern.

1.4 Definition des akuten Nierenversagen (ANV)

Das akute Nierenversagen ist im Allgemeinen eine Komplikation kritisch kranker Patienten, assoziiert mit einer hohen Mortalität [67, 68]. Das ANV ist definiert als ein abrupter oder rapider Rückgang der in- und exkretorischen Nierenfunktion als Folge meist reversibler Nierenschäden [69, 70]. Dieser Zustand ist für gewöhnlich durch einen Anstieg der Kreatininkonzentration im Serum gekennzeichnet oder durch eine Azotämie (abnorme Vermehrung stickstoffhaltiger Endprodukte des Proteinstoffwechsels im Blut). Der Reduktion der glomerulären Filtrationsrate folgt der Rückgang der Diurese. Zu diesem Zeitpunkt kann der Serumkreatininspiegel noch normal sein. Neben dem Anstieg der Retentionsparameter können Elektrolytstörungen auftreten, eine metabolische Azidose und später die Urämie. Leider ist die Definition des ANV immer noch uneinheitlich und reicht von leichter Erhöhung der Retentionswerte bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Bei den zahlreichen Auslösern des ANV differenziert man weiterhin zwischen prä-, intra-, und postrenalen Ursachen:

- Prärenale ANV- definiert als ein Zustand mit normaler tubulärer und glomerulärer Funktion. Die GFR ist durch eine renale Minderperfusion erniedrigt. Zumeist Antwort auf einen massiven Volumenverlust und Hypotension, mit strukturell intakten Nephronen.

- Intrarenales ANV-beinhaltet Erkrankungen der Nieren selbst, überwiegend das Glomerulum oder den Tubulus betreffend. Es gilt als Antwort auf zytotoxisch-, ischämisch- oder inflammatorisch-wirkende Noxen, mit strukturellen und funktionellen Schäden. Das ischämische Nierenversagen ist die häufigste Ursache für ein intrinsisches ANV.

- Postrenales ANV- durch Obstruktion harnableitender Wege. Es kommt zu erhöhten Drücken in den Tubuli, welche das Abfallen der Filtrationsrate zur Folge haben.

Häufige Ursache für ein ANV auf Intensivstation ist eine renale Perfusionsstörung, die bei Hypovolämie, Hypotonie und unter Schockbedingungen auftreten kann. Die schwere Sepsis und der septische Schock sind nach aktuellen Datenerhebungen die häufigste Ursache für derartige Veränderungen der renalen Homöostase [71]. Schwer kranke Patienten mit SIRS, Sepsis oder septischem Schock[51], entwickeln im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung häufig ein ANV [72]. Bei Sepsis und SIRS führt die systemische Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wie von Endotoxinen und Zytokinen, zu einer erheblichen systemischen Vasodilatation. Reaktiv kommt es dann über die renale Vasokonstriktion zu einer Minderperfusion des Nierenparenchyms [73]. Ebenfalls beteiligt an dieser mesangialen Reaktion sind die Transmitter Thromboxan A_2 und Endothelin [74]. Das ANV stellt ein multifaktorielles Geschehen dar, zu welchem sowohl endogene als auch exogene Nephrotoxine beitragen [75-79]. Die Erholung vom ANV hängt in erster Linie von der Wiederherstellung des renalen Blutflusses ab. Mit seinen Auswirkungen auf den

Organismus (kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, neurologische, metabolische und hämatologische Komplikationen) ist das ANV eine akut lebensbedrohliche Erkrankung, so dass bis zur möglichen Erholung der Nierenfunktion eine extrakorporale Blutreinigung in Form einer Nierenersatztherapie dringend erforderlich ist [80].

1.5 Inzidenz und klinische Bedeutung des ANV

Das ANV, insbesondere das dialysepflichtige ANV beim kritisch kranken Patienten auf ICU, ist unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert [81]. Trotz modernster (intensiv-)medizinischer Diagnostik, Therapie und Fortschritten in der Nierenersatztherapie ist die Letalität von Patienten mit ANV gegenüber Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen deutlich erhöht, sie beträgt mehr als 50% [82]. Die Mortalität ist in den letzen 30Jahren trotz der Verbesserungen in der Therapie nicht gesunken. Ursache ist wohl am ehesten darin zu sehen, dass die Patienten heute eine immer komplexere Morbidität präsentieren [83]. Viele epidemiologisch durchgeführte Untersuchungen bieten ein breites Spektrum an Schätzungen der Inzidenz kritisch kranker Patienten mit ANV an [84-91]. Aktuelle Datenerhebungen aus den USA zeigen, dass 2-5% der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes ein ANV entwickeln. Im Mittel entwickeln 67% aller ICU-Patienten ein ANV [92, 93]. Die Mortalitätsrate variiert zwischen 25 und 90%, in Krankenhäusern liegt sie bei 40-50% und auf ICU beträgt sie 70-80%. Andere Studien zeigen, dass die Inzidenzrate sich in den letzten 15 Jahren vervierfacht hat und im Klinikalltag zunehmend ein Problem darstellt. Während die Mortalitätsrate des ANV rückläufig ist, scheint die Inzidenzrate zunehmend in die Höhe zuschießen [94, 95]. In Europa durchgeführte Studien zeigen für die Inzidenz des ANV einen ähnlichen Trend. In Großbritannien lag sie bei 170 Patientenfällen pro Millionen Einwohner und Jahr [96], in Spanien erzielte man eine Inzidenzrate von 209 Fällen pro Millionen Einwohner pro Jahr [97]. In Deutschland liegt die Inzidenzrate bei ungefähr 300 Fällen pro Millionen Einwohner pro Jahr [98]. In der Intensivmedizin ist das ANV eines der häufigsten Organversagen. Im Mittel sind ungefähr 6% aller ICU-Patienten betroffen. In bestimmten Patientengruppen findet man deutlich höhere Inzidenzen, bei schwerverletzten Patienten erleiden 25-30% ein ANV [99, 100], in der Kardiochirurgie bis zu 15% [101]. Es hat sich gezeigt, dass die Prognose der Patienten durch Komorbiditäten beeinflusst wird. Das ANV ist allerdings als unabhängiger Risikofaktor zu sehen, der unabhängig von relevanten Komorbiditäten zu einer signifikanten Zunahme der Sterblichkeit führt [102, 103]. Die auf ICU häufig vorkommende Kombination aus ANV, MOV und schwerer Sepsis weist eine Mortalität von ≥70% auf [104, 105]. Von den überlebenden Patienten erreichen 90% eine weitgehend vollständige Erholung der renalen Funktionen [106], ihre Langzeitprognose gleicht den anderen kritisch kranken Patienten ohne ANV [107]. Aus diesen Gründen ist es wichtig die Patienten einer effizienten Nierenersatztherapie im Rahmen der intensivmedizinischen Komplexbehandlung, zu unterziehen, um die Mortalitätsrate gering zu halten.

1.6 Behandlung des akuten Nierenversagens

Die Behandlung des Nierenversagens verfolgt 2 primäre Ziele, zum einen die Wiederherstellung der Nierenfunktion und zum anderen gilt sie als präventive Maßnahme zur Senkung der Mortalität. Die Behandlung des ANV auf Intensivstation erfolgt unter Anwendung eines Nierenersatzverfahrens. Die Nierenersatztherapie (RRT) repräsentiert die Hauptsäule der Therapie, mit dem Hintergrund dass eine hohe Dialysedosis mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist [108]. Die hauptsächlichen Methoden der Nierenersatztherapie sind die intermittierende Hämodialyse (iHD) und die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH). Die iHD war über Jahrzehnte das Standardverfahren zur extrakorporalen Behandlung des ANV und ist einer der effizientesten Wege, Volumenlast und gelöste Stoffe aus den Blutkompartimenten zu entfernen [109]. Allerdings kommt es unter dieser häufig zur dialyseassoziierten Hypotension, was bei ohnehin hämodynamisch instabilen Patienten eine ungünstige Nebenwirkung hinsichtlich der Kreislaufsituation ist. Dies ist der Grund weshalb heute auf den Intensivstationen vorzugsweise kontinuierliche Verfahren eingesetzt werden, die sich seit 1978 vor allem in Europa in verschiedenen Formen der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) etabliert haben [110-113]. Die Vorzüge der CRRT-Verfahren liegen in der Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität und des zerebralen Perfusionsdruckes und einer stabileren Homöostase. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit die Behandlungszeit auf 24 Stunden am Tag auszudehnen. Bei einer geringeren Clearance pro Zeiteinheit ist die Gesamtclearance pro Tag mindestens gleich hoch, häufig höher als bei täglich angewandter iHD. Allerdings sind die CRRT-Verfahren kostenintensiver und nicht überall verfügbar. Trotz der im Rahmen kleinerer Studien nachgewiesenen Vorteile kontinuierlicher Verfahren, zeigen verschiedene Studien die den direkten Vergleich zwischen CVVHD und iHD vorgenommen haben, keine Unterschiede hinsichtlich der Letalität [114-117]. Es wird im Allgemeinen angenommen, dass 10% der Patienten mit ANV auf ICU nicht konventionell dialysierbar sind. Aus diesen Gründen – auch ohne eindeutig nachgewiesenen Vorteilen in Bezug auf das Outcome- wird die Mehrzahl der Patienten mit CRRT-Verfahren behandelt. Kontinuierliche Nierenersatzverfahren erfordern eine kontinuierliche Antikoagulation, damit ist das Blutungsrisiko dieser Patienten erhöht. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass neben den klassischen Indikationen zur CVVH, womöglich ein potentieller Nutzen in der Therapie eines SIRS besteht. Diese soll bestimmte Entzündungsmediatoren aus dem Blutkreislauf entfernen [118-123] und möglicherweise so einem Organversagen vorbeugen [124]. Dieses Therapiekonzept hat mit der Publikation von Honore et al. [125] an Glaubwürdigkeit gewonnen, indem ein Nutzen durch eine HCVVH bei Patienten mit refraktärem septischem Schock gezeigt werden konnte.

1.7 Nierenersatztherapie – Verfahrensprinzipien

Bei der Nierenersatztherapie kommt es zwischen zwei Kompartimenten (Blut- und Dialysekompartiment) über eine semipermeable Membran zu einem Austausch von Teilchen (z.B. Harnstoff, Elektrolyten). Dieser erfolgt aufgrund von vier verschiedenen physikalischen Grundprinzipien.

- Die **Diffusion** ist der Transport gelöster Substanzen mit dem Ziel eines Konzentrationsausgleichs der jeweiligen Substanzen zu beiden Seiten der semipermeablen Membran. Sie erfolgt nach dem Fick'schen Gesetz, vom Ort höherer Konzentration zum Ort niedriger Konzentration (=Transport durch Austausch).

- Bei der **Osmose** kommt es so lange zum Durchtritt von Flüssigkeit durch die Membran, bis der Ausgleich der Teilchenkonzentration erreicht ist. Es erfolgt ein simultaner Transport von Molekülen mit ihrem Lösungsmittel entlang eines osmotischen Druckgradienten (KOD) sog. solvent drag.

- **Ultrafiltration**, als Übertritt von Flüssigkeit entlang eines Druckgradienten. Diese findet dann statt, wenn der hydrostatische Druck an der Membran den kolloidosmotischen Druck des Blutkompartimentes überschreitet.

- Die **Konvektion** als Bewegung von Stoffen mit einem Wasserstrom (=Transport durch Mitführen).

Das physikalische Hauptprinzip der Dialyse ist die Diffusion, welche durch das Fick'sche Prinzip (Gleichung 1) beschrieben wird.

$$\frac{dQ}{dt} = (D \cdot \frac{F}{l}) \cdot \Delta C$$

Gleichung 1: Fick'sches Gesetz

dQ/dt definiert die diffundierende Stoffmenge pro Zeit, D beschreibt den Diffusionskoeffizienten, F steht für die Austauschfläche, l stellt die Diffusionsstrecke dar und ΔC die Konzentrationsdifferenz.

An den blutführenden Kapillaren wird im Gegenstromprinzip die Dialysierflüssigkeit entlang des Hämofilters geleitet. Die treibende Kraft, die sich aus dem Konzentrationsgefälle zwischen der Blut-und Dialysierflüssigkeit ergibt, bewirkt den Übertritt der Stoffe aus dem Blut ins Dialysat, diese Druckdifferenz wird als Transmembrandruck (TMD) bezeichnet. Ein positiver TMD bewirkt die Bewegung der Flüssigkeit von der Blut- zur Dialysatseite, die man Ultrafiltration nennt. Der Blutfluss und der Fluss in der Dialysierflüssigkeit bewirken im Gegenstrom die Stoffentfernung aus dem Blut durch den kontinuierlichen Aufbau eines Druckgradienten. Aufgrund des Konzentrationsgradienten erfolgt der Stoffaustausch in beide Flüssigkeiten. Die

Diffusionsprozesse sind dabei abhängig vom Molekulargewicht der diffundierenden Teilchen. Substanzen mit einem niedrigen Molekulargewicht (Harnstoff, Kreatinin, Kalium) diffundieren besser als hochmolekulare Substanzen (Mediatoren, Toxine). Der diffusive Transport der kleinen Moleküle erhöht sich mit erhöhtem Blut-oder Dialysatfluss. Die Entfernung größerer Teilchen kann durch höhere Flussraten kaum beeinflusst werden. Das Gegenstromprinzip ermöglicht eine noch bessere Clearance der harnpflichtigen Stoffe. Bei der Hämodialyse findet heute vor allem die Verwendung semipermeabler synthetischer Membranen statt.
Während bei der Hämodialyse gelöste Stoffe durch Diffusion entfernt werden, liegt der Hämofiltration das Prinzip der Konvektion (Gleichung 2) zugrunde. Den Transport gelöster Stoffe mit einem Lösungsmittel durch eine Membran wird als Konvektion bezeichnet. Die Voraussetzung dieser ist, dass die Teilchen nicht durch die Membran zurückgehalten werden. Somit bestimmt die Porengröße der Membran die Molekülgröße der durchtrittsfähigen Stoffe (durch S=Siebkoeffizient beschrieben).

$$Mc = Qf \cdot S \cdot Cp$$

Gleichung 2: Massentransport durch Konvektion

Mc ist der Massentransport, Qf steht für die Filtrationsrate, S der Siebkoeffizient und Cp ist die Konzentration der gelösten Stoffe im Plasma.

Das Blut fließt hierbei über eine künstliche, semipermeable Membran. Durch Aufbau eines hydrostatischen Druckunterschiedes zwischen Blut- und Filtratseite wird über die Membran auf der Filtratseite ein Ultrafiltrat abgepresst, welches dem Primärharn der Niere gleicht. Die gelösten Stoffe werden vom Flüssigkeitsstrom mitgeschleppt, weshalb man diese Methode des Transportes auch als „solvent drag“ bezeichnet [126]. Die in der Niere unter physiologischen Bedingungen stattfindende Rückresorption wichtiger Stoffe (Glukose, Aminosäuren, Bikarbonat, bestimmte Elektrolyte) kann durch die Hämofiltration nicht ersetzt werden. Aus diesem Grunde wird sie durch die Substitution durch Gabe einer Ersatzflüssigkeit imitiert. Durch diese Maßnahme kann gleichzeitig der Wasser-und Elektrolythaushalt des Patienten exakt bilanziert werden. Die Gabe der Substitutionslösung kann vor dem Membranfilter (Prädilution) oder nach dem Membranfilter (Postdilution) erfolgen, sie muss von der Zusammensetzung der des Plasmawassers entsprechen. Die maximale Durchlässigkeit wird durch die gewählte Porengröße der Membranen im Filter bestimmt. Im Gegensatz zur Hämodialyse welches auch als intermittierendes Verfahren eingesetzt werden kann, wird die Hämofiltration kontinuierlich durchgeführt, da die Entfernung gelöster Stoffe durch Konvektion relativ langsam vonstatten geht.

Mit der Hämodiafiltration sind die Hämodialyse und die Hämofiltration als ein Verfahren miteinander kombiniert. Dieses Verfahren erlaubt die Erzielung einer höheren Gesamteliminationsrate kleinmolekularer und mittelmolekularer Substanzen als bei Einsatz der Einzelverfahren. Die Clearance harnpflichtiger Substanzen ist

allerdings niedriger als die Summe, die sich aus der Clearance der Hämodialyse und Hämofiltration ergibt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass sich Konvektion und Diffusion nicht addieren, sondern parallel zueinander ablaufen und sich gegenseitig beeinflussen [127]. Für die HDF sind Membranen mit hohem UF-Koeffizienten notwendig. Die durch Konvektion entfernbare Schadstoffmenge hängt vom gesamten Ultrafiltrationsvolumen ab. Eine Erhöhung der Blutflussrate macht eine höhere Ultrafiltration möglich und dadurch kann eine bessere Schadstoffentfernung erzielt werden. Die Substitutionslösung kann wie bei der Hämofiltration vor oder hinter dem Filter im Prä- oder Postdilutionsmodus verabreicht werden.

1.8 Fragestellungen

Ziel dieser Dissertation ist die genaue Charakterisierung des Inflammationsstatus und -verlaufs von chirurgischen ICU-Patienten des Universitätsklinikum Düsseldorf mit Anwendung von Nierenersatzverfahren. Im Rahmen, der durchgeführten Studien sollte eine Datenbasis geschaffen werden, anhand derer eine bessere biometrische Abschätzung der Gruppengrößen für zukünftige therapeutische Studien möglich ist.

Dabei sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

Ist allen/vielen Patienten ein charakteristischer Entzündungsstatus vorhanden?

Wie hoch ist die Letalität dieser Patientengruppe auf ICU?

Welchen Einfluss hat ein Nierenersatzverfahren auf den Verlauf der Inflammation und Organdysfunktion?

2 Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen der klinischen Studie wurden retrospektive wie auch prospektive Datenanalysen zur Quantifizierung gestörter Entzündungsreaktionen, der auf der operativen ICU des Universitätsklinikum Düsseldorf behandelten Patienten mit der Indikation zur CVVH, durchgeführt.

Die retrospektive Analyse umfasste alle Patienten aus dem Jahr 2006 einschließlich Anfang 2007, die auf ICU behandelt wurden und die u.g. Einschlusskriterien erfüllten. Insgesamt erfüllten 223 Patienten die Aufnahmekriterien, von diesen Patienten wurden 39 Patienten detaillierter hinsichtlich des Inflammationsstatus untersucht.

Die prospektive Beobachtungsstudie umfasste 23 Patienten aus dem Zeitintervall Januar 2008 bis Ende Mai 2008 mit den gleichen Einschlusskriterien des retrospektiven Datensatzes.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine- Universität genehmigt (Studiennummer der Ethikkommission: 3009 vom 18.01.2008).

2.2 Aufnahmekriterien

In die retrospektive Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Jahr 2006 bis Anfang 2007 in intensivmedizinischer Behandlung waren und bei denen die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bestand. In die prospektive Patientenanalyse wurde all diejenigen Patienten einbezogen, die Anfang 2008 auf der chirurgischen ICU des Universitätsklinikums Düsseldorf in Behandlung waren und bei denen ebenfalls ein Dialyseverfahren angewendet werden musste. Beide Patientenkollektive, retrospektiv wie auch prospektiv mussten zudem eine Mindestliegezeit von über 2 Tagen auf der ICU aufweisen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Nierenersatzverfahren kamen dann zum Einsatz, wenn das ANV im Rahmen eines MOV als Folge eines SIRS auftrat.

2.3 Ausschlusskriterien

Von der Analyse ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen bereits vor dem akuten Aufnahmegrund auf der ICU ein Nierenersatzerfahren zum Einsatz kam im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz. Des Weiteren gab es keine Ausschlusskriterien.

2.4 Technische Durchführung

2.4.1 Gefäßzugang

Die für die Nierenersatztherapie erforderlichen Gefäßzugänge sollten einen Blutfluss von 200-300 ml/Min. zulassen. Bei venovenösen Verfahren ist ein Zugang in Form eines zweilumigen Katheters ausreichend. Es handelte sich hierbei um doppellumige Shaldonkatheter (Sherwood Medical Company, St.Louis, MO) mit einem Durchmesser von 12 French. Dieser wurde entweder über die V.femoralis, über V.jugularis int. und der V.subclavia eingeführt.

2.4.2 Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

Die CVVH gehört zur Gruppe der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT), bei der gelöste Stoffe und Plasmawasser durch Konvektion und Ultrafiltration entfernt werden. Die CVVH macht den Bestand einer Blut-, Substituat- und Ablaufpumpe erforderlich. Dialysierflüssigkeit kommt bei diesem Verfahren nicht zum Einsatz. Die Mengen an Flüssigkeit die dem Patienten durch Ultrafiltration entzogen werden, werden durch kontinuierliche Infusion einer Flüssigkeit ersetzt, die in ihrer Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit gleicht. Die während der Behandlung entzogene Flüssigkeit wird ganz oder teilweise zurückgeführt, je nach angestrebter Bilanzierung des Patienten. Bei der kontinuierlichen veno-venösen high-volume Hämofiltration (HV-CVVH) wird die Substitutionslösung sowohl vor dem Hämofilter als auch hinter dem Filter zugeführt. Durch diese Sonderform der CVVH ist die Bildung großer Mengen an Ultrafiltrat möglich. Zusätzlich wird durch die Prädilutionssubstitution eine hohe Hämokonzentration vermieden, welche eine Okklusion des extrakorporalen Kreislaufes zur Folge hätte. Neben den klassischen Indikationen zur CVVH wie das ANV, die Herzinsuffizienz, die Hyper-oder Hypothermiebehandlung sind Sepsis und das MOV eine der häufigsten Indikationen zur CVVH auf ICU.

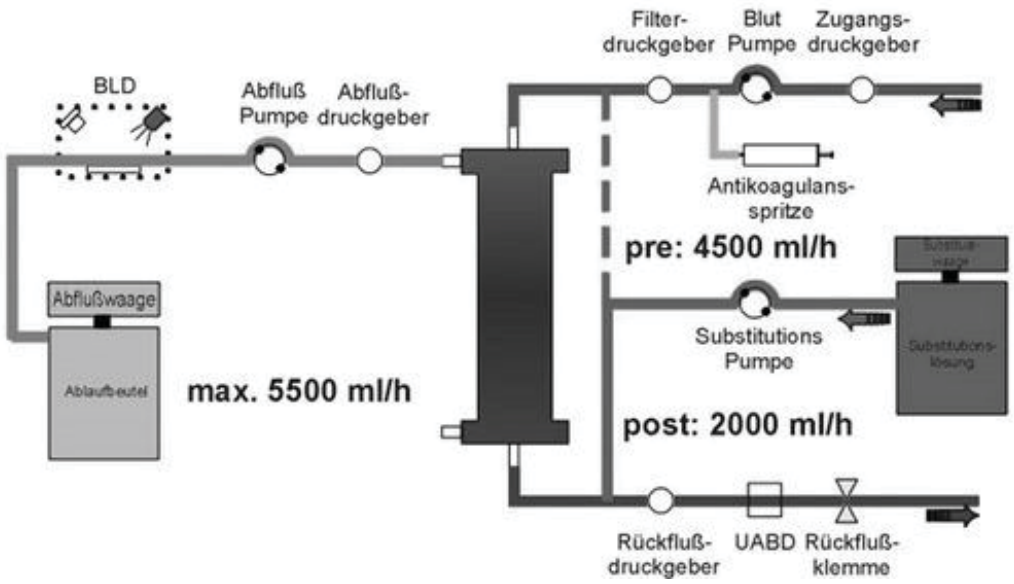


Abb.2.1: Aufbau der CVVH

Es erfolgt eine automatische Bilanzierung der Substitutionsflüssigkeit, Kontrolle erfolgt über kontinuierliches Wiegen des Substituats. Modifiziert und mit freundlicher Genehmigung nach Christian Roppelt

2.4.3 Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD)

Dieses kontinuierliche Verfahren bedient sich der Diffusion und der Ultrafiltration, zur Entfernung überschüssigen Plasmawassers und gelöster Stoffe. Diese werden durch eine semipermeable Membran auf die Flüssigkeitsseite des Filters transportiert. Die Behandlung mit CVVHD erfordert den Einsatz eines Dialysates. Größere Moleküle diffundieren langsamer und erreichen eine unvollständige Aufsättigung und niedrige Clearance [128]. Die Konzentration der gelösten Substanzen ist im Dialysat niedriger als im Blut des Patienten. Daher kommt es zu einer Diffusion der Stoffe vom Ort hoher Konzentration (Patientenblut) zum Ort niedriger Konzentration (Dialysat). Die Clearance erfolgt durch Diffusion. Indikationen zur Behandlung mit CVVHD sind das akute Nierenversagen, lebensbedrohliche Hyperkaliämien und akute Intoxikationen mit dialysierbaren Substanzgruppen.

2.4.4 Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF)

Die CVVHDF stellt eine Therapieform dar, welche die Hämofiltration mit der Hämodialyse vereint. Das bedeutet, dass die konvektive wie auch diffusive Blutreinigung gleichzeitig stattfinden kann. Für diese Therapieform wird Dialysat- und Substitutionslösung benötigt. Während die Dialysierflüssigkeit im Gegenstromprinzip durch die Flüssigkeitsseite des Hämofilters gepumpt wird, steuert die Ablaufpumpe gleichzeitig die Ultrafiltration. Die Substitutionslösung wird zur selben Zeit im Postdilutionsmodus in den extrakorporalen Kreislauf infundiert, d.h. die Substitution

erfolgt hinter dem Hämofilter. Die Indikation zur CVVHDF stellt sich bei Patienten mit akuten Nierenversagen bei zusätzlich vorhandener Überwässerung.

2.4.5 Dialysierflüssigkeit und Substitutionslösung

Die Behandlung der Patienten mit einem Nierenersatzverfahren erfordert je nach Verfahren den Einsatz einer Dialysatflüssigkeit, einer Substitutionslösung oder beide Komponenten. Hierfür wurde für alle ICU-Patienten eine einheitliche sterile Lösung gewählt. Es handelt sich hierbei um eine Bicarbonat-gepufferte Lösung (Multibic 35©, Fresenius Medical Care, Deutschland). Das Dialysat setzt sich zusammen aus gereinigtem Wasser und die in ihr gelösten Substanzen. Bei den Substanzen handelt es sich mit Ausnahme von Glukose um Elektrolyte, die in ihrer Konzentration der im Plasma ähneln. Das Dialysat nimmt Elektrolyt- und Säure/Basehaushalt regulierende Funktionen ein und dient der Entfernung, der während der Dialyse anfallenden Abbauprodukte.

2.4.6 Antikoagulation

Während der Durchführung der Nierenersatztherapie am Patienten ist eine ausreichende systemische oder lokale Antikoagulation des Blutes Voraussetzung, um eine komplikationsfreie und effiziente Dialyse durchführen zu können, da das Patientenblut mit Fremdoberfläche in Kontakt kommt, welche die Aktivierung des intrinsischen Systems der Gerinnungskaskade zur Folge hätte. Bei der systemischen Antikoagulation wird das Antikoagulanz in den gesamten Blutkreislauf des Patienten appliziert. Die lokale Antikoagulation erfolgt durch Citrat oder heparinbeschichtete Membranen. Bei der kontinuierlichen Nierenersatztherapie wird am häufigsten unfraktioniertes Heparin (Heparin-Natrium Braun®, Firma Braun, Melsungen, Deutschland) eingesetzt [129], so auch beim untersuchten Patientenkollektiv. Die Dosierung wird durch die tägliche Erfassung des Gerinnungsstatus u.a. Bestimmung der aPTT, kontrolliert. Unerwünschte Wirkungen des Heparins sind u.a. Blutungen und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Auch eingesetzt wird niedermolekulares Heparin. Es hat eine längere HWZ als Heparin und kann nur über die Faktor Xa-Aktivität kontrolliert werden. Bei Patienten mit heparininduzierten Antikörpern können Hirudin und Danaparoid zum Einsatz kommen [130], bei den Patienten auf ICU mit einer HIT erfolgte die Antikoagulation mit Hirudin (Refludan®, Firma Pharmion, Hamburg, Deutschland).

2.5 Methode der Dokumentation der Patientendaten

Die Dokumentation umfasste die Erhebung und Auswertung des retrospektiven (n=39) wie auch prospektiven Datensatzes (n=23). Diese beiden Gruppen wurden auf Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten, Klinik, Kliniküberleben und Einsatz von Nierenersatztherapie untersucht. Neben der Erhebung der demographischen Daten der Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Körpergewicht), dem Outcome der Patienten mit Erhebung der mittleren Liegezeit, der Art der Entlassung, dem 28 Tage Überleben und der Gesamtmortalitätsrate und der Diagnosen-(Hauptdiagnosen bei ICU-Aufnahme, Diagnosen, die sich zusätzlich während des ICU-Aufenthaltes ergaben) und Therapieaufarbeitung, wurden folgende Zusatzparameter im definierten Zeitintervall erhoben:

- Daten, die den Intensivaufenthalt belangen: Beatmung (ja/nein), Beatmungstage, Intensivtage, Dialyse, Operationen
- Dialysedaten: die gesamte Behandlungsdauer wurde dabei ausgewertet, mit Erfassung der Art des eingesetzten Nierenersatzverfahrens (intermitt. Dialyse, CVVH, CVVHD, CVVHDF), Tage zwischen ITN-Aufnahme und 1. CVVH, Dialysatfluss, Blutfluss, Substituatfluss, Antikoagulation
- Laborparameter: Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, CRP
- Metabolischer Haushalt durch Erfassung der arteriellen Blutgasanalysen: FiO2, pO2, pCO2, pH, BE, Laktat, Natrium, Kalium
- SIRS-Status: Leukozytenzahl, Atemfrequenz, Temperatur, Herzfrequenz
- Infektionsstatus: Vorliegen einer Infektion, Keimnachweis, Infektionsort, positive Blutkultur (ja/ nein), Sepsis (ja/nein), Antibiose (wenn ja, welche?),
- Transfusionspflichtigkeit: Gabe von EK, TK, FFP
- Hämodynamische Lage der Patienten mittels Dokumentation der: Hf/min, AF/min, ZVD, MAP, Katecholaminpflichtigkeit
- Organfunktionen zur Berechnung des APACHE II- und MODS Score

Die Erhebung der Daten erfolgte am Krankenbett auf chirurgischer Intensivstation des UKD.

2.5.1 Bestimmung des APACHE- Scores

Das Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) ist ein auf ICU angewandtes Score-Verfahren zur Schätzung der Mortalität von ICU-Patienten, der nur im Rahmen der stationären Aufnahme des Intensivpatienten einmalig erhoben werden kann [131]. So wurde er auch für das Patientenkollektiv der chirurgischen ICU am Tag der ICU-Aufnahme erhoben. Er umfasst eine Reihe von Laborwerten, Angaben zum Alter des Patienten, aktuellen Befunden, anamnestischen Angaben, akute und chronische Erkrankungen. Diese Parameter und Daten werden über 24 Stunden gesammelt, wobei der jeweils schlechteste Wert für die Ermittlung des Scores herangezogen wird. Der APACHE II-Score setzt sich aus 3 Datengruppen zusammen:

- dem Acute Physiology Score
- den Age Points (dem Alter gemäß werden Punkte verteilt, je älter desto höher der Score)
- den Chronic Health Points.

Tab.2.1: Acute Physiology Score [132]

		Abweichung nach oben					Abweichung nach unten			
Erhob. Werte	Punkte	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp. rektal °C		≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
MAP mmHg		≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Hf/Min		≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Af/Min[1]		≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenierung[2]		≥500	350-499	200-349		<200 | >70	61-70		55-60	<55
pH		≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na^{2+} mmol/l		≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K^{+} mmol/l		≥7	6,6-6,69		5,5-5,59	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Kreatinin[3] mg/dl		≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hkt %		≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000)		≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow Coma Scale		Punkte= 15-aktueller GCS								

1) Beatmung oder Spontanatmung

2) Wenn der FiO_2 ≥ 0,5 ist, dann ist die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz $AaDO_2$ zu berücksichtigen. Diese berechnet sich aus AaDO2 (mmHg) = pAO_2 - paO_2 (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) alternativ kann der Wert auch beim BGA-Gerät abgelesen werden. Bei einem FiO_2<0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO_2 mmHg) berücksichtigt. Der erste Wert entspricht dem $AaDO_2$, der zweite dem paO_2

3) Bei akutem Nierenversagen (ANV) müssen die Punkte verdoppelt werden.

Tab.2.2: Age Points [132]

Alter	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75
Punkte	0	2	3	5	6

Tab.2.3: Chronic Health Score [132]

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche[1]	5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	0
Post-OP Pat. Z.n. Notfall-OP	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche[1]	5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	0
Post-OP Pat. Z.n. elektivem Eingriff	In der Vorgeschichte finden sich Organinsuffizienz oder Immunschwäche[1]	2
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz in der Vorgeschichte	0

[1)] Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status müssen vor dem gegenwärtigen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und dem nachfolgenden Kriterienkatalog entsprechen:

Leber	• durch Biopsie gesicherte Zirrhose **und** • portaler Hochdruck **oder** • obere gastrointestinale Blutungen in der Anamnese, ausgehend von einem portalen Hochdruck **oder** • vorhergehende Episoden hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
Kardiovaskulär	• New York Health Association Class IV
Atmung	• Chron. restriktive, obstruktive oder vaskulär bedingte Erkrankungen • Chron. Hypoxie, Hyperkapnie, sek. Polyzytämie, schwere pulmonale Hypertension (>40 mmHg) oder • Beatmungspflichtig
Niere	• Chron. Dialysepflichtigkeit
Immunschwäche	• Therapie-induzierte Immunschwäche (z.B. durch Chemotherapie, Radiatio, Langzeittherapie mit hochdosierten Steroiden) • Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. AIDS, Leukämie)

Die Punkte aus den 3 Datensystemen werden anschließend addiert und ergeben den Gesamtscore. Entsprechend der Punktzahl kann die Überlebenswahrscheinlichkeit abgelesen werden. Die niedrigste Score reicht von 0 Punkten bis zu maximal 71

erreichbaren Punkte. Die Höhe der Score korreliert mit der geschätzten ICU Mortalität, je höher dieser ist desto geringer ist die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit der ICU-Patienten [133].

Tab.2.4: Auswertung APACHE-Score [132]:

erreichte Punkte	**0-4**	**5-9**	**10-14**	**15-19**	**20-24**	**25-29**	**30-34**	**>34**
Todesrate	≈4%	≈8%	≈15%	≈25%	≈40%	≈55%	≈75%	≈85%

2.5.2 Bestimmung des MOD-Score

Der MOD-Score wurde, davon ausgehend, dass eine direkte Beziehung zwischen Anzahl geschädigter Organsysteme und der Mortalität von ICU-Patienten besteht, entwickelt. Er kann im Gegensatz zum APACHE-II-Score täglich erhoben werden, wurde aber im Rahmen dieser klinischen Studien genau wie der APACHE-II-Score nur initial bei ICU-Aufnahme erhoben. Er dient ebenfalls als Instrument zur Abschätzung der ICU-Mortalität und der ICU-Liegezeit.

Tab.2.5: Multiple Organ Dysfunction Score (MOD) [134]

Parameter	Punkte				
	0	1	2	3	4
PaO_2/FiO_2 [mmHg]	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Kreatininkonz. i.S. [mg/dl]	≤1,1	1,1-2,3	2,3-4,0	4,0-5,7	>5,7
Bilirubinkonz. i.S. [mg/dl]	≤1,2	1,2-3,5	3,5-7,0	7,0-14	>14
Puls-Druck-Produkt[1]	≤10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	>30
Thrombozytenzahl (1000/µl)	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤6

[1]Puls-Druck-Produkt= Hf x (ZVD/MAP)

Die Auswertung erfolgt auch hier wieder durch Addition der Einzelpunkte. Es gilt je höher der Score desto geringer die Überlebenswahrscheinlichkeit und desto höher die ICU-Liegezeit.

Tab.2.6: Auswertung des MOD Score[134]:

Score	**ICU-Mortalität**	**Krankenhausmortalität**	**ICU-Liegezeit**
0	0%	0%	2 d
1-4	1-2%	7%	3 d
5-8	3-5%	16%	6 d
9-12	25%	50%	10 d
13-16	50%	70%	17 d
17-20	75%	82%	21 d
21-24	100%	100%	

2.5.3 Bestimmung des SIRS- Score

Die Erhebung des SIRS- Score erfolgte jeweils für die Patienten aus dem retrospektiven und prospektiven Datensatz für den 2.Tag, 1. Tag vor Dialysebeginn und für den Tag der Dialyse und den 1., 2. und 3.Tag nach Einsetzen von Nierenersatztherapie. Um diesen Score zu ermitteln wurde jede der 4 Komponenten (Tab.2.7) mit jeweils einem Punkt versehen. Demzufolge kann eine Gesamtpunktzahl von 0-4 Punkten erreicht werden.

SIRS-Kriterium	**Punkte**
Hypothermie <36°C od. Hyperthermie >38°C	1
Tachypnoe AF >20/Min. od. PaCO2 <32mmHg	1
Tachykardie Hf >90/Min.	1
Leukozytose od. Leukopenie (WBC >12000/mm³ od. <4000/mm³)	1

Tab.2.7: Auswertung des SIRS-Score

2.6 Statistik

Alle Zielvariablen wurden jeweils für den retrospektiven und prospektiven Datensatz erfasst, untereinander verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Die vorliegenden Daten wurden dabei in das Computerprogramm VassarStats eingegeben und statistisch analysiert. Der Vergleich erfolgte bei gleichen Stichprobenvarianzen mittels zweiseitigen T-Tests. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Unterschiede zwischen den Varianzen wurden bei einem angesetzten Signifikanzlevel von $p \leq 0{,}05$ als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die Untersuchung umfasste die Analyse zweier Patientengruppen, die eines retrospektiven Datensatzes, der 39 Patienten umfasste, die intensiv- wie auch dialysepflichtig waren und eines prospektiven Patientenkollektivs, das 23 Patienten umfasste, die ebenfalls intensiv- und dialysepflichtig waren. Hinsichtlich der demographischen Daten (Alter, Gewicht, Größe und Geschlechterverteilung) gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (Tab. 3.1).

	retrospektiv (n=39) MW± SD	prospektiv (n=23) MW± SD	p-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 4	66 ± 7	0,7
Geschlecht m/w (%)	69/21	69,57/30,43	0,4
Gewicht Männer (kg)	90 ± 7	87 ± 11	0,64
Gewicht Frauen (kg)	73 ± 10	77 ± 16	0,63
Größe Männer (cm)	178 ± 4	179 ± 5	0,6
Größe Frauen (cm)	164 ± 4	164 ± 5	0,9

Tab. 3.1: Demographische Daten der Patientengruppen. Es wurden insgesamt 62 ITN-Patienten mit Nierenersatzverfahren untersucht. Es bestehen im Bezug auf die demographischen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Die Abbildung 3.1 zeigt die Klinikzugehörigkeit der ICU-Patienten zu den einzelnen chirurgischen Fachdisziplinen, retro- wie auch prospektiv. Es präsentiert sich für beide Patientenkollektive eine ähnliche Verteilung hinsichtlich der chirurgischen Kliniken. Die Mehrzahl der Patienten fällt dabei retro- wie auch prospektiv konstant auf die herzchirurgische Abteilung. Der Rest verteilt sich gleichmäßig auf die restlichen Domänen, wobei gegenüber dem retrospektiven Datensatz, im prospektiven Datensatz ein deutlich höherer prozentualer Anteil unfallchirurgischer Patienten vorliegt. Zur Kategorie „andere“ des retrospektiven Datensatzes, gehören Patienten aus der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und Patienten aus der urologischen Abteilung, die insgesamt einen Anteil von 5% ausmachen.

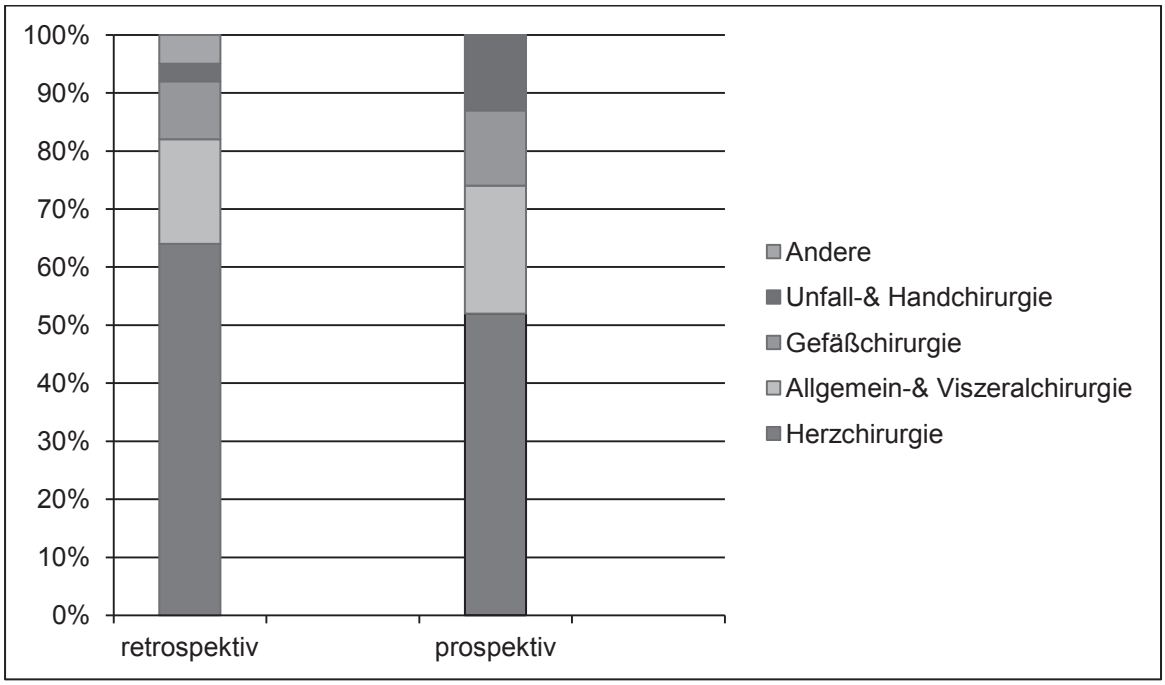


Abb.3.1: Klinikzugehörigkeit der ITN-Patienten

Dargestellt ist die Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Fachdisziplinen.

In Abb. 3.2 sind die Haupteinweisdiagnosen der Patienten dargestellt. Es zeigt sich, ähnlich zur Klinikzugehörigkeit eine entsprechende Verteilung. Hinsichtlich des Diagnosenspektrums unterscheiden sich beide Gruppen nicht wesentlich voneinander. In beiden Datensätzen machen die KHK, Klappenvitien und Tumore des Gastrointestinaltraktes die Mehrzahl aus. Es zeigt sich, dass sich sowohl im retrospektiven als auch prospektiven Datensatz Patienten befinden, die im Rahmen einer sich stationär entwickelnden Sepsis oder auch eines ANV intensivpflichtig wurden und diese nicht erst auf ICU-Station entwickelten. Das Diagnosespektrum des retrospektiven Datensatzes (n=39) reicht weiter als das des prospektiven Patientenkollektivs, was sich durch die geringere Patientenzahl des Datensatzes (n=23) erklären lässt.

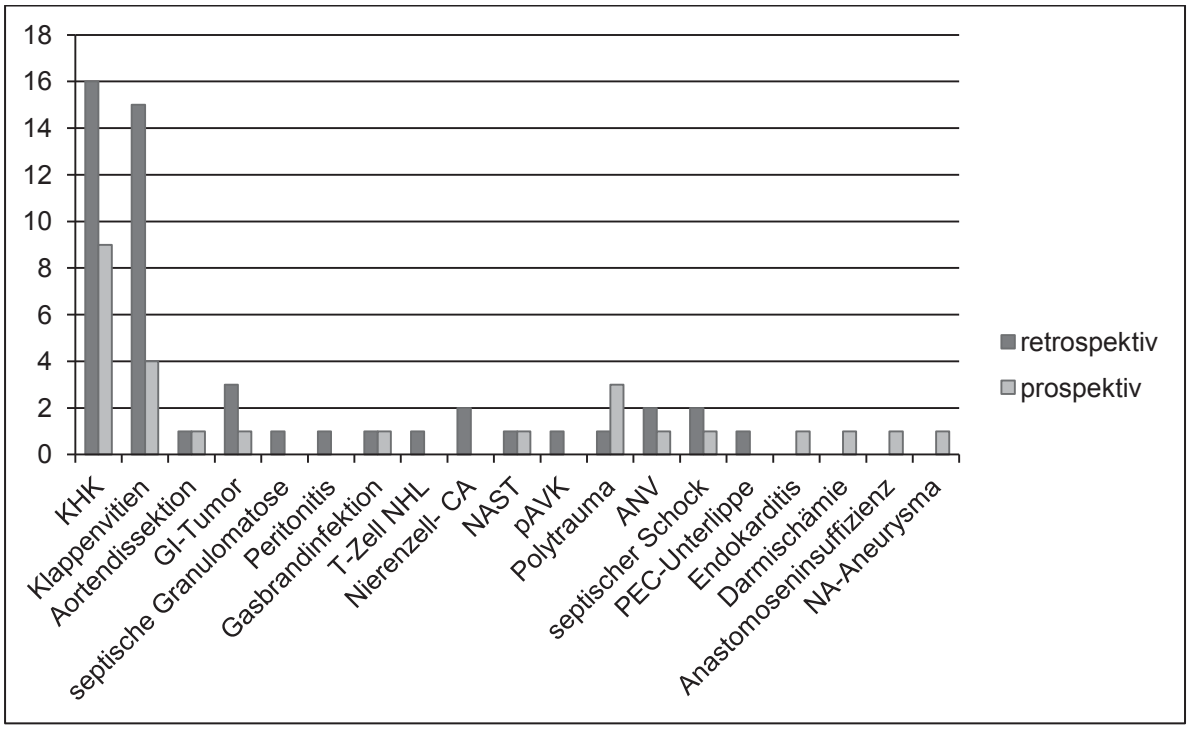


Abb.3.2: Hauptdiagnosen bei ITN-Aufnahme

Dargestellt sind die Verteilungen der Diagnosen bei Übernahme auf die ITN, jeweils für den retro- und prospektiven Datensatz.

Im Bezug auf die durchschnittliche Intensivaufenthaltsdauer, Beatmungstage und der Katecholaminpflichtigkeit, gibt es keine statistisch erfassbaren relevanten Unterschiede. Hinsichtlich der Krankenhausletalität als auch der 28 Tage Letalität zeigten sich tendenzielle Unterschiede, bei der das prospektive Patientenkollektiv ein besseres Outcome präsentiert als die retrospektiv analysierten Patienten, wobei dieser Unterschied kein Signifikanzniveau unter 0.05 erreichte (Tab.3.2).

	Retrospektiv MW± SD	**Prospektiv MW±SD**	**p-Wert**
ITN-Tage	19 ± 6	19 ± 10	0,97
Beatmungstage	8 ± 3	6 ± 2	0,24
Kliniküberleben (%)	47	65,2	0,08
28 Tage Überleben (%)	57	69,6	0,2
Katecholaminpflichtigkeit (%)	87,18	100	0,8

Tab.3.2 Wesentliche Parameter der Patienten aus beiden Datensätzen

3.2 Inflammationsstatus bei Aufnahme auf die Intensivstation und im Verlauf

Zur Erfassung des Inflammationsstatus der Patienten, wurden jeweils der durchschnittliche Leukozytenzahl und das CRP je Datensatz für den Zeitpunkt der ICU-Aufnahme und –Entlassung ermittelt. Zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme finden sich keine Unterschiede beider Datensätze bezüglich der durchschnittlichen Leukozytenzahl. Die Ausgangswerte in der retrospektiven Patientengruppe mit 13,5/nl ± 2 SD und in der prospektiven Patientengruppe mit 12,9/nl ± 2,9 SD zeigten keinen signifikanten Unterschied (p=0,72). Am Ende des ITN-Aufenthaltes lagen die Leukozytenzahl der prospektiven Datengruppe signifikant niedriger mit 13,6/nl ± 2,3 SD gegenüber der retrospektiven Gruppe mit 18,1/nl ± 4,1 SD (p=0,05). Betrachtet man die Leukozytenwerte der beiden Datengruppen im Verlauf, zeigt sich in beiden Gruppen ein Anstieg der Entzündungszellen, wobei der Anstieg in der retrospektiven Patientengruppe signifikant höher ausfällt, 13,5/nl versus 18,1/nl.

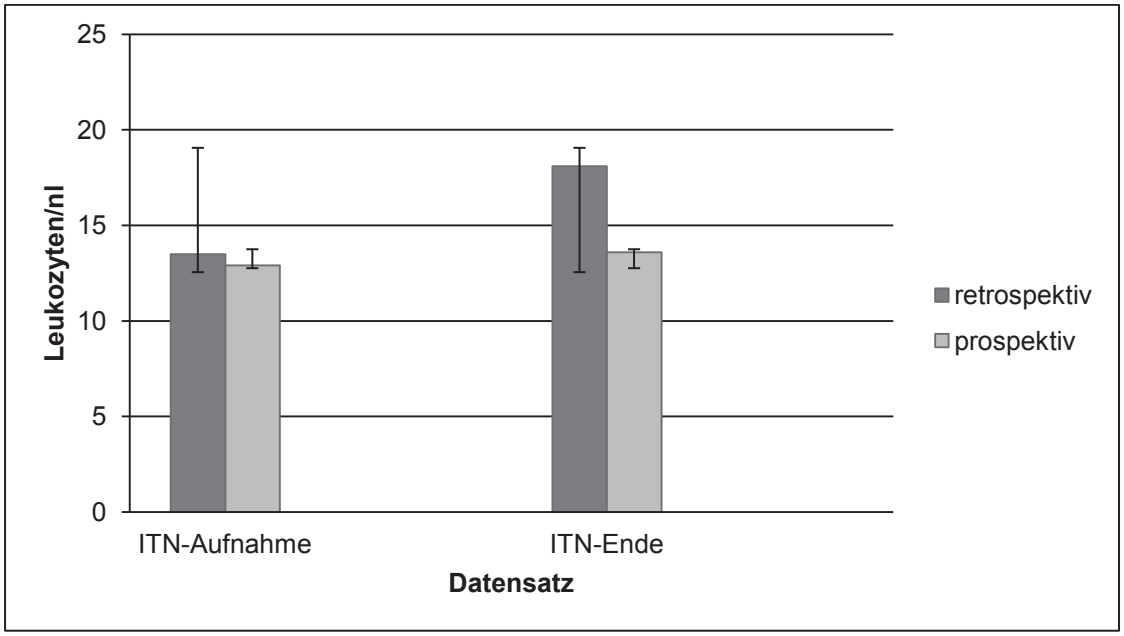


Abb.3.3: Leukozytenzahl bei ITN-Aufnahme und –Entlassung

Dargestellt sind die Leukozytenspiegel der retrospektiven und prospektiven Patientengruppe im Verlauf. Die Ausgangswerte der beiden Datensätze unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Die Auswertung des CRP-Verlaufs in beiden Patientenkollektiven zeigte, dass zu Beginn des Intensivaufenthaltes die CRP-Werte mit einem CRP von 6,9 mg/dl ± 2,5 SD in der retrospektiven Gruppe und einem CRP von 10,9 mg/dl ± 4,5 in der prospektiven Gruppe erhöht waren, wobei das prospektive Patientenkollektiv einen höheren Ausgangswert präsentiert. Es zeigen sich aber statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen (p=0,11). Am Ende der intensivmedizinischen Therapie zeigt sich im Verlauf ein Anstieg der CRP- Werte mit einem CRP von 12,9 mg/dl ± 3,05 SD retrospektiv und 14,6 mg/dl ± 3,3 SD prospektiv. Das prospektive Patientenkollektiv zeigt auch hier, einen höheren Wert als die retrospektive Gruppe, 12,9mg/dl versus 14,6 mg/dl, die signifikant nicht

unterschiedlich waren (p=0,45). Zusammenfassend ist für die Entzündungsparameter zu sagen, dass im Vergleich beider Therapiegruppen, diese einen ähnlichen ansteigenden Trend des Inflammationsstatus im Verlauf zeigten.

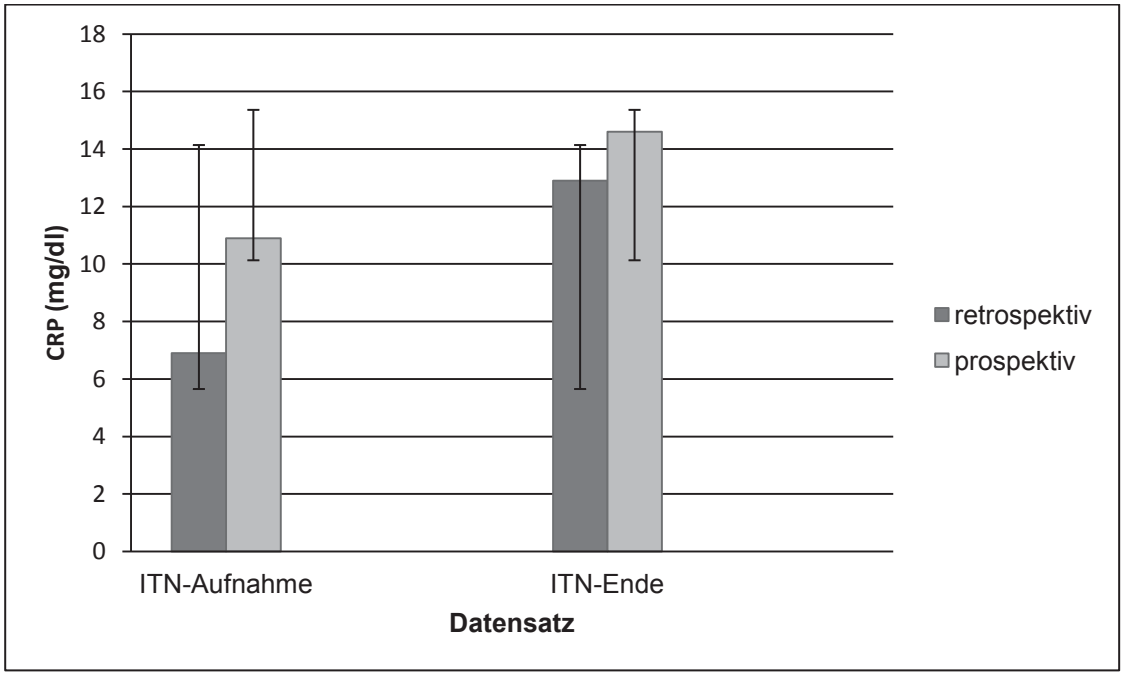


Abb.3.4 CRP bei ITN-Aufnahme und –Entlassung:

Dargestellt sind die CRP-Werte des retrospektiven und prospektiven Datensatzes im Verlauf. Es zeigt sich in beiden Therapiegruppen ein ansteigender Trend.

Hinsichtlich des SIRS- Status zeigte sich für den retrospektiven Datensatz, dass an 635 von 769 evaluierbaren Tagen mindestens 2 SIRS Kriterien erfüllt wurden und definitionsgemäß ein SIRS vorlag. Für den prospektiven Datensatz konnte ausgewertet werden, dass an 209 Tagen von 283 evaluierbaren Tagen mindestens 2 Kriterien erfüllt wurden und somit ein SIRS vorlag.

Der Verlauf des SIRS- Score vor dem Einsetzen und im Verlauf eines Nierenersatzverfahrens zeigte vor dem Einsetzen der Therapie keinen signifikanten Unterschied. Ab dem Behandlungsbeginn (Tag 0) ergaben sich für Tag 0 für die prospektive Gruppe mit einem SIRS-Score von 1,7± 0,5 signifikant niedrigere Werte (p=0,01) als retrospektiv 2,6±0,3. Auch für Tag +1 zeigten sich prospektiv signifikant niedrigere Werte (p=0,03). Für Tag 3 der Dialyse resultierten ebenfalls für das prospektive Datenkollektiv statistisch signifikant niedrigere Werte als für das retrospektive Kollektiv (p=0,05). Zusammenfassend lässt sich für den Verlauf sagen, dass vor Dialysebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen bestanden und mit Beginn der Therapie signifikante Unterschiede zu beobachten waren.

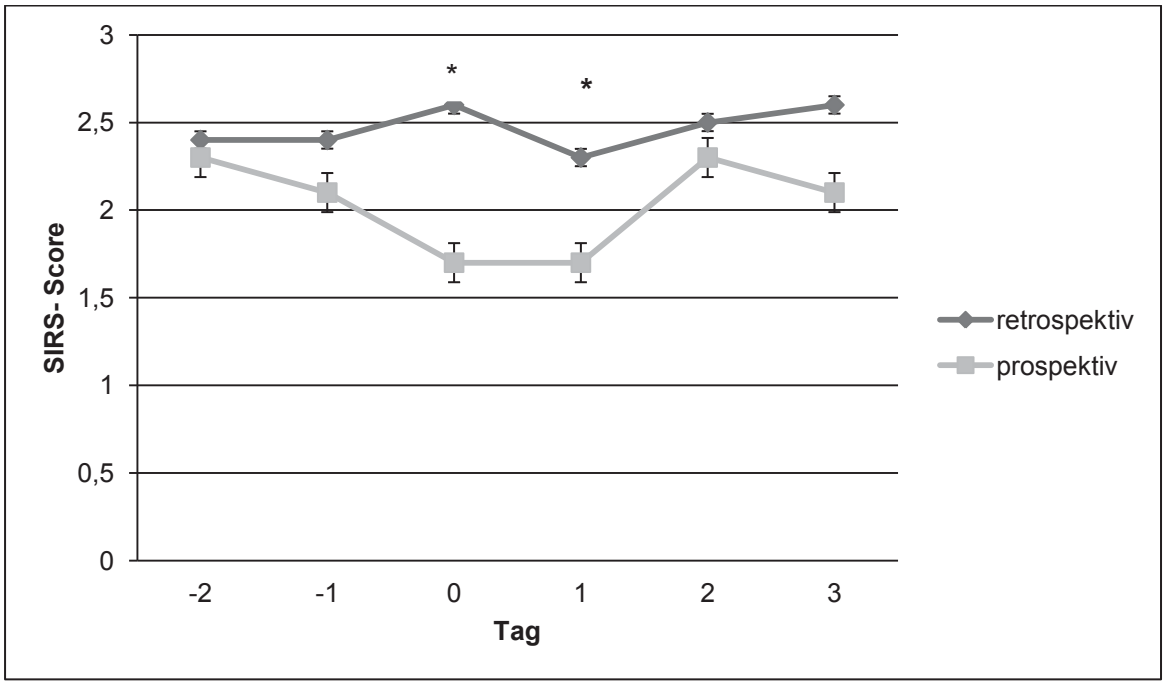


Abb.3.5: SIRS Score im Verlauf der Nierenersatztherapie retro-und prospektiv: Es zeigten sich mit Beginn der Therapie signifikante Unterschiede zwischen den Datensätzen.*p<0,05

3.3 Infektionsstatus der Patienten

Die Analyse des Infektionsstatus der Patienten ergab, dass in der retrospektiven Gruppe bei 74% der Patienten eine Infektion sicher nachgewiesen werden konnte, damit signifikant mehr als in der prospektiven Gruppe, bei der 48% der Patienten eine Infektion aufwiesen.

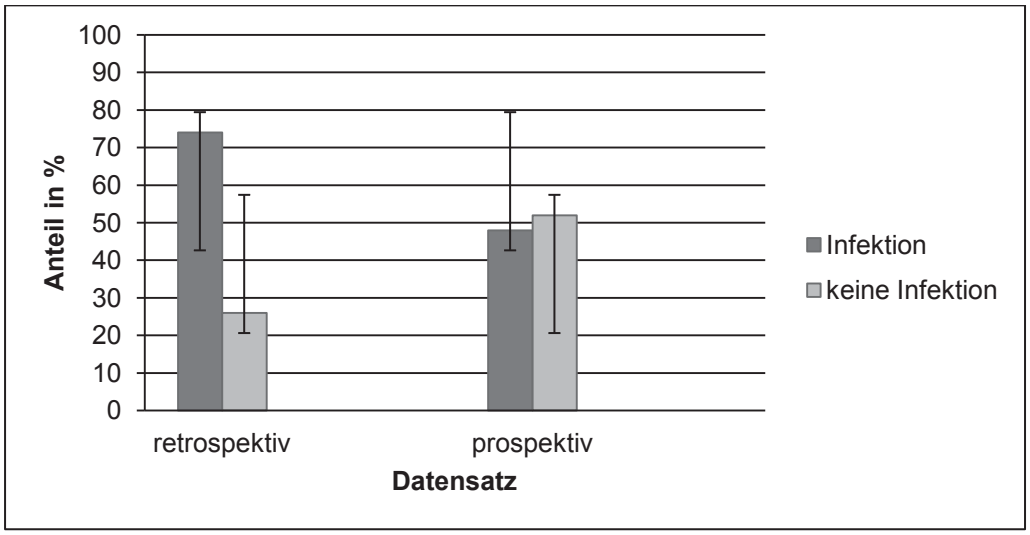


Abb.3.6: Anteil nachgewiesener Infektionen retro-und prospektiv

Die Auswertungen ergaben, dass retrospektiv 16 verschiedene Keime bei den Patienten nachgewiesen wurden und prospektiv 12 verschiedene Keimgruppen. Grob unterteile ich die nachgewiesenen Keime in gramnegative, grampositive Bakterien und Pilze. Bei den pathogenen Keimen handelte es sich sowohl retro- als auch prospektiv Größenteils um gramnegative Keime wie Enterobacter, Pseudomonaden, Escherichia coli, Klebsiellen, Proteus und Acinetobacter. Aber auch die grampositiven Keime wie Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Clostridien und Corynebakterien spielten retrospektiv mit einem Anteil von 31,25% und prospektiv mit 33,3% eine nicht unbedeutende Rolle. Zudem ließen sich in einigen Fällen in beiden Patientenkollektiven Pilze, wie Candida und Aspergillus nachweisen. Bei den nachgewiesenen Keimen handelt es sich hauptsächlich um nosokomiale Erreger.

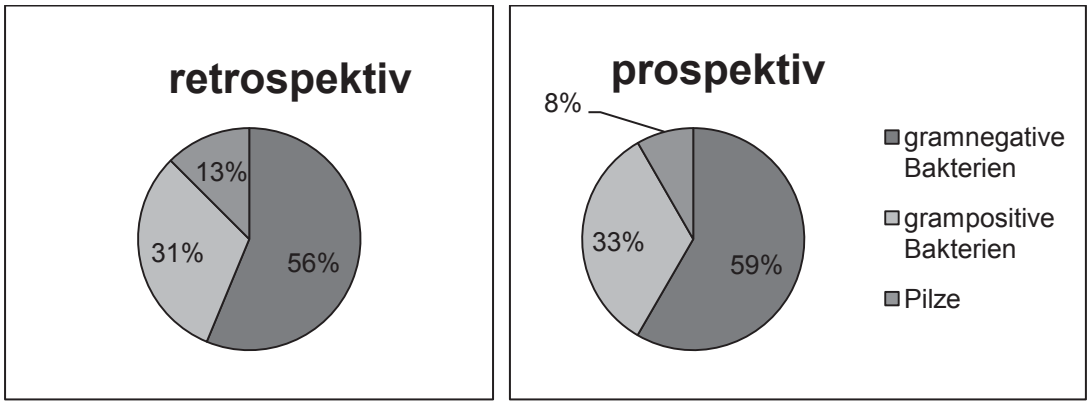


Abb.3.7: Verteilung der pathogenen Keime: Dargestellt ist die Verteilung der pathogenen Keime in die einzelnen Gruppen. Es zeigt sich im Vergleich eine ähnliche Verteilung, mit höchstem Anteil an gramnegativen Keimen.

Erreger	**retrospektiv (Anteil in %)**	**prospektiv (Anteil in %)**
Acinetobacter spp.	2	0
Aspergillus spp.	1	0
Candida spp.	20	17
Clostridium spp.	0	3
Corynebacterium spp.	4	0
E.coli	3	14
Enterococcus spp.	18	9
Enterobacter spp.	12	17
grampositive Kokken	0	3
Hafnia alvei	1	0
Klebsiella spp.	6	6
Lactobacillus spp.	1	0
MRF	0	6
Proteus spp.	4	0
Pseudomonas spp.	2	3
Ralstonia picktiee	0	3
Serratia spp.	2	0
Stenotrophomonas maltophilia	1	6
Staphylokokken spp.	24	14
Streptokokken spp.	2	0

Tab.3.4: Keimspektrum retro-und prospektiv

3.4 Ergebnisse des APACHE- Scores

Der APACHE II-Score wurde für den Tag der ITN-Aufnahme jeweils retro- und prospektiv erhoben. Die Auswertungen ergaben für das retro- und prospektive Patientenkollektiv mit 25 Punkten eine identische Score. Der Score von 25 Punkten ist mit einer geschätzten Mortalität von 53,3 % gleichzusetzen. In der retrospektiven Gruppe stimmt die geschätzte Mortalität mit der tatsächlichen Mortalität überein 53,3 %. Prospektiv fällt die geschätzte Mortalität mit 53,3% gegenüber der tatsächlichen Mortalität mit 35% höher aus. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (p 0,0001).

	APACHE II Score	geschätzte Mortalität	tatsächliche Mortalität	p-Wert
retrospektiv	25 ± 1,6	53,3 %	53 %	
prospektiv	25 ± 2,2	53,3 %	35 %	0,0001

Tab.3.5 Ergebnisse des APACHE- Score:

Dargestellt sind die Ergebnisse des APACHE- Scores**,** zusammengetragen mit der geschätzten und tatsächlichen Mortalität. Retrospektiv korreliert die geschätzte mit der tatsächlichen Mortalität.

3.5 Ergebnisse des MOD- Score

Der MOD- Score wurde ebenfalls für den Tag der ITN- Aufnahme für beide Datensätze erhoben. Die Auswertung ergab retrospektiv einen Score von 9 ± 1 Punkten und prospektiv einen Score von 11 ± 1. Eine Score zwischen 9 und 12 ist mit einer geschätzten Krankenhaus-Mortalität von 50% gleichzusetzen. In der retrospektiven Gruppe korreliert die geschätzte (50%) mit der tatsächlichen Mortalität mit 53% sehr gut. Prospektiv fällt auch hier die geschätzte Mortalität etwas höher als die tatsächliche KH- Mortalität aus, 50% versus 35%. Weiterhin geht der Score von einer geschätzten ITN-Aufenthaltsdauer von 10 Tagen aus, der tatsächliche ITN-Aufenthalt liegt retrospektiv mit 19 Tagen und prospektiv mit 18 Tagen weit über der geschätzten Aufenthaltsdauer. Hinsichtlich der erzielten Punkte im MOD-Score sind die Ergebnisse zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich (p=0,001), auch wenn die beiden Scores die gleiche geschätzte KH-Mortalität und –Aufenthaltsdauer erzielen.

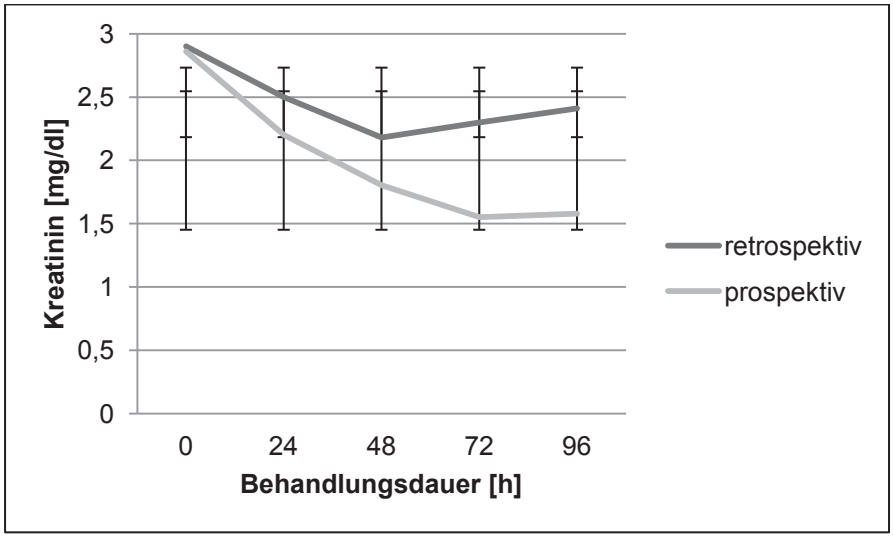
	MOD-Score	geschätzte KH-Mortalität	tatsächliche KH-Mortalität	geschätzte ITN-Aufenthaltsdauer	tatsächliche ITN-Aufenthaltsdauer	p-Wert
retrospektiv	9 ± 1	50%	53%	10 d	19 d	0,001
prospektiv	11 ± 1	50%	35 %	10 d	18 d	

Tab.3.6 Ergebnisse des MOD-Score:

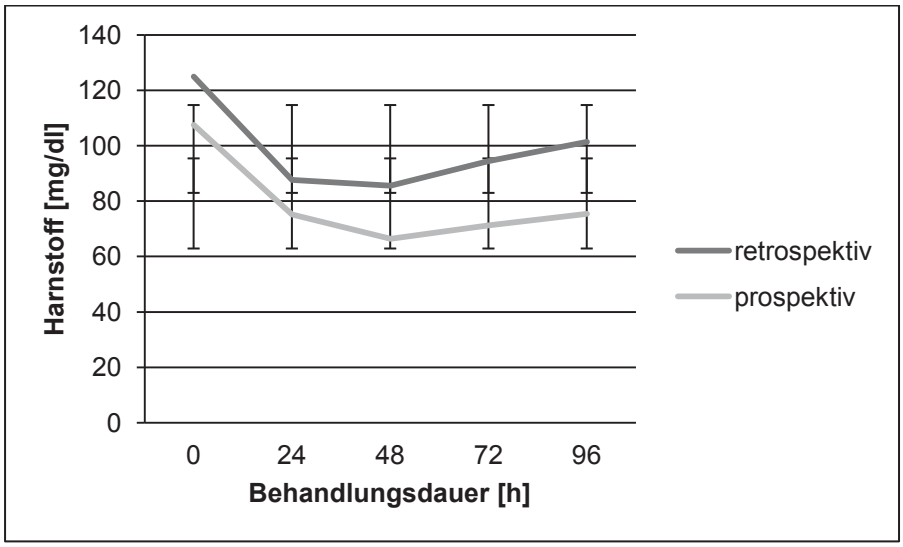
Zusammengestellt sind die Ergebnisse des MOD-Score für beide Datensätze, die damit einhergehenden geschätzten KH-Mortalitäten und ITN-Aufenthaltsdauer und die tatsächlichen Mortalitäten und ITN-Aufenthaltsdauer.

3.6 Effektivität der Nierenersatztherapie

Die folgende Abbildung 3.11 zeigt den Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff für die ersten 96 Stunden der Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren. Es kommt retro- wie auch prospektiv innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem raschen Abfall des Kreatinin und des Harnstoff, dieser Verlauf ist auch nach 48 Stunden Therapie zu beobachten. Im weiteren Verlauf zeichnet sich für beide Gruppen ein leichter Anstieg der Retentionsparameter ab, der aber unter den Ausgangswerten bleibt. Die Auswertung des Kreatinin Verlaufs zeigt, dass die Ausgangswerte in beiden Gruppen mit 2,9 ± 0,5 mg/dl retrospektiv und 2,86 ± 0,9 mg/dl nicht signifikant unterschiedlich waren (p=0,9). Im Verlauf kam es zu einem Abfall des Kreatinin, der prospektiv steiler verlief. So erreichten die Patienten prospektiv nach 72h Dialyse einen Wert von 1,6 ± 0,3 mg/dl und waren damit signifikant niedriger (p=0,05) als retrospektiv mit einem Wert von 2,3 ± 0,75 mg/dl. Die Auswertung des Harnstoff- Verlaufs ergab zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen retrospektiver und prospektiver Datengruppe.



	prospektiv	retrospektiv	p
0h	2,86±0,64	2,9±0,41	0,90
24h	2,2±0,61	2,5±0,51	0,38
48h	1,8±0,49	2,18±0,59	0,32
72h	1,55±0,33	2,3±0,75	0,05
96h	1,58±0,35	2,41±0,85	0,07



	prospektiv	retrospektiv	p
0h	107,5 ±18,4	124,9 ±18,3	0,17
24h	75,14 ±16,6	87,61 ±14,9	0,25
48h	66,4 ±16	85,6 ±14,9	0,07
72h	71,3 ±21,1	94,5 ±20,3	0,10
96h	75,35 ±18,8	101,4 ±23,7	0,07

Abb.3.8: Kreatinin- und Harnstoff- Serumkonzentrationen im Behandlungsverlauf unter Nierenersatztherapie
Dargestellt ist der Verlauf von Kreatinin und Harnstoff im Serum für die ersten 96 h nach Behandlungsbeginn.

3.7 Dialysedaten

Die Nierenersatzverfahren, die im Rahmen des ICU-Aufenthaltes zum Einsatz kamen, waren in beiden Gruppen hauptsächlich die intermittierende Dialyse, CVVHD, CVVHDF, CVVH und die HVCVVH. Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Verfahren unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht voneinander, es zeigt sich eine fast identische Verteilung.

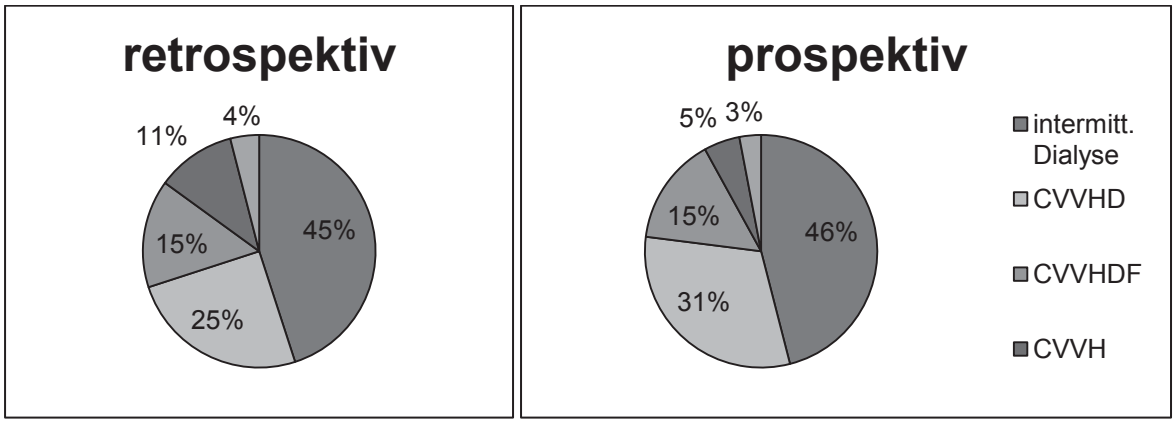


Abb.3.9 Verteilung der Nierenersatzverfahren retro-und prospektiv

Hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen der Übernahme der Patienten auf Intensivstation und dem Einsatz eines Nierenersatzverfahrens gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Datensätzen. Während das Intervall beim retrospektiven Patientengut durchschnittlich bei 5 Tagen lag, war das Zeitintervall beim prospektiv untersuchten Patientenkollektiv mit 2 Tagen deutlich kürzer, diese Zahlen zeigen dass beim prospektiv untersuchten Datensatz schneller mit einem Nierenersatzverfahren an den ITN-Patienten herangegangen worden ist. Ein Zusammenhang zum Patientenoutcome ist zu diskutieren (Tab. 3.3).

	retrospektiv MW±SD	**prospektiv MW±SD**	**p**
Kliniküberleben (%)	47	65,2	0,08
28 Tage Überleben (%)	57	69,6	0,2
Tage zw. ITN-Aufnahme und 1.CVVH	5 ±1,4	2 ±1	0,0003

Tab. 3.3

4 Diskussion

Die Therapie der Sepsis stellt eine fortlaufende Herausforderung für den klinischen Alltag dar. Trotz der großen Auswahl effektiver antibiotischer Substanzen zur Behandlung von Infektionen, bleibt die Sepsis die führende Ursache für Morbidität und Mortalität bei intensivpflichten Patienten. Die Dysregulation der Immunantwort wurde als einer der entscheidenden Faktoren im Rahmen eines MODS identifiziert, die Therapieansätze den inflammatorischen Kreis zu durchbrechen blieben bisher ineffektiv. Es wird nun seit mehr als einer Dekade die Theorie vertreten, dass eine Reduktion der Zytokin-Spiegel aus der Blutbahn zu einer Reduktion der Mortalität in septischen Patienten führen könnte. Über die Jahre wurden multiple extrakorporale Techniken entwickelt, die die Intention verfolgen einen Einfluss auf die zirkulierenden inflammatorischen Mediatoren, wie den Zytokinen , Chemokinen, dem Komplementsystem und den Gerinnungsfaktoren zu erzielen. Zu diesen Techniken gehört zum einen die HV-CVVH, die Plasmafiltration und die Polymyxin B Säule.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist die genaue Charakterisierung des Inflammationsstatus und –verlaufs der chirurgischen ITS-Patienten der Uniklinik Düsseldorf, die eine Nierenersatztherapie benötigen. Hierdurch sollte neben o.g. deskriptiven Ansatz, eine Datenbasis geschaffen werden anhand derer man eine bessere biometrische Abschätzung der Gruppengrößen für zukünftige therapeutische Studien gewinnt. Darüber hinaus konnte durch das kombinierte retrospektive und prospektive Design bedingt ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Strategien der Anwendung von Nierenersatztherapien bei Intensivpatienten geführt werden. Das SIRS und die Sepsis sind weltweit eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität auf Intensivstationen. Die Mortalitätsrate schwerer Sepsis und des septischen Schocks liegt häufig zwischen 20 und 50% quotiert. Angesichts der Tatsache, dass diese Erkrankung ein Spektrum aufweist welches von der einfachen Sepsis zur schweren Sepsis bis hin zum septischen Schock reicht, variiert die Mortalität abhängig vom klinischen Schweregrad der Erkrankung. Faktoren, die beständig mit einer erhöhten Mortalität bei Sepsis assoziiert werden, beinhalten fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten und klinische Anzeichen einer organischen Dysfunktion [135, 136].Studien der National Center for Health Statistics berichtet über die Jahre, über eine Verminderung der Krankenhausmortalitätsrate von 28 auf 18%, dennoch zeigt sich eine Anhäufung von Sterbefällen aufgrund einer erhöhten Inzidenz für Sepsis. Eine andere Studie, die die Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock untersuchte, berichtet über eine Mortalitätsrate von 30% [135]. Die Morbidität des SIRS ist deshalb so signifikant, da es zu einer Hypoperfusion von Gewebe führt, welche in eine Organdysfunktion bis hin in ein Organversagen einmünden kann. Das ARDS, die myokardiale Dysfunktion, die DIC, Leberversagen und das ANV sind eine der wichtigen Folgeerscheinungen, die im Rahmen eines SIRS auftreten können [137, 138].Von den aufgeführten Folgeerkrankungen, die im Rahmen eines SIRS durchlaufen werden, stellt das ANV eine schwere und zugleich die häufigste Komplikation auf großen Intensivstationen dar. Eine Studie zeigte, dass 16,2% der Patienten mit Sepsis als Komplikation ein ANV entwickelten und 70% dieser

Patienten eine Nierenersatztherapie benötigten. Es zeigte sich, wie in vielen Studien auch, dass diese Patienten die zusätzlich zur Sepsis ein ANV boten eine höhere Morbidität und Mortalität präsentierten [139]. Das ANV erhöht als unabhängiger Risikofaktor die Letalität der Betroffenen [140], welche selbst bei Maximaltherapie mit Anwendung modernster Therapieverfahren bei über 50% liegt [141]. Patienten mit einem SIRS und zusätzlichem ANV stellen besondere Herausforderungen an die Therapie auf Intensivstation, da sich meist im Rahmen dieser Ereignisse ein MOV manifestiert, welches therapeutisch nur schwer zugänglich ist. Aus diesem Grund ist die genaue Charakterisierung dieser Patientengruppe, anhand derer eine Entwicklung neuer technischer Verfahren zur Behandlung dieser Problematik erfolgen kann, sehr wichtig. Aktuell wird die Behandlung eines ANV im Rahmen eines MOV oder eines SIRS auf europäischen und australischen Intensivstationen vorzugsweise mittels kontinuierlicher Nierenersatzverfahren therapiert [142-144], wobei die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) das am weitgehendsten etablierte Verfahren bei ITS-Patienten mit ANV darstellt [142-151], das auch speziell im Rahmen der hier präsentierten Studie das entscheidende zu untersuchende Verfahren darstellt. Es kommt während der kontinuierlichen Nierenersatzverfahren zu einem geringeren Auftreten kardio-zirkulatorischer Kreislaufinstabilitäten, gegenüber den intermittierenden Verfahren [152], was für die ohnehin schwer kranken Patienten von entscheidendem Vorteil ist. Diese Studie umfasst kritisch kranke Patienten, die intensivpflichtig waren mit dem Vorliegen einer SIRS, Sepsis oder septischem Schock, bei denen die Indikation zur Dialyse bestand. Mit unserer Studie konnte verdeutlicht werden, dass der frühzeitige Einsatz der Nierenersatztherapie bei dieser speziellen Patientengruppe einen deutlichen Benefit gegenüber dem späteren Einsatz hatte. Das prospektive Patientenkollektiv hatte im Vergleich zum retrospektiven Datensatz ein besseres Outcome (Tab. 3.3).Dieses Ergebnis wird dadurch unterstrichen, dass unter Anwendung zweier Prognosemodelle des APACHE II- und MODS Scores in der prospektiven Gruppe mit dem frühen Dialysebeginn eine signifikant geringere beobachtete Mortalität im Vergleich zur prognostizierten Mortalität gefunden wurde, während die beobachtete Mortalität bei der retrospektiven Gruppe, der prognostizierten entsprach. Der entscheidende Unterscheid zwischen der prospektiven und retrospektiven Gruppe war ein früherer Dialysebeginn (2 vs 5 Tage nach Aufnahme auf der ICU).Alle anderen Behandlungsalgorythmen blieben zwischen den beiden Untersuchungsintervallen auf der ICU unverändert, so dass der frühere Dialysebeginn als entscheidende Variabel zwischen den beiden Gruppen zu werten ist. Die Kriterien einer kontrollierten Studie oder gar einer Randomisierung erfüllt die Untersuchung nicht, allerdings sind die Patientenkollektive, die miteinander verglichen wurden, in allen anderen Parametern, die im Rahmen der Studie erhoben wurden, nicht unterschiedlich und damit durchaus vergleichbar. Die gesamte Mortalität in unserer Studie lag retrospektiv bei 53% und prospektiv bei 35%. Andere Studien zeigten bezüglich der Mortalität ähnliche Mortalitätsraten an[153-155].

Der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatzverfahren wurde vor 3 Dekaden zum ersten Mal von Kramer et al. beschrieben [156].Man nimmt an, dass u.a.

proinflammatorische Zytokine für das Auftreten eines SIRS verantwortlich sind. Mögliche therapeutische Ansätze bestehen im Einsatz blutreinigender Verfahren, wie der Dialyse, die ein Absenken der proinflammatorischen Mediatoren bewirken soll. Verschiedene Studien haben sich bereits dieser Hypothese angenommen und konnten zeigen, dass die erhöhten Blutspiegel von Mediatoren wie TNF-α, IL-1 und IL-6 bei Patienten unter Therapie mit verschiedenen Dialyseverfahren und –membranen abgesenkt werden können. Eine prospektive Studie aus Belgien, die 15 Patienten mit septischem Schock und ANV einschloss, konnte unter Therapie mit CVVH einen signifikanten Abfall der proinflammatorischen Zytokine TNF-α, IL-1β, IL-6, aber auch einen Abfall der Entzündungsinhibitoren IL-10,IL-1ra, sTNFR-I und -II 1 Stunde nach Therapiebeginn zeigen. Des Weiteren gelang es die Zytokine TNF-α, IL-6, IL-1ra, IL-1β, sTNFR-I und -II im Ultrafiltrat der Patienten nachzuweisen [157]. Es konnte observiert werden, dass der Einsatz von CRRT gut geeignet ist um diese Entzündungsmediatoren unspezifisch aus dem Blutkreislauf zu entfernen [157]. Es wird aber deutlich, dass das Dialyseverfahren generell Mediatoren filtriert und somit den Immunstatus nicht in eine spezifische Richtung moduliert. Weitere Studien, die die Entfernung der selbigen inflammatorischer Mediatoren mittels CRRT in septischen Patienten untersuchten, berichteten über die Anwesenheit der Mediatoren im Ultrafiltrat oder von einer positiven Plasmaclearance [158-167], aber nur sehr wenige Studien konnten bisher einen signifikanten Abfall ihrer Plasmakonzentrationen anzeigen [166, 167]. Die CVVH entfernt wahllos alle gelösten Substanzen, welche die Membran passieren können oder von dieser adsorbiert werden. Wobei die Porengroßen der üblich verwendeten Membranen zwischen 15000 und 30000 Dalton liegen. Die Entzündungsmediatoren wie z.B. TNF-α oder IL-6 haben ein Molekulargewicht zwischen 20000 und 25000 Dalton, und sind daher theoretisch membrangängig. In vivo kommt aber komplizierend hinzu, dass die Zytokine als Dimere oder als Rezeptor-Ligand-Komplex auftreten können, womit sich ihr Molekulargewicht und damit die potentielle Filtrierbarkeit natürlich ändert. In einigen Studien, hat man die Entfernung verschiedener Entzündungsinhibitoren, wie IL-10, sTNFR-I und –II und IL-1ra untersucht. Van Bommel et al. haben eine erhöhte Ratio zwischen löslichem TNF- Rezeptor und TNF- α nach Start der kontinuierlichen Hämofiltration feststellen können [160]. In einer anderen Studie konnte jedoch mittels CVVH keine Reduktion der Plasmaspiegel diverser pro- und antiinflammatorischer Zytokine erreicht werden [158]. Im Rahmen der hier präsentierten Studie wurde das Vorliegen von Zytokinen im Plasma wie auch im Ultrafiltrat der Patienten nicht untersucht, ebenso wenig die Entfernungsraten dieser im Rahmen einer Therapie mit CVVH. Klinisch äußern sich die Folgen der überschießenden Mediatorproduktion in einer Sepsis durch die Symptome des SIRS. Der SIRS-Score konnte durch die CVVH in der präsentierten Studie signifikant gesenkt werden, was für einen inflammations-modulierenden Effekt der CVVH spricht. Über die letzten Jahre haben tierexperimentelle Studien, wie auch klinische Studien wie oben dargestellt gezeigt, dass die Hämofiltration möglicherweise die löslichen inflammatorischen Mediatoren, die im Rahmen einer septischen Reaktion präsent sind, entfernt [168-170]. Ferner haben sie gezeigt, dass sie die Schwere dieser Reaktion des Organismus abschwächen kann [171, 172].

Diese Resultate legen nahe, dass die Hämofiltration als adjuvante Therapie des septischen Schock fungieren könnte.
Diese Ansicht konnte durch Studien an Tieren, die einen günstigen Effekt der HF im Rahmen einer Bakteriämie oder Endotoxinämie zeigen konnten, unterstützt werden [171]. Es zeigte sich, dass mittels CVVH die vermeintlichen Mediatoren des SIRS entfernt werden konnten [173, 174] und ein Effekt u.a. auf zirkulierende TNF-α Spiegel besteht [175]. Eine tierexperimentelle Studie aus Deutschland, die im Rahmen der Versuchsreihe, eine Sepsis mittels Induktion einer Pankreatitis herleitete, konnte ähnliche Ergebnisse erzielen. Man kam zu dem Ergebnis, dass unter CVVH- Therapie das Auftreten einer Sepsis verzögert oder verhindert werden konnte. Auch hier stand das bessere Outcome im Zusammenhang zum Abfall des TNF-α- Spiegels[176]. Das Auftreten von Sepsis als einer der primär beobachteten Parameter, konnte mittels CVVH signifikant aufgehalten werden. Ein Schutz vor Sepsis während der gesamten Beobachtungszeit konnte jedoch nur bei Tieren erreicht werden, die mittels HV-CVVH therapiert wurden und wo ein regelmäßiger Filterwechsel stattgefunden hat. Größenteils ist dies auf die effektivere Entfernung der Sepsis vermittelnden Mediatoren wie TNF-α, TGF-β1 und IL-10 zurückzuführen und einem gleichzeitigen Abfall des CRP-Spiegels. Die Studie zeigte zudem noch, dass der frühe Einsatz der Therapie mittels CVVH vor dem Auftreten eines MOV einen deutlichen Benefit bezüglich der Morbidität im Vergleich zum Einsatz von CVVH nach Eintreten hämodynamischer Störungen hat [176].
Wohingegen andere Untersucher keine signifikanten Abfälle der inflammatorischen Mediatoren feststellen konnten, wenngleich relevante Konzentrationen im Ultrafiltrat nachweisbar waren [177-179]. Demgegenüber berichtete De Vriese et al, dass bei Patienten mit Sepsis und dem Vorliegen eines ANV, die Entfernung der Zytokine aus dem Hämofiltrat mit einem signifikanten Abfall der Zytokin- Plasmaspiegel assoziiert ist. Eine prospektive Studie aus Lettland, konnte ebenfalls den Nutzen von CVVH bei akut schwer erkrankten septischen Patienten zeigen [180]. Es wurde der Effekt der CVVH bei Patienten mit SAP und SIRS observiert. Es zeigte sich, dass Patienten die länger als 48 h einer Therapie mit CVVH unterzogen wurden mit einer statistisch signifikanten niedrigeren Mortalitätsrate assoziiert waren im Vergleich zu Patienten, die einer kürzeren Applikation unterzogen wurden.
Effektive intravaskuläre und extravaskuläre Flüssigkeitsbalance ist ausschlaggebend für die Wiederherstellung der Organperfusion und Mikrozirkulation, welche durch das SIRS schwer beeinträchtigt werden. Entsprechend vorhandener Kasuistiken aus der Literatur wird die CVVH für die adjuvante Therapie der schweren Sepsis auch bei fehlender isolierten renalen Indikation empfohlen [181, 182]. Störungen der Mikrozirkulation, erhöhen die Gefäßpermeabilität und die insuffiziente Oxygenierung/Perfusion des Endorgans. Sie werden als zentrale pathophysiologische Ereignisse des SIRS angesehen [183, 184]. Ein weiterer Therapieansatz, welcher ebenfalls an der Immunmodulation ansetzt, ist die Therapie mit Polymyxin B. Polymyxin B besitzt die Fähigkeit an spezifischen Rezeptoren gramnegativer Bakterien zu binden und damit die Ausschaltung der Endotoxine zu bewirken. Man fand heraus, dass durch die Polymyxin B Haemoperfusion verursachte Adsorption von Monozyten, aktivierter neutrophiler Granulozyten,

Anandamide, wie auch der Endotoxine zu einem Abfall inflammatorischer Zytokine, PAI-1 und Adhäsionsmoleküle führt. Zudem machte man die Beobachtung, dass es unter Polymyxin B Therapie zu einer Erhöhung des RR kommt und der Einsatz vasopressiver Substanzen reduziert war. Die Metanalyse zeigte einen positiven Effekt auf die Hämodynamik, pulmonale Oxygenierung und die Mortalität [185]. Eine weitere Studie hat Patienten mit septischem Schock, welcher durch abdominale Infektionen am ehesten durch gramnegative Bakterien ausgelöst, untersucht. Die Ergebnisse zeigten den gleichen Effekt an. Unter Polymyxin B-Therapie kam es zu einem MAP-Anstieg und der Einsatz/Bedarf von Vasopressoren bei Patienten unter Polymyxin-B-Therapie ist gesunken. Die Mortalität war im Vergleich auch deutlich geringer ausgefallen 32% versus 53% [186]. Dennoch ist die Datenlage auch hier noch nicht ausreichend um die Effektivität und den Mechanismus der Polymyxin Therapie im Rahmen des septischen Schocks zu klären.

Es scheint, dass die frühe Applikation von CVVH das SIRS regulieren kann und folglich die Inzidenz von systemischen Komplikationen reduziert. Unsere Daten sind nicht suffizient genug, um bestimmte Schlussfolgerungen bezüglich des wahren Mechanismus, der dem positiven Effekt der CVVH bei Patienten mit SIRS zugrundeliegt. Angesichts der Tatsache, dass die Patienten aus dem prospektiven Datenkollektiv, welche im Durchschnitt innerhalb von 2 Tagen mittels eines Nierenersatzverfahrens therapiert wurden im Vergleich zum retrospektiven Patientenkollektiv innerhalb von 5 Tagen, ein besseres Outcome zeigten, demonstriert den positiven Effekt von früher Anwendung von CVVH. Der frühe präventive Einsatz von CVVH scheint essentiell zu sein. Neben dem positiven Effekt der Reduzierung des Ausmaßes der inflammatorischen Reaktion, scheint die CVVH zudem einen Einfluss auf die globale Hämodynamik zu haben. So konnte eine tschechische Studie, die 9 Patienten mit Sepsis und mechanischer Beatmung während der Behandlung mit CVVH beobachtete, zeigen, dass es unter der Therapie zu einem Anstieg des MAP und des SVR kam [187].

Zusätzliche randomisierte klinische Studien im Vergleich zu anderen konservativen Therapiemöglichkeiten, wären gerechtfertigt, um ein besseres Verständnis über den Mechanismus der Effektivität dieses Verfahrens zu erlangen.

5 Schlussfolgerung

Mit unserer Studie konnten wir zeigen, dass unser Patientenklientel sich nicht wesentlich von den Patienten anderer chirurgischer Intensivstationen auf nationaler wie auch internationaler Ebene, unterscheidet und somit als repräsentativ betrachtet werden kann.

Die ICU- Patienten zeigten einen ähnlichen klinischen Verlauf bezüglich des Inflammationsstatus, so konnte bei allen Patienten retro- wie auch prospektiv das Vorliegen eines SIRS gemäß den Kriterien beobachtet werden und in der Mehrheit der Fälle gelang der Nachweis einer Infektion und somit einer Sepsis. Den Patienten war ein ähnlicher Entzündungsstatus eigen, der mittels der Entzündungsparameter erfasst werden konnte. Bezüglich der Letalität dieser Patientengruppe präsentierten sich uns ähnliche Zahlen wie in vorbeschriebenen Studien und der aktuellen Literatur. Dabei scheint die grundlegende Problematik in der rechtzeitigen Entdeckung der auslösenden Ursache des SIRS zu liegen und der damit verzögerte Einsatz von kausalen oder adjuvanten Therapien zu sein. Abschließend ist hinzuzufügen, dass die Letalität trotz fortgeschrittener Therapieansätze in dieser Patientengruppe immer noch sehr hoch bleibt. Auch wenn die Studie den methodischen Nachteil der fehlenden definierten Kontrollgruppe und seiner Randomisierung aufweist, so brachte die retrospektive Datenanalyse dennoch eindeutige Hinweise darauf, dass ein frühzeitiger Einsatz eines Nierenersatzverfahrens als adjuvante Therapie bei SIRS-Patienten von Vorteil sein könnte. Um diese Frage eindeutig zu klären, sind sicherlich weitere kontrollierte Studien gerechtfertigt, die sich dieser Problematik annehmen und den Einsatz verschiedener Dialysekonzepte bei SIRS-Patienten vergleichen.

6 Zusammenfassung

Retro-und prospektive Untersuchung zur inflammatorischen Charakterisierung, dem Aufkommen und Verlauf intensivmedizinischer Patienten mit der Indikation zur Hämofiltration im Universitätsklinikum Düsseldorf – Doktorandin: Hayat Lamou

Störungen innerhalb des Immunsystems treten bei schwer erkrankten Patienten gehäuft auf und sind für den weiteren Verlauf und die Prognose von enormer Bedeutung. Kritisch kranke Patienten, bei denen eine Störung des Immunsystems vorliegt erleiden gehäuft lebensbedrohliche systemische Entzündungsreaktionen im Sinne eines systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS).Folgen sind sekundäre Organversagen u.a. der Nieren. Der klinische Verlauf dieser Patienten, die einem septischen Geschehen unterliegen, geht mit einer hohen Letalität einher. Trotz der Möglichkeit der fortgeschrittenen Therapieansätze ist es in den letzten Jahren zu einer stetigen Zunahme der Sepsisinzidenz gekommen. Die Ätiologie ist unterschiedlich: zum einen hat die Invasivität diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen dazu beigesteuert dass die Eintrittswahrscheinlichkeit für Keime angestiegen ist, zum anderen hat die Zahl der Patienten mit chronischen Erkrankungen, die eine Prädisposition für septische Geschehen darstellen, zugenommen. Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung des Inflammationsstatus- und –verlaufs der chirurgischen ITS-Patienten des Uniklinikum Düsseldorf, die im Rahmen eines ANV ein Dialyseverfahren benötigten. Neben dem wissenschaftlichen Interesse sollte eine Datenbasis geschaffen werden, anhand derer eine bessere biometrische Abschätzung der Gruppengrößen für zukünftige therapeutische Studien möglich ist, da bisher keine konkreten Daten zur gestörten Entzündungsreaktion für die auf der chirurgischen ITS des Uniklinikum Düsseldorf behandelten Patienten bekannt sind, insbesondere inwieweit ein nachfolgendes ANV auftritt und durch Dialyse behandelt werden muss. Eine Datenbasis, welche besser geplante klinische Studien möglich macht, zur Entwicklung innovativer therapeutischer Ansätze für die Behandlung von Patienten mit SIRS. Zentrale Frage dabei ist wann geht man mit neueren Therapieansätzen, wie z.B. der extrakorporalen Immuntherapie (Immunadsorption) an den Patienten heran? In diesem Rahmen wurde eine retrospektive wie auch prospektive Datenerhebung durchgeführt, bei der gezeigt werden konnte, dass das entsprechende Patientengut im Universitätsklinikum Düsseldorf vorhanden ist, um weitere therapiebringende klinische Studien durchführen zu können. Es hat sich bei der retrospektiven Datenanalyse, bei der 39 Patienten mit Nierenersatzverfahren aus dem Jahr 2006 genauer betrachtet wurden, gezeigt dass bei 74% eine Infektion nachgewiesen werden konnte und alle Patienten ein SIRS durchgemacht haben. Die Letalität dieser Patienten lag bei 53%, welche mit den Zahlen der Literaturen übereinstimmt. Die prospektive Studie, die 23 Patienten aus dem Jahr 2008 umfasste zeigte auch hier bei den chirurgischen ITS-Patienten ein hohes Aufkommen von Infektionen, bei 48% der Patienten konnte eine Infektion sicher nachgewiesen werden. Von den 23 Patienten machten alle Patienten ein SIRS durch und die Letalität lag bei diesem Patientenkollektiv bei 35%. Es ist zu diskutieren, ob das bessere Outcome des prospektiven Datenkollektivs im Zusammenhang mit dem kürzeren Intervall bis zum Einsatz der CVVH steht. Eine Hypothese, der sich andere Studien bisher auch angenommen hatten. Abschließend ist zu sagen, dass die Ergebnisse verdeutlichen, dass weiterhin die Dringlichkeit für effektive kurative Therapiekonzepte besteht, bei einer nach wie vor bestehenden hohen Mortalitätsrate dieser speziellen Patientengruppe.

7 Literaturverzeichnis

1. National Center for Health Statistics, Center for Infectious Diseases. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. Morbidity and Mortality Weekly Report (M. M. W. R.) 1989, 38:31-34.

2. Browne, W.T., Murray, M.J., and Eisenhower, D.D. A population-based study to determine the accuracy of discharge diagnosis in patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock. Crit. Care Med. 1995, 23:A163.

3. Pinner, R.W., Teutsch, S.M., Simonsen, L., and Klug, L.A. Trends in infectious diseases mortality in the United States. JAMA 1996, 275:189-193.

4. Sibbald, W.J. and Vincent, J.-L. Roundtable conference on clinical trials for the treatment of sepsis. Chest 1995, 107:522-527.

5. Bone, R.C., Fisher, C.J., Clemmer, T.P., Slotman, G.J., Metz, C.A., and Balk, R.A. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 1987, 317:653-658.

6. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N. Engl. J.Med. 1987, 317:659-665.

7. Abraham, E., Glauser, M.P., Butler, T., Garbino, J., Gelmont, D., Laterre, P.F., Kudsk, K., Bruining, H.A., Otto, C., Tobin, E., Zwingelstein, C., Lesslauer, W., and Leighton, A. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. JAMA 1997, 277:1531-1538.

8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun.,101(6):1644-55.

9. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel. Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. Dtsch Med Wochenschr 1995, 120: 498-502.

10. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 Jun., 20(6):864-74.

11. Steven D Burdette, MD, Michael R Pinsky. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Online article in Medscape: http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview (Updated Jan 29, 2014).

12. Cavaillon JM, Munoz C, Fitting C, Misset B, Carlet J: Circulating cytokines: The tip of the iceberg? Circ Shock 1992, 38:145–152.

13. Reidy MA, Bowyer DE: Scanning electron microscopy: Morphology of aortic endothelium following injury by endotoxin and during subsequent repair. Atherosclerosis 1997, 26:319–328.

14. Tellez Gil L, Rosello AM, Collado Torres A, et al: Modulation of soluble phases of endothelial/ leukocyte adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 with interleukin-1ß after experimental endotoxic challenge. Crit Care Med 2001, 29:776–781.

15. Dinarello CA, Cannon JC, Wolff SM, et al: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. J Exp Med 1986, 163:1433–1440.

16. van Deventer SJH, Bueller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A: Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. Blood 1990, 76:2520–2526.

17. Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. N Engl J Med 1999, 340:1555–1564.

18. Esmon CT: The protein C pathway. Crit Care Med 2000, 28:44–48.

19. Taylor FB, Haddad PA, Hack E, et al: Twostage response to endotoxin infusion into normal human subjects: Correlation of blood phagocyte luminescence with clinical and laboratory markers of the inflammatory, hemostatic response. Crit Care Med 2001, 29:326–334.

20. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N Engl J Med 2001, 345:408–416.

21. Pinsky MR: Sepsis: A pro- and anti-inflammatory disequilibrium syndrome. Contrib Nephrol 2001, 132:354–366.

22. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C: Immunodepression in sepsis and SIRS assessed by ex vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: A review. J Endotoxin Res 2001, 7:85–93.

23. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 1989, 321:280–287.

24. Matrich GD, Danner RL, Ceska M, et al: Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: The effect of antiinflammatory agents. J Exp Med 1991, 173:1021–1024.

25. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, et al: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988, 318:1481–1486.

26. Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al: Monocyte deactivation: Rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. Intensive Care Med 1996;(suppl 4):474–81.

27. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Cloez-Tayarani I, Fitting C: Immunosuppression in sepsis and SIRS assessed by ex-vivo cytokine production is not a generalized phenomenon: A review. J Endotoxin Res 2001, 7:85–93.

28. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM: Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. J Clin Invest 1991, 88:1747–1754.

29. Randow F, Syrbe V, Meisel C, Krausch D, Zuckerman H, Platzer C, Volk HD: Mechanism of endotoxin desensitization: Involvement of interleukin-10 and transforming growth factor. J Exp Med 1995, 181:1887–1892.

30. Brandtzaeg P, Osnes L, Ostebo R, et al: Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: Identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. J Exp Med 1996, 184:51–60.

31. Granowitz EV, Porat R, Mier JW, et al: Intravenous endotoxin suppresses the cytokine response of peripheral blood mononuclear cells in healthy humans. J Immunol 1993, 151: 1637–1645.

32. He X, Stuart JM: Prostaglandin E2 selectively inhibits human CD4+ T cells secreting low amounts of both IL-2 and IL-4. J Immunol 1999;163:6173–6179.

33. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997, 112:235–243.

34. Vanessa García Moreira, Belén Prieto,Julia San Martín Rodríguez and Francisco V Álvarez. Usefulness of cell-free plasma DNA, procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in febrile patients.Ann Clin Biochem 2010, Vol. 47 No. 3: 253-258.

35. Huttunen R, Kuparinen T, Jylhävä J, Aittoniemi J, Vuento R, Huhtala H, Laine J, Syrjänen J, Hurme M. Fatal outcome in bacteremia is characterized by high plasma cell free DNA concentration and apoptotic DNA fragmentation: a prospective cohort study.
PLoS One. 2011,6(7):e21700.

36. Margraf S, Lögters T, Reipen J, Altrichter J, Scholz M, Windolf J. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs): a potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis. Shock. 2008;30(4):352-8.

37. Zeng L, Gu W, Zhang AQ, Zhang M, Zhang LY, Du DY, Huang SN, Jiang JX.
A functional variant of lipopolysaccharide binding protein predisposes to sepsis and organ dysfunction in patients with major trauma. Ann Surg. 2012, 255(1):147-57.

38. Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers.J Matern Fetal Neonatal Med. 2011, 24 Suppl 2:12-4.

39. Wang L, Han G, Wang R, Chen G, Xu R, Xiao H, Li X, Geng S, Li Y, Li X, Wang J, Feng J, Riedemann NC, Guo R, Shen B, Li Y. Regulation of IL-8 production by complement-activated product, C5a, in vitro and in vivo duringsepsis. Clin Immunol. 2010, 137(1):157-65.

40. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta. 2002, 323:17–29.

41. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Crit Care Med. 1997, 25:607–613.

42. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Crit Care. 1999, 3:45–55.

43. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. Crit Care Med. 2000, 28:950–957.

44. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med. 1998, 24:680–684.

45. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF-alpha and endotoxin levels early after thermal injury. Burns 1997, 23:218–224.

46. Gül M, Ayan M, Seydanoğlu A, Cander B, Girişgin S, Erayman I, Erdem S. The effect of N-acetyl cysteine on serum glutathione, TNF-alpha and tissue malondialdehyde levels in the treatment of sepsis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2011, 17(4):293-7.

47. Hans Flaatten. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999.Critical Care 2004, 8(4): R180–R184.

48. Bone, R.C., Fisher, C.J., Clemmer, T.P., Slotman, G.J., Metz, C.A., and Balk, R.A.

Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 1987, 317:653-658.

49. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N. Engl. J.Med. 1987, 317:659-665.

50. Abraham, E., Glauser, M.P., Butler, T., Garbino, J., Gelmont, D., Laterre, P.F., Kudsk, K., Bruining, H.A., Otto, C., Tobin, E., Zwingelstein, C., Lesslauer, W., and Leighton, A. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. JAMA 1997, 277:1531-1538.

51. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R., Fein A., Knaus W.A., Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; Vol.101: 1644-1655.

52. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med.1992, 20(6):864-74.

53. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med. 1999, 340(3):207-14.

54. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med.2003, 348(2):138-50.

55. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med.2006, 34(6):1589-96.

56. Steven D Burdette, MD, Michael R Pinsky. Systemic Inflammatory Response Syndrome Treatment & Management. Online article in Medscape: http://emedicine.medscape.com/article/168943-treatment (Updated Jan 29, 2014).

57. McCoy C, Matthews SJ. Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. Clin Ther. 2003, 25:396-421.

58. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock.N Engl J Med. 1984, Nov 1;311(18):1137-43.

59. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. Ann Intern Med. 2004, Dec 7;141(11):891.

60. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med. 1998, Apr;26(4):645-50.

61. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med. 1999,Apr;27(4):723-32.

62. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002, Aug 21;288(7):886-7.

63. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2004, Aug 28;329(7464):480.

64. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004, Jul;32(7):1626-7.

65. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al.Hydrocortisone Therapy for Patients With Septic Shock.N Engl J Med. 2008, Jan 10;358(2):111-24.

66. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Eng J Med. 2006, 354:449-61.

67. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. JAMA. 1998, Apr;104(4):343-8.

68. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. Intensive Care Med. 2000, Jul;26(7):915-21.

69. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004, Aug;8(4):R204-12.

70. Liano F. and Pascual J. Outcomes in acute renal failure. Semin Nephrol. 1998, Sep;18(5):541-50.

71. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Jama 2005, Aug 17;294(7):813-8.

72. Goris R.J., Boekhorst T.P., Nuytinck J.K.S., Gimbrère J.S., Multiple-Organ-Failure: Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; Vol.120: 1109-1115.

73. Schaer G.L., Fink M.P., Chernow B., Ahmed S., Parrillo J.E., Renal haemodynamics and prostaglandin E2 excretion in a non-human primate model of septic shock. Crit Care Med 1990; Vol.18: 52-59.

74. Bock H.A., Mueller V., Hermle M., Brummer F.P., Thiel G., Endotoxin increases glomerular haemodynamic resistance by sequential activation of thromboxane, PAF and endothelin 1. Kid Intern 1994; Vol.45: 1784.

75. Walker PD, Barri Y, and Shah SV.Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity.Ren Fail 1999, May-Jul;21(3-4):433-42.

76. Heyman SN, Reichman J, and Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. Invest Radiol 1999, Nov;34(11):685-91.

77. Kolonko A,Wiecek A, and Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. J Nephrol. 1998, May-Jun;11(3):151-6.

78. Langenecker SA. et al. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med. 1994, Nov;22(11):1774-81.

79. HampelH. et al. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001;96:2206-10.

80. Haller M. and Schelling G. Acute kidney failure. Physiopathology-clinical diagnosis-therapy. Anaesthesist, 2000, Apr;49(4):349- 52.

81. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005, Aug 17;294(7):813-8.

82. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.Crit Care Med. 1995, 23(10):1638-52.

83. C. Morath, Zeier M, Akutes Nierenversagen. Nephrologe 2009,4:99–100.

84. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. Crit Care 2005;9(6):R700-9.

85. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, Le Gall JR, Druml W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2002, Sep;30(9):2051-8.

86. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, MacLeod AM. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. QJM 2002, Sep;95(9):579-83.

87. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. Crit Care Med 2001, Oct;29(10):1910-5.

88. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med 2000, Jul;26(7):915-21.

89. Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure in a 'closed' ICU system. Am J Respir Crit Care Med 2000, Jul;162(1):191-6.

90. Liano 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, May;66:S16-24.

91. 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. Crit Care Med 1996, Feb;24(2):192-8.

92. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. Anesthesiology 2009, Mar;110(3):505-15.

93. Goldberg R, Dennen P. Long-term outcomes of acute kidney injury. Adv Chronic Kidney Dis. 2008, Jul;15(3):297-307.

94. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988-2002. J Am Soc Nephrol 2006, Vol. 17, page(s) 1143-1150.

95. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in medicare beneficiaries, 1992 to 2001. J Am Soc Nephrol 2006, Apr;17(4):1135-42.

96. Feest TG,Round A, and Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. Bmj, 1993, February 20; 306(6876): 481–483.

97. Liano F and Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community based study. Kidney Int, 1996, Sep;50(3):811-8.

98. Schettler G., Das akute Nierenversagen, Innere Medizin 1995; Thieme Verlag: 780-781.

99. Vivino G et al. Risk factors for acute renal failure in trauma patients. Intensive Care Med, 1998, Aug;24(8):808-14.

100. Brandt, MM, et al. Renal dysfunction in trauma: even a little costs a lot. J Trauma, 2007, 62: 1362-1364.

101. Suen, W.S., et al.,Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Angiology, 1998. 49(10): p. 789-800.

102. Kellum, J.A., R. Bellomo, and C. Ronco, The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. Contrib Nephrol, 2007. 156: p.10-6.

103. Prescott, G.J., et al.,A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22 (9): 2513-2519.

104. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. Am J Med 2005, 118 (8): 827-832.

105. Jorres A, Gahl GM, Dobis C et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. Lancet 1999, Oct 16;354(9187):1337-41.

106. Uchino, S., et al.,Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. Int J Artif Organs, 2007. 30(4): p. 281-92.

107. Liano, F., et al., Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. Kidney Int, 2007. 71(7): p. 679-86.

108. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. Engl J Med. 2002;346:305-310.

109. Abreo K., Moorthy V., Osborne M., Changing patterns and outcome of ARF requiring haemodialysis. Arch Intern Med 1986; Vol.146: 1338-1341.

110. Heering P., Morgera S., Schmitz F.J., Schmitz G., Willers R., Schultheiss H.P., Strauer B.E., Grabensee B. Cytokine removal and cardiovascular haemodynamics in septic patients with CVVH. Inten Care Med 1997; Vol.23: 288-296.

111. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W., Continuous veno-venuous hemofiltration: An alternative to CAVH and HDF in ARF. Am Journ Kid Dis 1991; Vol.18(4): 451-458.

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

113. Wendon J., Smithies M., Sheppard M., Bullen K., Continuous high volume venous-venous haemofiltration in acute renal failure. Intensive Care Med 1989; Vol.15: 358-363

114. Ronco, C., D. Cruz, and R. Bellomo, Continuous renal replacement in critical illness. Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 309-19.

115. Van Biesen, W., N. Veys, and R. Vanholder, Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths. Contrib Nephrol, 2007. 156: p. 304-8.

116. Bell, M., et al., Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive Care Med, 2007. 33(5): p. 773-80.

117. Noble, J.S., K. Simpson, and M.E. Allison, Long-term quality of life and hospital mortality in patients treated with intermittent or continuous hemodialysis for acute renal and respiratory failure. Ren Fail, 2006. 28(4): p. 323-30.

118. Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Tumor necrosis factor clearances during veno-venous hemodiafiltration in the critically ill. ASAIO Trans 1991; 37:322-323.

119. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al: Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? Intensive Care Med 1999; 25:903-910.

120. Grooteman MP, Groeneveld AB: A role for plasma removal during sepsis? Intensive Care Med 2000; 26:493-495.

121. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. Crit Care Med 2004; 32:801-805.

122. Ponikvar R: Blood purification in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:63-67.

123. Tetta C, Bellomo R, Inguaggiato P, et al: Endotoxin and cytokine removal in sepsis. Ther Apher 2002; 6:109-115.

124. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. Lancet 2000; 356:26-30.

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

126. Hernandez D, Diaz F, Rufino M, et al. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: natural history and risk factors. J Am Soc Nephrol 1998;9: 1507-1511.

127. Walter H. Hörl: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik, 5.überarbeitete und erweiterte Auflage 2008, 47-49.

128. Ulrich Kuhlmann, Dieter Walb, Nephrologie: Pathophysiologie- Klinik-Nierenersatzverfahren; 5.überarbeitete und erweiterte Auflage 2008, 549-551.

129. Abramson S, Niles JL: Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 1999; 8: 701-7.

130. Mutschler E, Geisslinger G, Kromer HK, Schäfer-Korting M: Herz-Kreislauf-System / Blut / Hämostase / Antikoagulanzien, Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001, pp 506-12.

131. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985, Oct;13(10):818-29.

132. William A. Knaus: APACHE 1978–2001: The development of a quality assurance system based on prognosis: Milestones and personal reflections., Archives of Surgery, 2002, Vol: 137:37-41.

133. Knaus WA Draper EA et al. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-829.

134. Marschall JC et al. Multiple Organ Dysfunction Score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care med.1995;23:1638-52.

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

136. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. Ann Emerg Med. 2006;48(5):583-90.

137. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med. 1999; 340(3): 207-14.

138. Goris R.J., Boekhorst T.P., Nuytinck J.K.S., Gimbrère J.S., Multiple-Organ-Failure: Generalized autodestructive inflammation ? Arch Surg 1985; Vol.120: 1109-1115.

139. Eric A.J. Hoste, Norbert H. Lameire, Raymond C. Vanholder, Dominique D. Benoit, Johan M.A. Decruyenaere and Francis A. Colardyn: Acute Renal Failure in Patients with Sepsis in a Surgical ICU: Predictive Factors, Incidence, Comorbidity, and Outcome. J Am Soc Nephrol; 14:1022-1030.

140. de Mendonca, A., et al., Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med, 2000. 26(7): p. 915-21.

141. Abosaif, N.Y., et al., The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. Am J Kidney Dis, 2005. 46(6): p. 1038-48.

142. Heering P., Morgera S., Schmitz F.J., Schmitz G., Willers R., Schultheiss H.P., Strauer B.E., Grabensee B., Cytokine removal and cardiovascular haemodynamics in septic patients with CVVH. Inten Care Med 1997; Vol.23: 288-296.

143. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K., Robinson M., Rudy D.W. Continuous veno-venuous hemofiltration: An alternative to CAVH and HDF in ARF. Am Journ Kid Dis 1991; Vol.18(4): 451-458.

144. Wendon J., Smithies M., Sheppard M., Bullen K., Continuous high volume venous-venous haemofiltration in acute renal failure. Intensive Care Med 1989; Vol.15: 358-363.

145. Brocklehurst I.C., Thomas A.N., Kishen R., Guy J.M., Creatinine and urea clearance during CVVH in critically ill patients. Anaesthesia 1996; Vol.51: 551-553.

146. Burchardi H., History and development of continuous renal replacement therapy. Kid Intern 1998; Vol.53(Suppl.66): 120-124.

147. Chima C.S., Meyer L., Hummell A.C., Bosworth C., Heyka R., Paganini E.P. ,Protein catabolic rate in patients with ARF on continuous arteriovenuous hemofiltration.

Am Soc Nephrol 1993; Vol.3: 1516-1521.

148. Clark W.R., Murphy M.H., Alaka K.J., Mueller B.A., Pastan S.O., Macias W.L., Urea kinetics during Continuous hemofiltration. ASAIO Journ 1992; Vol.38: 664-667.

149. Morgera S., Heering P., Szentandrasi T., Manassa E., Heintzen M., Willers R., Passlick-Deetjen J., Grabensee B., Comparsion of lactate versus acetate based haemofiltration replacement fluid in patients with ARF. Ren Fail 1997; Vol.19(1): 155-164.

150. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, Lee JC, Moreno
L, Sakai K. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. Am J Kid Dis 1996; 28 (Suppl 3):S81-S89.

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

152. Maggiore, Q., et al., Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15 Suppl 1: p. 68-73.

153. Prakash J, Murthy AS, Vohra R, Rajak M, Mathur SK. Acute renal failure in the intensive care unit. J Assoc Physics India. 2006;54:784–8.

154. El-Shahawy MA, Agbing LU, Badillo E. Severity of illness scores and the outcome of acute tubular necrosis. Int Urol Nephrol. 2000;32:185–91.

155. Kohli HS, Bhat A, Jairam A, Aravindan AN, Sud K, Jha V, et al. Predictors of mortality in acute renal failure in a developing country: A prospective study. Ren Fail. 2007;29:463–9.

156. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F. Arteriovenous haemofiltration: A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics; Klin. Wochenschr. 1977;55:1121–2.

157. An S. de Vriese, Francis A. Colardyn, Jan J. Philipp E, Raymond C. Vanholder,* Johan H. de Sutter and Norbert H. Lameire. Cytokine Removal during Continuous Hemofiltration in Septic Patients; J Am Soc Nephrol 1999, 10: 846–853.

158. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP, Strauer BE, Grabensee B: Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med 1997, 23: 288–296.

159. Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J: Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNFa plasma concentrations. Intensive Care Med 1997, 23: 878–884.

160. van Bommel EF, Hesse CJ, Jutte NH, Zietse R, Bruining HA, Weimar W: Impact of continuous hemofiltration on cytokines and cytokine inhibitors in oliguric patients suffering from systemic inflammatory response syndrome. Renal Failure 1997, 19: 443–454.
161. Hoffman JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D: Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. Kidney Int 1995, 48: 1563–1570.

162. Tonnesen E, Hansen MB, Hohndorf K, Diamants M, Bendtzen K, Wanscher M, Toft P: Cytokines in plasma and ultrafiltrate during continuous arteriovenous haemofiltration. Anaesth Intensive Care 1993, 21: 752–758.

163. Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. Crit Care Med 1993, 21: 522–526.

164. McDonald BR, Metha RL: Transmembrane flux of IL-1 223 and TNFa in patients undergoing continuous arteriovenous hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1990, 1: 368.

165. Cottrell AC, Mehta RL: Cytokine kinetics in septic ARF patients on continuous veno-venous hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1992, 3: 361.

166. Wakabayashi Y, Kamijou Y, Soma K, Ohwada T: Removal of circulating cytokines by continuous haemofiltration in patients with systemic inflammatory response syndrome or multiple organ dysfunction syndrome. Br J Surg 1996, 83: 393–394.

167. Braun N, Giolai M, Rosenfeld S, Banzhaff W, Fretschner R, Weinstock C, Erley C, Muller GA, Warth H, Northoff H, Risler T: Clearance of interleukin-6 during continuous veno-venous hemofiltration in patients with septic shock: A prospective, controlled clinical study. J Am Soc Nephrol 1993, 4: 336.

168. Sanchez-Izquierdo Riera, J. A., J. L. Perez Vela, M. J. Lozano Quintana, E. Alted Lopez, B. Ortuno de Solo, and A. Ambros Checa. Cytokine clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. Am. J. Kidney Dis. 1997, 30:483–488.

169. van Bommel, E. F. H.. Should continuous renal replacement therapy be used for “non-renal” indications in critically ill patients with shock? Resuscitation 1997, 33:257–270.

170. Bellomo, R., P. Tipping, and N. Boyce. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. Crit. Care Med. 1993, 21:522–526.

171. Lee, P. A., J. R. Matson, R. W. Pryor, and L. B. Hinshaw. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for Staphylococcus aureus induced septicemia in immature swine. Crit. Care Med. 1993, 21:914–924.

172. Heering, P., S. Morgera, F. J. Schmitz, G. Schmitz, R. Willers, H. P. Schultheis, B. E. Strauer, B. Grabensee. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous hemofiltration. Intensive Care Med. 1997, 23:288–296.

173. Gasche, Y., M. Pascual, P. M. Suter, H. Favre, J. C. Chevolet, and J. A. Schifferli. Complement depletion during hemofiltration with polyacrylonitrile membranes. Nephrol. Dial. Transplant 1996, 11:117–119.

174. Tonnessen, E., M. B. Hansen, K. Hohndorf, M. Diamants, K. Bendtzen, M. Wanscher, and P. Toft.Cytokines in plasma and ultrafiltrate during continuous arteriovenous hemofiltration. Anaesth. Intensive Care 1993, 21:752–758.

175. Kellum, J. A., J. P. Johnson, D. Kramer, P. Palevsky, J. J. Brady, and M. R. Pinsky. Diffusive versus convective therapy: effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. Crit.Care Med. 1998. 26:1995–2000.

176. Emre F. Yekebas et al: Impact of different modalities of continuous venovenous hemofiltration on sepsis-induced alterations in experimental pancreatitis. Kidney International 2002, Vol. 62 pp. 1806–1818.

177. Rogiers P, Zhang H, Smail N, et al: Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-α attenuation during endotoxic shock. Crit Care Med 1999, 27:1848–1855.

178. Sander A, Armbruster W, Sander B, et al: Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations. Intensive Care Med 1997, 23:878–884.

179. Van Bommel EF, Hesse CJ, Jutte NH, et al: Impact of continuous hemodialysis hemofiltration on cytokines and cytokine inhibitors in oliguric patients suffering from systemic inflammatory response syndrome. Renal Fail 1997, 19:443–454.

180. G. Pupelis, H. Plaudis, A. Grigane, K. Zeiza & G. Purmalis. Continuous veno-venous haemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis: 6-year experience. Taylor & Francis 2007 ,ISSN 1477-2574.

181. Richard SH, Irene EK. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003, 348: 138-50.

182. Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. Artif Organs 2003, 27:792-801.

183. Johnson C. Role of cytokines and their antagonists. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1999, 71-5.

184. Pezzilli R, Ceciliato R, Barakat B, Corinaldesi R. Immunemanipulation of the inflammatory response in acute pancreatitis. What can be expected? JOP 2004, 5:115-21.

185. Mitaka C., Tomita M.: Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion therapy for septic shock. Shock 2011; 36(4):332-8.

186. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C.: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009, 301(23):2445-52.

187. Richard Rokyta Jr, Martin Matejovic, Ales Krouzecky, Karel Opatrny Jr, Jiri Ruzicka and Ivan Novak: Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients.Nephrol Dial Transplant 2004, 19: 623–630.

8 Lebenslauf

Lebenslauf aus Datenschutzgründen nachträglich entfernt

9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr.med. J.Windolf, Direktor der Klinik für Unfall-und Handchirurgie der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. S. Flohé für die exzellente Betreuung und Geduld…ich weiss, dass die bunten Grafiken nur schwer zu ertragen waren. Ich weiss die Geduld und die konstante Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit wirklich zu schätzen. Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Kindgen-Milles und Herrn Prof. Dr. phil. nat. M. Scholz für die freundschaftliche und professionelle Betreuung und Förderung bedanken. Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner lieben study nurse des wissenschaftlichen Labors der Klinik für Unfall-und Handchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf, Lina Grassmann bedanken, vor allem für die Hilfestellung bei Problemen und die exzellente Zusammenarbeit. Und zu guter letzt tausend Dank an meine lieben Eltern, die mich durchweg unterstützen und mich auf ihre spezielle Art und Weise stets zur Fertigstellung motiviert haben.

Eidesstattliche Versicherung

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

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift