

Großporige Hämofiltration bei septischen Patienten im akuten Nierenversagen

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Innere Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Stanislao Morgera

geboren am 18.10.1966 in Düsseldorf

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Vortrag vor der Fakultät am: 17.01.2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. Ulrich Kunzendorf, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
2. Prof. Dr. Danilo Fliser, Medizinische Hochschule Hannover

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Das septische Multiorganversagen	5
1.2. Die Niere im septischen Krankheitsbild	6
1.3. Nierenersatztherapie	7
1.4. Klassische Therapiestrategien zur Behandlung des septischen Multiorganversagens	10
1.5. Adjuvante Therapieansätze zur Behandlung des septischen Multiorganversagens	10
1.6. Mediatorelimination mit Hilfe kontinuierlicher Nierenersatzverfahren	12
1.7. Fragestellung und Gegenstand der Untersuchung	15
1.8. Gliederung der Arbeit	15
2. Darstellung der eigenen Arbeiten	16
2.1. Großporige Hämofiltration	16
2.2. Entwicklung der großporigen Hämofilter	17
2.3. Technische Daten P1SH und P2SH	17
2.3.1 Eigenschaften der Hämofilter	17
2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie	18
2.3.3 In-vitro Performance	19
2.3.4 In-vitro Bestimmung des cut-off points	20
2.4. Klinische Daten zur großporigen Hämofiltration	21
2.4.1 Anwendbarkeit und Sicherheit der großporigen Hämofiltration	21
2.4.2 Einfluss der großporigen Hämofiltration auf die kardiovaskuläre Hämodynamik	21
2.4.3 Einfluss der großporigen Hämofiltration auf den Proteinhaushalt	21
2.4.4 Einfluss der großporigen Hämofiltration auf den Gerinnungsstatus	22
2.4.5 Elimination septischer Mediatoren	22
2.4.6 Einfluss der großporigen Hämofiltration auf immunkompetente Zellen septischer Patienten	23

2.5.	Ansätze zur Optimierung der großporigen Hämofiltration	24
2.5.1.	Konvektiver und diffusiver Stofftransport	24
2.5.2.	Super high cut-off Hämofilter (P2XS)	25
2.5.2.1.	TNF- α Elimination	25
2.5.2.2.	Technische Daten P2XS	26
2.5.2.3.	In-vitro Daten P2XS	27
3.	Diskussion	28
4.	Zusammenfassung	36
	Literaturverzeichnis	38
	Eidesstattliche Versicherung	51
	Lebenslauf	52
	Danksagung	53
	Anhang: Originalartikel	54

Abkürzungsverzeichnis

MOV	Multiorganversagen
CAVH	Continuous arterio-venous hemofiltration (Kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration)
CVVH	Continuous veno-venous hemofiltration (Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration)
CVVHD	Continuous veno-venous hemodialysis (Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse)
CVVHDF	Continuous veno-venous hemodiafiltration (Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration)
LPS	Lipopolysaccharid
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-1ra	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
PML	Polymorphkernige Leukozyten
kD	Kilodalton
p	Signifikanzniveau
UF	Ultrafiltration
TMP	Transmembrandruck
QB	Blutfluss
Mw	Molekulargewicht
D	Dalton
Lp	Liquid permeability (Flüssigkeitspermeabilität)

1. Einleitung

1.1. Das septische Multiorganversagen

Die Sepsis und daraus resultierend das septische Multiorganversagen (MOV) stellt eines der bedeutendsten Probleme in der heutigen Intensivmedizin dar. Trotz des enormen Fortschritts in der Behandlung schwerstkranker Patienten konnte die Letalität der Sepsis nicht entscheidend gesenkt werden (1, 2) [E 1]. In Deutschland wird die jährliche Zahl an Patienten mit intensivpflichtigem septischen Krankheitsbild auf 50.000-100.000 Patienten geschätzt (3). Die durchschnittlichen Fallkosten für einen Patienten mit schwerer Sepsis liegen bei ca. 25.000 Euro und machen 20 bis 40% der Gesamtkosten in der Intensivmedizin Deutschlands aus (3).

Ätiologisch liegt der Sepsis eine überschießende und unkontrollierte Reaktion im Zusammenwirken von generalisierter Inflammation, Antiinflammation, Koagulation und Fibrinolyse zugrunde. Aus einer zunächst lokalisierten und kontrollierten Abwehrreaktion entsteht das Krankheitsbild der Sepsis, wenn physiologische Inhibitormechanismen aus der Kontrolle geraten. Vielfältige Noxen - einschließlich aller Klassen von Mikroorganismen oder auch bakterielle Toxine wie das Endotoxin gramnegativer Bakterien bzw. Superantigene und Peptidoglykane grampositiver Bakterien - können eine mediatorbedingte Systemerkrankung unter dem klinischen Bild der Sepsis verursachen.

In den meisten Fällen handelt es sich bei einer septischen Erkrankung um im Krankenhaus erworbene Infektionen (4). Pneumonien stehen an erster Stelle (40%), gefolgt von Peritonitiden (23%), Infektionen der ableitenden Harnwege (20%), der Haut (10%) oder durch intravasal liegende Katheter (5%) (4). Es dominieren die bakteriellen vor mykotischen und viralen Infektionen. Handelte es sich bei der Ursache einer bakteriellen Sepsis vor 10 Jahren zumeist noch um gramnegative Bakterien (5), so fällt heute eine deutliche Zunahme der Inzidenz der grampositiven Infektionen auf (6).

Die Schwere des septischen Prozesses hängt primär vom Ausmaß und Ablauf der Entzündungsreaktion des Patienten auf die auslösende Noxe, aber auch von der Grundkrankheit, der Art, Anzahl, Pathogenität und Virulenz der Erreger ab.

Viele Studien mit unterschiedlichsten konventionellen und adjuvanten Therapieansätzen haben gezeigt, wie schwer es ist, Einfluss auf das oftmals fatal verlaufende Krankheitsbild zu nehmen (7-10). Wird das septische Krankheitsbild überlebt, so ist die

Lebensqualität und Lebenserwartung der betroffenen Patienten dennoch als günstig einzustufen [E 1].

Zirkulierende, entzündliche Mediatoren sind an der Entstehung der Sepsis und ihrer Komplikationen entscheidend beteiligt. Ihnen wird eine große Bedeutung in der Induktion sekundärer Organläsionen zugeschrieben (11). Die Elimination oder Antagonisierung dieser überschüssenden Entzündungsreaktion könnte die unkontrolliert ablaufende systemische Entzündungsreaktion mildern (12, 13) und den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Eigene Arbeiten:

Artikel E 1: Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH: Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis. 2002, 40:275-9

1.2. Die Niere im septischen Krankheitsbild

Häufig tritt im Rahmen eines septischen Multiorganversagens ein akutes Nierenversagen auf. Die Ätiologie des septischen akuten Nierenversagens ist bislang nicht hinreichend geklärt. Die veränderte hämodynamische Situation in der Sepsis, die Endotoxinämie sowie die direkte toxische Wirkung septischer Mediatoren auf die Tubuluszellen scheinen einzeln oder in Kombination zur Etablierung des akuten Nierenversagens beizutragen. Ultrastrukturelle Untersuchung von Nieren mit septischem akuten Nierenversagen zeigen eine interstitielle Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten (PML) und begleitendem intrazellulären Ödem der peritubulären Kapillaren bei ultrastrukturell normalen Glomeruli (14).

Die aktuelle Datenlage zur Bedeutung der renalen Hämodynamik im septischen Krankheitsbild wird kontrovers diskutiert. Einige tierexperimentelle Studien konnten eine signifikante Reduktion der glomerulären Filtrationsrate nachweisen. Begleitend zeigte sich ein Abfall der renalen Durchblutung sowie ein Anstieg des intrarenalen Gefäßwiderstandes. Die tubuläre Funktion blieb, zumindest in der Anfangsphase, unbeeinflusst (14).

Andere Studien wiederum berichten, dass die renale Durchblutung und glomeruläre Filtrationsrate im septischen Krankheitsbild weitestgehend unbeeinflusst bleiben oder

gar ansteigt. So zeigten Brenner und Mitarbeiter durch perkutane Anlage einer Thermodilutionssonde, dass bei septischen Patienten der renale Blutfluss und die medulläre Nierendurchblutung ansteigen (15). Diese Daten werden durch tierexperimentelle Untersuchungen gestützt (16, 17).

Obwohl die Datenlage zur renalen Hämodynamik uneinheitlich ist, gilt heute als allgemein anerkannt, dass die Veränderungen der renalen Durchblutung allein die Entstehung des septischen akuten Nierenversagens nicht hinreichend erklären. Nicht-hämodynamische Faktoren sind in der Induktion und Unterhaltung eines septischen akuten Nierenversagens beteiligt. Endotoxin scheint hierbei eine eigenständige pathogenetische Rolle zu spielen, in dem es direkt oder über Induktion weiterer Mediatoren renal toxische Wirkungen entfaltet (18, 19). Verschiedene Mediatoren, unter anderem auch TNF- α , stehen derzeit im Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses (20-22). Knotek und Mitarbeiter beobachteten, dass durch Antagonisierung von Lipopolysaccharid (LPS) stimuliertem TNF- α mittels eines löslichen TNF- α Rezeptors (TNFRp55) das Auftreten eines septischen Nierenversagens günstig beeinflusst werden kann (23). In einem Escherichia coli induzierten Maus-Sepsismodel wiesen Cunningham und Mitarbeiter nach, dass die Wirkung des TNF- α über renale TNF- α Rezeptoren vermittelt wird (24). TNF- α Rezeptor defiziente Mäusestämme zeigten hierbei eine Resistenz gegen ein LPS induziertes akutes Nierenversagen. Wie TNF- α seine toxische Wirkung entfaltet, ist nicht vollständig geklärt. Klar scheint, dass über die renale TNF- α Rezeptor Aktivierung apoptotische Prozesse initiiert werden, die zur Tubulusschädigung beitragen (25-27).

1.3. Nierenersatztherapie

Im gesunden Organismus sind die Nieren die wichtigsten Kontrollorgane zur Erhaltung einer konstanten Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit. Hierzu zählt die Elimination von Endprodukten des Stoffwechsels, die Osmoregulation und Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes, die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes sowie die endokrine Sekretion von Hormonen und Vitaminen. Für den Verlust der Nierenfunktion gibt es bis heute keinen vollwertigen Ersatz. Die Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie ergibt sich aufgrund der Akkumulation endogener und exogener harnpflichtiger Toxine. Kernstück der extrakorporalen Elimination stellt der Hämofilter

dar. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um eine semipermeable Membran, die den Durchtritt von Flüssigkeit und in Flüssigkeit gelösten Substanzen erlaubt. Diese Hämofilter werden heute entweder aus Cellulose in unmodifizierter bzw. auch modifizierter Form erstellt oder aus synthetischen Materialien hergestellt. Synthetische Hämofilter bestehen aus Polymeren wie Polysulfon, Polyamid, Polyacrylnitrit, Polycarbonat oder Polymethylmetacrylat. Ihnen wird eine gute Blutverträglichkeit zugesprochen, weshalb sie auch als „biokompatibel“ bezeichnet werden (28-30). Im intensivmedizinischen Bereich haben sich zur Behandlung des akuten Nierenversagens synthetische Hämofilter durchgesetzt (31-33).

Die Elimination harnpflichtiger Substanzen über den Hämofilter kann als Diffusion oder auch als Konvektion erfolgen. Die Diffusion beruht auf dem physikalische Prinzip der Braun`schen Molekularbewegung. In Flüssigkeit gelöste Stoffe bewegen sich entlang eines Konzentrationsgradienten und streben ein Konzentrationsgleichgewicht an. Der diffusive Stofftransport ist hervorragend geeignet zur Elimination kleinmolekularer Substanzen, wie z.B. Kalium, Kreatinin oder Harnstoff.

Der konvektive Stofftransport erfolgt entlang eines Druckgradienten (Transmembrandruck) an der semipermeablen Membran. Durch Ausübung einer externen Kraft erfolgt der Flüssigkeitstransport von der Überdruckseite im Blutkompartiment des Hämofilters zur Seite mit dem niedrigeren Druck, dem Ultrafiltratkompartiment des Hämofilters. Durch die Flüssigkeitsbewegung werden in der Flüssigkeit gelöste Substanzen mitgerissen und eliminiert. Hämofiltrationsmembranen werden hinsichtlich ihrer Permeabilitätseigenschaften für Wasser, dem sogenannten Ultrafiltrationskoeffizienten, in Low-Flux- und High-Flux-Hämofilter eingeteilt. Der Ultrafiltrationskoeffizient gibt an, wie viel Milliliter Plasmawasser bei einem Transmembrandruck von 1 mmHg Druckdifferenz pro Stunde filtriert wird. Werden im Rahmen einer Nierenersatztherapie hohe Filtrationsraten angestrebt, so werden vorzugsweise High-flux-Filter eingesetzt. Dies ist im intensivmedizinischen Bereich vor allem bei den hochvolumigen Hämofiltrationstherapien notwendig (34-37).

Der konvektive Stofftransport zeichnet sich gegenüber dem diffusiven Stofftransport durch seine günstigeren Eliminationseigenschaften für „Mittelmoleküle“, z.B. β_2 -Mikroglobulin, Myoglobin oder einige Zytokine aus. In der Behandlung des septischen akuten Nierenversagens werden, vor allem wegen der günstigeren Elimination von Mittelmolekülen, konvektive Nierenersatztherapieverfahren favorisiert (38-41).

Die Eliminationsleistung eines Hämofilters hängt sowohl für den diffusiven als auch für

den konvektiven Stofftransport im Wesentlichen von der Porengröße des Hämofilters, der Anzahl der Poren und der verwendeten Membranoberfläche ab. Adsorptive Eigenschaften der Hämofilter spielen derzeit eine nur untergeordnete Rolle (42). Bei den für die Nierenersatztherapie konzipierten Hämofiltern besteht für kleinmolekulare Stoffe eine freie Filtrierbarkeit, d.h., die Moleküle können den Hämofilter ungehindert passieren. Hierzu zählen Moleküle wie Kreatinin, Harnstoff, Kalium und andere Elektrolyte aber auch Glukose, Bikarbonat, Harnsäure, Aminosäuren etc.. Erst bei höherem Molekulargewicht (zirka ab 8000-10000 Dalton) erfolgt an der Membran eine molekulare Siebung. Der Grenzwert für die Permeabilität ist im Wesentlichen willkürlich festgelegt und verfolgt das Ziel, den Verlust von essentiellen Eiweißen zu vermeiden.

In welchem Ausmaß eine Molekülart entsprechend ihrer Größe eine Membran passieren kann, wird durch den Siebkoeffizienten angegeben. Der Siebkoeffizient ist der Koeffizient aus Konzentration im Ultrafiltrat und im Blut. Der Siebkoeffizient muß für jede Substanz einzeln bestimmt werden und variiert je nach eingesetzter Hämofiltrationsmembran. Für Substanzen, die die Hämofiltrationsmembran ungehindert passieren können, ist der Siebkoeffizient 1. Für Substanzen, welche die Membran nicht passieren können ist er 0.

Die erste erfolgreiche Behandlung eines nierenersatztherapiepflichtigen akuten Nierenversagens erfolgte 1948 durch W.J. Kolff (43). Heute ist die Nierenersatztherapie nicht mehr aus der modernen Intensivmedizin wegzudenken. Wurde die Nierenersatztherapie in den Pionierjahren vorwiegend intermittierend eingesetzt, so haben sich heute kontinuierliche Verfahren durchgesetzt (44-46). Ihnen wird eine, gegenüber den intermittierenden Nierenersatztherapien, günstigere hämodynamische Verträglichkeit zugesprochen. Ferner ermöglichen kontinuierliche Verfahren eine unlimitierte parenterale Ernährung bei optimaler Flüssigkeits- und Harnstoffbilanz (47). Notwendige Infusionen von Medikamenten und künstliche Ernährung sind ohne zusätzliche Volumenbelastung möglich. Temperatur sowie Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt können durch die kontinuierlichen Verfahren graduell und schonend beeinflusst werden (44, 47, 48).

1.4. Klassische Therapiestrategien zur Behandlung des septischen Multiorganversagens

In der Sepsistherapie wird zwischen den kausalen antimikrobiellen und den operativ-interventionellen Maßnahmen zur Herdsanierung, den supportiven intensivmedizinischen sowie den adjuvanten therapeutischen Ansätzen unterschieden. Die Standardtherapie der Sepsis gründet sich auf die gezielte antibiotische und chirurgische Herdsanierung und, falls erforderlich, die supportive Therapie des Multiorganversagens (49, 50). Die resistenzgerechte antibiotische Therapie richtet sich direkt gegen Bakterien, Pilze bzw. Viren. Die Wahl des Antibiotikums und der Zeitpunkt des Therapiebeginns haben Einfluss auf die Sterblichkeit (51-53). Das Ziel der Herdsanierung ist die Elimination des infektiösen Fokus. Hierzu dienen chirurgische Verfahren, wie Exzision, frühzeitige Laparotomie und Spülbehandlung. Bei der supportiven Therapie stehen eine sofortige und adäquate Volumensubstitution, im septischen Schock die Applikation von Katecholaminen sowie der technische Ersatz ausgefallener Organe im Vordergrund (50).

1.5. Adjuvante Therapieansätze zur Behandlung des septischen Multiorganversagens

Die dem septischen Multiorganversagen zu Grunde liegenden und sich selbst unterhaltenden Mediatorenetzwerke werden bisher mit der intensivmedizinischen Behandlung nicht unmittelbar therapiert (54). Ein infektiöser Fokus induziert eine zielgerichtete Aktivierung einer Vielzahl von Abwehrfunktionen mit dem Ziel der Abtötung der Mikroorganismen und Neutralisation ihrer Toxine. Kommt es dennoch zur weiteren Expansion des infektiösen Fokuses, so erfolgt neben der Invasion der Mikroorganismen in die Blutbahn auch eine systemische Einschwemmung inflammatorischer Mediatoren. Trotz optimaler chirurgischer und antibiotischer Therapie entwickelt sich oftmals ein Circulus vitiosus unter Anhäufung von systemisch wirksamen septischen Mediatoren, konsekutiver Endothelschädigung und weiterer Mediatorfreisetzung (Abbildung1).

Zu den adjuvanten Therapieverfahren in der Behandlung der Sepsis zählen Maßnahmen der Toxinneutralisation und -elimination als auch Eingriffe in die

dysregulierte Homöostase der verschiedenen Komponenten des Immun-, Komplement- und Gerinnungssystems (55).

Inflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-1, IL-6 oder TNF- α wird eine maßgebliche pathophysiologische Rolle in der Entstehung und Unterhaltung der Sepsis zugesprochen. Hieraus leitete sich beginnend in den neunziger Jahren die Entwicklung der Antiendotoxin- und Antizytokin- Strategien ab. Mittels Neutralisation der verantwortlichen Mediatoren und selektiver Blockierung ihrer Zielrezeptoren glaubte man, die verhängnisvolle Entwicklung des MOV aus einer Sepsis abwenden zu können. Obwohl dieser Ansatz im Tierexperiment exzellente Ergebnisse lieferte, blieb diese Strategie beim Menschen ohne durchschlagenden Erfolg. Die Mortalität ließ sich nicht günstig beeinflussen, in einzelnen Studien kam es gar zu einem Anstieg der Mortalität (56-62).

Proinflammatorische Zytokine spielen eine wichtige Rolle in der lokalen Infektabwehr und Infektisolierung. Sie sind entscheidend an der Abwehr und Tötung von infektiösen Erregern beteiligt und essentieller Bestandteil der Immunfunktion (63). IL-1 stimuliert beispielsweise die Induktion von T-Lymphozyten; über TNF- α werden Makrophagen/Monozyten aktiviert. Eine komplette Blockade dieser essentiellen initialen Immunantwort kann zu einer akzelerierten Infektion führen und den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen. Andererseits erscheint eine Blockade einzelner Mediatoren im Laufe eines septischen Krankheitsbildes aufgrund des stark redundanten Zytokin-Netzwerks mit unzähligen feedback- und kostimulatorischen Mechanismen ebenfalls nicht erfolgversprechend (56, 57).

Dass das Zytokinnetzwerk nicht nur ein Epiphänomen darstellt, zeigen Daten von Patienten mit genetisch determinierten Defekten der Immunantwort. Patienten mit genetisch prädisponierter überschiessender pro-inflammatorischer oder auch anti-inflammatorischer Immunantwort haben eine schlechte Prognose im Rahmen eines septischen Krankheitsbildes (64-69).



Abbildung 1: Circulus vitiosus der septischen Mediatorerkaskade.

1.6. Mediatorelimination mit Hilfe kontinuierlicher Nierenersatzverfahren

Der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatztherapieverfahren zur adjuvanten Therapie des septischen Multiorganversagens ist in den neunziger Jahren mit Entdeckung inflammatorischer Mediatoren aufgekommen. Grundlage bildet die Hypothese, dass durch die Reduktion von Spitzenpegeln pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren im Blutplasma die Homöostase der Immunabwehr wiederhergestellt werden kann. Durch die Elimination septischer Mediatoren soll die Entzündungsreaktion gedämpft und der Circulus vitiosus der fatalen septischen Mediator- und Gerinnungskaskaden durchbrochen werden. Unterstützt wird diese Hypothese durch tierexperimentelle Daten, wonach durch Reinfusion septischen Ultrafiltrats in zuvor gesunde Tiere Symptome eines septischen Schocks induziert werden können (70).

Einer der Hauptkritikpunkte der kontinuierlichen Nierenersatztherapie als adjuvante Methode der Elimination septischer Mediatoren – nämlich ihr Mangel an Spezifität – könnte sich letztlich als ein entscheidender Vorteil gegenüber der Antikörper vermittelten „single-mediator“-Therapie herausstellen. Mit den kontinuierlichen Nierenersatztherapieverfahren könnten Spitzenpegel septischer Schübe abgeschwächt und persistierend hohe Plasmaspiegel reduziert werden. Die verhängnisvolle systemische, nicht aber die lokal notwendige Wirkung der Entzündungsmediatoren, könnte durch ihre Elimination aus dem Plasma günstig beeinflusst werden (71, 72). Um dieses Ziel zu erreichen, wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl unterschiedlichster Strategien entwickelt, um die konvektiven, diffusiven und adsorptiven Eliminations-eigenschaften konventioneller Hämofiltrationsmembranen zu optimieren (73-81). Auch alternative Verfahren, wie die Plasmapherese (76, 82, 83) wurden in unterschiedlichsten Variationen untersucht. Leider führte keine der aufgeführten Methoden bislang zu einem nachhaltigen Erfolg. Eine effiziente Elimination septischer Mediatoren ist mit den derzeit gängigen Verfahren nicht zu erzielen (42, 84-89). Belegbare positive Effekte der Hämofiltration bei septischen Patienten beschränken sich auf eine hämodynamische Stabilisierung und einen Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes (73, 90-93) [K 1]. Eine hämodynamische Stabilisierung unter Nierenersatztherapie ist jedoch nicht zwangsläufig auf die Elimination septischer Mediatoren zurückzuführen. So ist bekannt, dass alleine durch den Kühlungseffekt des extrakorporalen Kreislaufs ein günstiger hämodynamischer Effekt erzielt werden kann (94). Tabelle 1 zeigt eine exemplarische Auflistung einiger repräsentativer Studien zum Thema der Mediatorelimination mittels kontinuierlicher Nierenersatztherapie.

Eigene Arbeiten:

Artikel K 1: 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, 23:288-96

Studie	Verfahren/ Design	Hämofilter*	Krankheits- schwere [#]	Mediator- elimination	Klinischer Effekt
Bellomo et al. , 1993 (84)	CVVHDF (Sepsis, n=18) vs CVVHD (keine Sepsis, n=6)	Polyacrylonitril - high flux)	28 Punkte	IL-1 und TNF- α - Spaltprodukte im UF messbar	k.A.
Tonnesen et al. , 1993 (85)	CAVH (n=9)	Polysulfon (high flux)	24 Punkte	IL-1 und IL-6 im UF messbar	k.A.
van Bommel et al. , 1995 (85)	CAVHDF (n=20)	Polyacrylonitril (high flux)	27 Punkte	IL-6 im UF messbar und signifikante IL-6 Senkung im Blut	Trend für verbesserte Hämodynamik
Grootendorst et al. , 1996 (93)	High Volume-CVVH (n=26)	Polyamid (high flux)	24 Punkte	Geringe IL-6 Clearance	verbesserte Hämodynamik
Heering et al. , 1997 [K 1]	CVVH (Sepsis, n=18) vs CVVH (kardiogenes ANV, n=15)	Polysulfon (high flux)	22 Punkte vs 22 Punkte	Siebkoefizient für IL-6 bei ca. 0,05	verbesserte Hämodynamik
Sanchez- Izquierdo et al. , 1997 (87)	CVVH (n=15) vs keine CVVH (n=15)	Polyacrylonitril (high flux)	22 Punkte vs 21 Punkte	IL-6 im UF messbar, aber kein Unterschied für IL-6 im Blut	k.A.
Kellum et al. , 1998 (38)	CVVH (n=13) vs. CVVHD (n=13) (cross over)	Polyacrylonitril (high flux)	septischer Schock mit ANV	höhere IL-6 Elimination durch CVVH als durch CVVHD	k.A.
de Vriese et al. , 1999 (42)	CVVH (n=15)	Polyacrylonitril (high flux)	28 Punkte	Kurzzeitige Senkung des IL-6 im Blut	verbesserte Hämodynamik

* Hämofilter mit einem in-vitro cut-off von 30-40 kD

[#] APACHE II Score

UF = Ultrafiltrat

k.A. = keine Angabe

CAVH = kont. arterio-venöse Hämofiltration

CVVH = kont. veno-venöse Hämofiltration

CVVHD = kont. veno-venöse Hämodialyse

CVVHDF= kont. veno-venöse Hämodiafiltration

Tabelle 1: Exemplarische Darstellung ausgewählter Studien zur Mediatorelimination mit Hilfe kontinuierlicher Nierenersatztherapieverfahren.

1.7. Fragestellung und Gegenstand der Untersuchung

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wird eine neue Form der extrakorporalen Eliminationstherapie vorgestellt. Es handelt sich hierbei um die von uns als „großporige Hämofiltrationsbehandlung“ bezeichnete Nierenersatztherapie.

In dieser Arbeit werden der Entwicklungsprozess sowie erste klinische Daten zur großporigen Hämofiltration vorgestellt. Es werden die Vorteile, aber auch die Risiken der großporigen Hämofiltration evaluiert und kritisch diskutiert.

1.8. Gliederung der Arbeit

Die Arbeit ist in vier Teilaspekte gegliedert:

- Entwicklung großporiger Hämofilter
- Klinische Daten zur Sicherheit und klinischen Anwendbarkeit
- Einfluss der großporigen Hämofiltration auf immunkompetente Zellen
- Optimierung der großporigen Hämofiltration für den klinischen Einsatz

Jeder Teilabschnitt besteht aus einer Einleitung zur untersuchten Fragestellung, einer kurzen Darstellung der Methodik und den jeweils eigenen Untersuchungen. Am Schluss der Arbeit findet sich die zusammenfassende Diskussion aller Teilergebnisse im Gesamtzusammenhang und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen.

2. Darstellung der eigenen Arbeiten

2.1. Großporige Hämofiltration

Die Permeabilität eines Hämofilters für ein bestimmtes Molekül ist abhängig vom Molekulargewicht, der Porengröße und -gestalt, der Porenanzahl, der Membrandicke und der sterischen Molekülform. Weitere Faktoren, welche die Eliminierbarkeit gelöster Stoffe bestimmen, sind elektrostatische Wechselwirkungen mit dem Hämofilter sowie ihre Wasser- bzw. Fettlöslichkeit und damit ihr Bindungsgrad an höhermolekulare Proteine (95).

Der cut-off point eines Hämofilters gibt das Molekulargewicht an, bis zu welchem der Hämofilter für Substanzen durchlässig ist. Er ist definiert durch einen Siebkoeffizienten von 0,10; d.h. der Hämofilter ist durchlässig für Moleküle, die zu mindestens 10% aus dem Blutplasma ins Ultrafiltrat eliminiert werden. Je kleiner ein Molekül ist, desto besser kann es eliminiert werden. Bei Molekulargewichten, die sich dem cut-off des Hämofilters nähern, nimmt die Permeabilität sigmoidal ab. Wird der cut-off point überschritten, geht die Permeabilität gegen Null (96, 97). Die heute im Gebrauch befindlichen Hämofilter haben einen in-vitro bestimmten cut-off von 15-40 kD (98).

Für eine optimale konvektive Elimination sollte das Molekulargewicht der zu eliminierenden Substanz den cut-off des Hämofilters nicht überschreiten, besser noch deutlich unter dem cut-off point des Hämofilters liegen. Die derzeit kommerziell erhältlichen Hämofilter sind für die Nierenersatztherapie zur Behandlung des akuten oder chronischen Nierenversagens optimiert. Sie sind konzipiert worden, um eine gute Elimination niedermolekularer Substanzen bei möglichst geringem Eiweißverlust zu erzielen. Die Molekulargröße vieler septischer Mediatoren liegt im Bereich der sogenannten Mittelmoleküle, in einem Bereich zwischen 15-60 kD (96, 99) und überschreitet somit die cut-off Grenze vieler kommerzieller Hämofilter. Dies ist ein wesentlicher Grund, weshalb es bislang nicht gelang, eine signifikante Senkung inflammatorischer Mediatoren im Blut septischer Patienten zu erzielen (38, 93, 100-103).

Um dieses Problem zu lösen, baten wir die Firma Gambro (Gambro Research Group, Hechingen, Deutschland), uns bei der Entwicklung eines Hämofilters behilflich zu sein, der es uns ermöglichen sollte, den Bereich der Mittelmoleküle besser zu erreichen.

2.2. Entwicklung der großporigen Hämofilter

Die Entwicklung eines Hämofilters mit Optimierung im Mittelmolekülbereich ging einher mit Erhöhung des Porendurchmessers des Hämofilters. Voraussetzung war ein neuartiges Mischungsverhältnis der Polymere, die den Hämofilter bilden. Mit Optimierung eines Hämofilters in Richtung Mittelmoleküle war zwangsläufig auch mit einem unerwünschten Verlust an Serumeiweißen zu rechnen. Aus klinischer Sicht war für uns ein Proteinverlust von bis zu 10 g pro Tag als vertretbar eingeschätzt worden (bei einer Lebergenerationsrate von zirka 15 g/Tag) (104). Der Verlust an gerinnungswirksamen Eiweißen sollte so gering wie möglich gehalten werden. Auf Basis dieser Vorgabe entwickelten wir zunächst den Prototyp P1SH und später den P2SH mit größerer effektiver Oberfläche.

2.3. Technische Daten P1SH und P2SH

2.3.1. Eigenschaften der Hämofilter

Hämofilter	P1SH	P2SH
Membran		
Effektive Membranoberfläche [m ²]	0,6	1,1
Membran-Wandstärke [µm]	50	50
Interner Diameter [µm]	215	215
Porengröße [nm]	~ 10	~ 10
Sterilisationsverfahren	Dampf	Dampf
Komponenten		
Material		
Membran	Polyamid S TM	
Potting Material	Polyurethan	
Housing and Headers	Polycarbonat	
Sterilanschlüsse	Polypropylen	
Konnektion-Ports	Dialysat- und Blutkonnektoren entsprechen Norm EN 1283	

2.3.2. Rasterelektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 2 zeigen den Querschnitt einer Kapillare sowie dessen Wandstruktur.

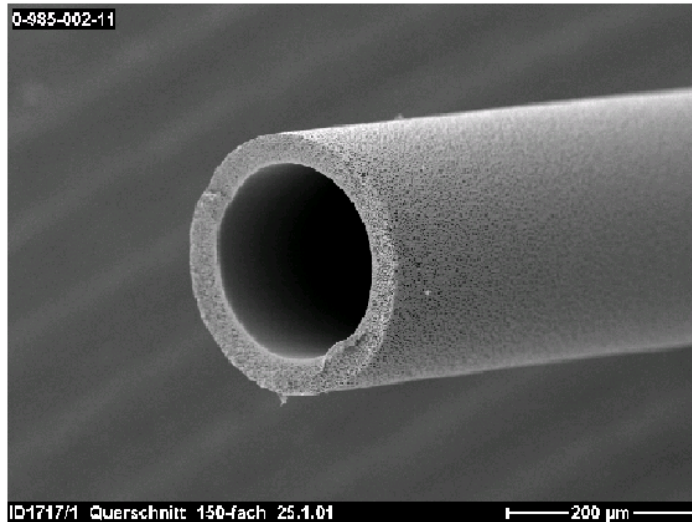
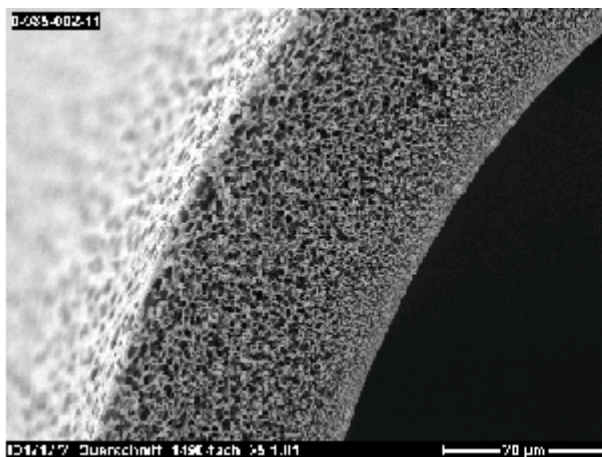
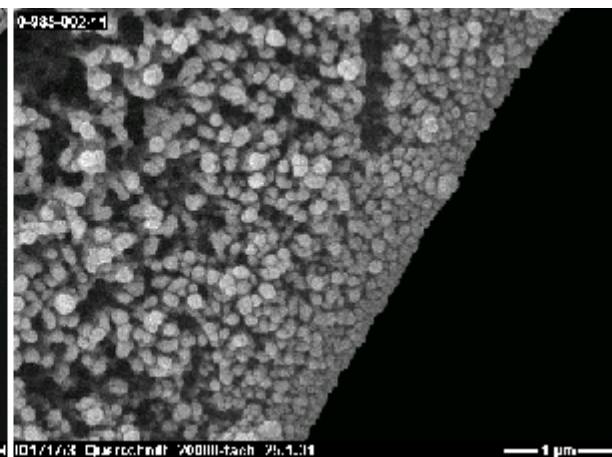


Abbildung 2:
Rasterelektronenmikroskopie
der P2SH (Polyamid).

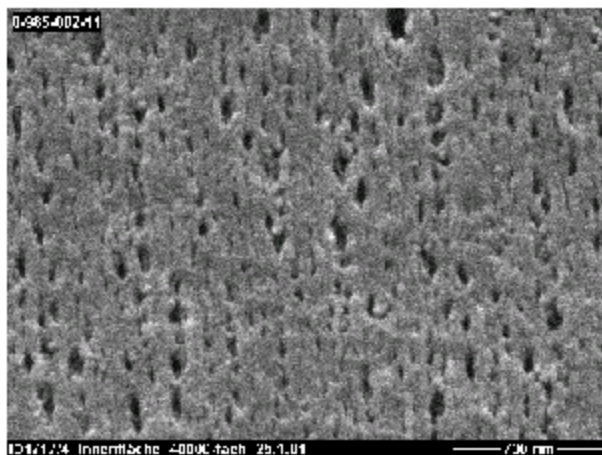
Querdurchmesser.
150fache Vergrößerung.



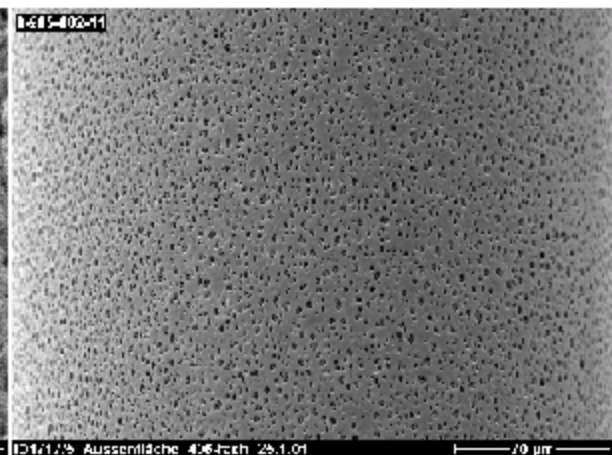
Wandstruktur.
1490fache Vergrößerung



Wandstruktur.
20000fache Vergrößerung



Innere Oberfläche.
40000 fache Vergrößerung.



Äußere Oberfläche.
406fache Vergrößerung.

2.3.3. In-vitro Performance

Hämofilter	P1SH	P2SH
Filtrationsraten		
Wasser 37°C LP [10^{-4} cm/bar/s]		
Wasser 37°C, QB = 200 ml/min TMP [mmHg]	~ 400 11	265 8
Plasma 37°C, Pct = 60g/l [ml/min] QB = 200 ml/min, TMP = 100 mmHG	47	66
Gesamt- Protein im Filtrat [g/l]		
Zu den oben angegebenen Testbedingungen	7	7
Siebkoefizient		
37°C, in Pufferlösung, 15 min, sheer rate = 461 s^{-1} , spez. Filtrationsrate = $7,04 \times 10^{-5}$		
Myoglobin	0,96	0,97
Albumin	0,68	0,70
Clearance Harnstoff [ml/min]		
UF = 0 ml/min, QB = 200ml/min	-	185
UF = 60 ml/min, QB = 200ml/min	-	194
UF = 0 ml/min, QB = 300ml/min	-	239
UF = 60 ml/min, QB = 300ml/min	-	259
Clearance Vitamin B12 [ml/min]		
UF = 0 ml/min, QB = 200ml/min	-	121
UF = 60 ml/min, QB = 200ml/min	-	145
UF = 0 ml/min, QB = 300ml/min	-	140
UF = 60 ml/min, QB = 300ml/min	-	168

Lp H₂O bestimmt gemäß H/TP 5806/1

UF Plasma bestimmt gemäß H/TP 5811

Protein bestimmt gemäß H/TC 5506

Siebkoefizient für Myoglobine and Albumine bestimmt gemäß H/TP 5809

Hämodialyse bestimmt gemäß to EN 1283

2.3.4. In-vitro Bestimmung des cut-off points

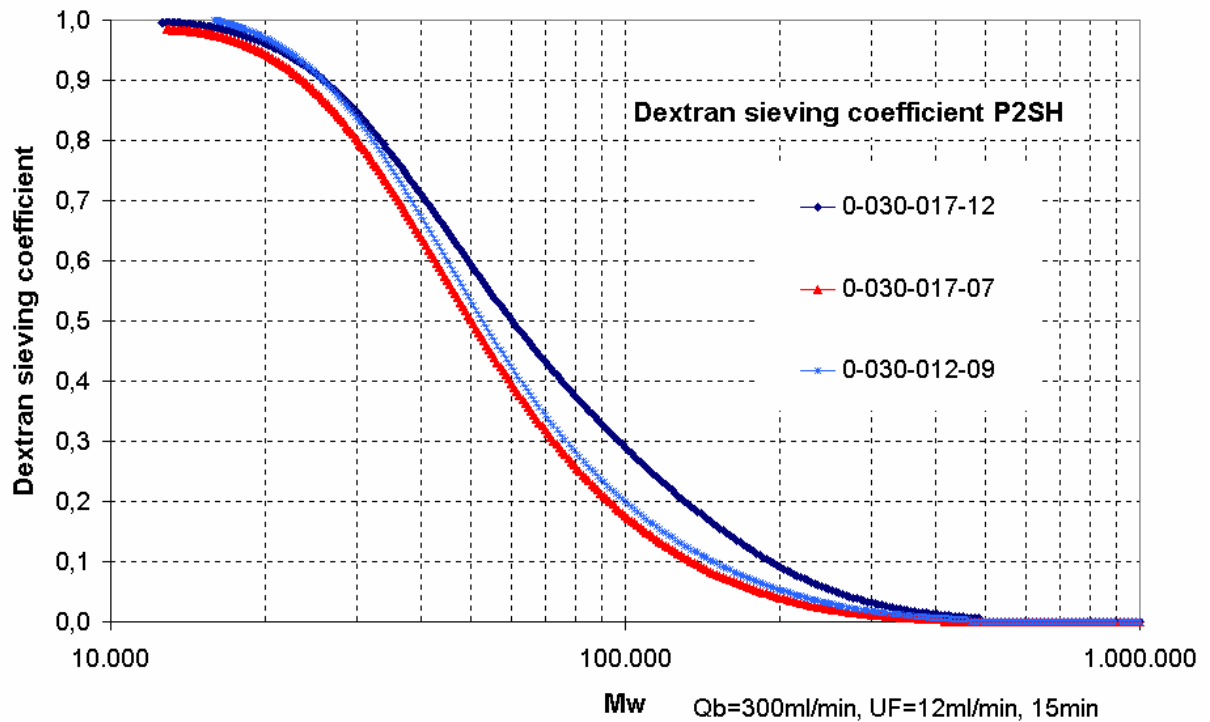


Abbildung 3: In-vitro Bestimmung des Siebkoeffizienten (Hämofilter P2SH) mit Hilfe von Dextranlösungen.

Der in-vitro mittels Dextranlösungen bestimmte Siebkoeffizient lag bei 100-110 kD.

Mittlere Größe der eingesetzten Dextrane

Typ	Molekulargewicht [D]
Fluka 31391	110000
Sigma D-4133	39100
Sigma D-1390	70000
Sigma D-4626	18300

2.4. Klinische Daten zur großporigen Hämofiltration

2.4.1. Anwendbarkeit und Sicherheit der großporigen Hämofiltration

In einer ersten prospektiven Studie untersuchten wir die Anwendbarkeit und Sicherheit der großporigen Hämofiltration (P1SH) bei septischen Patienten mit Multiorganversagen. Die großporige Hämofiltration wurde in einem 12 Stunden Modus, im Wechsel mit der konventionellen Hämofiltration durchgeführt. Fokussiert wurde auf die hämodynamische Verträglichkeit, den Protein- und Gerinnungsstatus der Patienten sowie auf die Eliminationskapazität von IL-6 und TNF- α . Ziel dieser Studie war es, den Unbedenklichkeitsnachweis für den Einsatz der großporigen Hämofiltration bei septischen Patienten zu erbringen.

2.4.2. Einfluss der großporigen Hämofiltration auf die kardiovaskuläre Hämodynamik

Alle untersuchten Patienten zeigten das Vollbild eines kardiozirkulatorischen, katecholaminpflichtigen Schocks. Dokumentiert wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Herz-Index, Herzauswurfleistung und Katecholaminpflichtigkeit. Im Studienverlauf zeigte sich unter großporiger Hämofiltration eine Stabilisierung der kardiovaskulären Hämodynamik. Der Noradrenalinbedarf nahm signifikant ab, der mittlere arterielle Druck stabilisierte sich.

2.4.3. Einfluss der großporigen Hämofiltration auf den Proteinhaushalt

Das Serumalbumin macht ca. 60% der Gesamteiweiße im Blutplasma aus. Seine Bedeutung besteht in der Regelung des intravasalen onkotischen Drucks und als Transportprotein wasserunlöslicher Substanzen. Obwohl die Gabe von Humanalbumin bei septischen Patienten bisher keinen nachweisbaren therapeutischen Vorteil erbracht hat, ist die Bedeutung der Überwachung und ggf. Korrektur des Albuminspiegels im Rahmen eines hämofiltrationsbedingten Albuminverlustes von besonderer klinischer Wichtigkeit. Ein iatrogen, schwerer Albuminverlust bei septischen Patienten könnte zu einem Blutdruckabfall und progredientem Kreislaufversagen durch eine Verkleinerung

des effektiven arteriellen Blutvolumens führen. Aufgrund der Größe des Proteins mit einem Molekulargewicht von ca. 66,3 kD und einem Durchmesser von 5-15 nm (105) bestand das Risiko einer signifikanten Albumin-Elimination mittels großporiger Hämofiltration.

Der Albuminverlust über den großporigen Hämofilter war in der initialen Phase der Therapie, also unmittelbar nach Anschluss der CVVH am größten und nahm im Verlauf sigmoidal ab. Eine Gefährdung des Patienten durch einen übermäßigen Albuminverlust konnte ausgeschlossen werden.

2.4.4. Einfluss der großporigen Hämofiltration auf den Gerinnungsstatus

Vor dem Hintergrund des erhöhten Proteinverlustes über den großporigen Hämofilter war die Beurteilung des Verlustes gerinnungswirksamer Mediatoren essentiell. Sowohl Protein C, als auch Antithrombin III und der Faktor II (Prothrombin) fallen mit ihren Molekulargewichten von 62-69 kD in das potentielle Eliminationsspektrum der großporigen Hämofilter mit einem in-vitro bestimmten cut-off von ca. 100 kD. Bei höheren Verlusten könnten hämostaseologische Probleme, die oftmals ohnehin im Verlauf der Sepsis eine große Rolle spielen, verstärkt werden und zu einer Gefährdung des Patienten führen.

Die engmaschig kontrollierten Gerinnungsparameter (einschließlich Faktorenanalyse) zeigten, dass unter der großporigen Hämofiltration kein nennenswerter Verlust zu verzeichnen ist.

2.4.5. Elimination septischer Mediatoren

Zur Beurteilung der Eliminationskapazität für septische Mediatoren wurden exemplarisch die proinflammatorischen Mediatoren IL-6 (28 kD) und TNF- α (52 kD) untersucht. Es zeigte sich, dass die großporige Hämofiltration in der Lage ist, eine effektive Elimination von IL-6 zu erzielen. Die Eliminationskapazität für TNF- α war jedoch begrenzt, eine signifikante Filtration von TNF- α konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass durch den raschen Abfall des Siebkoeffizienten TNF- α mit

seinem im Bereich des cut-off point der Membran liegenden Molekülgröße die Membran nur schwer passieren kann.

2.4.6. Einfluss der großporigen Hämofiltration auf immunkompetente Zellen septischer Patienten

Die Begriffe Sepsis und Störungen des Immunsystems sind in komplexer Weise miteinander verbunden. Im septischen Verlauf werden infolge der massiven Abwehrreaktion gegen eindringende Keime andere spezifische Leistungen des Immunsystems unterdrückt. Betroffen ist vor allem die zelluläre Immunität mit einer Störung der Monozyten- und Lymphozytenfunktion. Polymorphkernige Leukozyten und Monozyten spielen eine zentrale Rolle in der Abwehr infektiöser Erreger. Aktivierte PML migrieren in den Entzündungsherd, wo sie Mikroorganismen und Zelltrümmer phagozytieren und durch Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen die körpereigene Immunreaktion amplifizieren.

Wir untersuchten die Bedeutung der großporigen Hämofiltration auf die Phagozytoseeigenschaft polymorphkerniger Leukozyten und Monozyten in-vivo sowie den Einfluss septischen Ultrafiltrats auf gesunde Monozyten in-vitro.

Zudem betrachteten wir die Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten in-vivo. Unter Zugabe von anti-CD3, einem starken Lymphozytenproliferations-Antikörper, sollte die Proliferationsfähigkeit septisch geschädigter Lymphozyten untersucht und mit dem Verhalten nicht septisch-geschädigter Lymphozyten verglichen werden.

Wir konnten zeigen, dass die großporige Hämofiltration sowohl die Phagozytoseaktivität polymorphkerniger Leukozyten, als auch die Proliferationseigenschaften von Lymphozyten günstig beeinflusst. Das untersuchte septische Ultrafiltrat der großporigen Hämofiltration zeigte zudem – im Gegensatz zur konventionellen Hämofiltration mit kommerziellen Hämofiltern - starke Effekte auf isolierte Monozyten und Lymphozyten gesunder Probanden.

Eigene Arbeiten:

Artikel E 2: Morgera S, Rocktaschel J, Haase M, Lehmann C, Von Heymann C, Ziemer S, Priem F, Hocher B, Gohl H, Kox WJ, Buder HW, Neumayer HH. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med.* 2003, 29(11):1989-95

Artikel E 3: Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, Böhler T, Von Heymann C, Vargas-Hein O, Krausch D, Zuckermann-Becker H, Müller JM, Kox WJ, Neumayer HH. High Permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2003, 18(12):2570-6

Artikel E 4: Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, Bohler T, Vargas-Hein O, Melzer C, Krausch D, Kox WJ, Baumann G, Beck W, Gohl H, Neumayer HH. Intermittent high-permeability hemofiltration modulates inflammatory response in septic patients with multiorgan failure. *Nephron Clin Pract.* 2003, 94:75-80

2.5. Ansätze zur Optimierung der großporigen Hämofiltration

2.5.1. Konvektiver und diffusiver Stofftransport

Ein entscheidender Nachteil der großporigen Hämofiltration ist der unerwünschte Verlust essentieller Eiweiße. Ein kumulativer Proteinverlust von 10g pro Tag kann bei einem intensivpflichtigen Patienten, vor allem bei Einsatz der großporigen Hämofiltrationstherapie über Tage, zu einem nicht unerheblichen Proteindefizit führen. Die Entwicklung neuer Strategien, die eine gute Clearance inflammatorischer Mediatoren bei geringem Eiweißverlust erlauben, sind daher wünschenswert. In einer prospektiv, randomisierten Studie untersuchten wir den Einfluss von Konvektion und Diffusion auf die Eliminationscharakteristika inflammatorischer Zytokine und Bluteiweiße. Zusätzlich wurde der Einfluss des Umsatzvolumens betrachtet. Exemplarisch wurden die proinflammatorischen Mediatoren IL-1 β , IL-6 und TNF- α sowie das antiinflammatorische IL-1ra untersucht. Als Proteinmarker wurden das Serumalbumin sowie das Gesamteiweiß herangezogen.

Wir konnten zeigen, dass mittels Diffusion eine gute Elimination von Mediatoren bei insgesamt tolerablem Eiweißverlust erzielt werden kann. Der Eiweißverlust unterschied sich signifikant zwischen dem konvektiven und diffusiven Verfahren. Der Unterschied war besonders betont beim Einsatz hoher Umsatzvolumina. Aufgrund dieser

Ergebnisse empfehlen wir den Einsatz der großporigen Hämofilter im diffusiven Stofftransport.

Derzeit wird - unter unserer Leitung - eine multizentrische Studie zur großporigen Eliminationstherapie im Dialysemodus durchgeführt. Ziel der Studie ist es, die Bedeutung der großporigen Eliminationstherapie für den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Mit ersten Ergebnissen ist in zirka 12 Monaten zu rechnen.

Eigene Arbeiten:

Artikel E 5: Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Müller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH. Renal replacement therapy with high cut-off hemofilters : Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. Am J Kidney Dis. 2004, 43(3):444-53

Artikel K 2: Lee WCR, Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Goehl H, **Morgera S**, Neumayer HH, Bellomo R. Super high flux hemodialysis at high dialysate flows: An ex vivo assessment. Int J Artif Organs. 2004, 27:24-8

Artikel K 3: Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P, **Morgera S**, Neumayer HH, Goehl H. Cytokine dialysis: an ex vivo study. Asaio J. 2002, 48:650-3

2.5.2. Super high cut-off Hämofilter (P2XS)

2.5.2.1. TNF- α Elimination

TNF- α spielt eine herausragende Rolle in der Initialphase des septischen Krankheitsbildes. Die Persistenz hoher zirkulierender TNF- α Plasmaspiegel ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Zudem gibt es zunehmend Daten, die einen kausalen Zusammenhang zwischen TNF- α und dem septischen akuten Nierenversagen belegen (24).

Die Filter P1SH bzw. P2SH sind nicht in der Lage, eine Elimination von TNF- α zu erzielen.

Vor diesem Hintergrund entwickelten wir in Kooperation mit der Firma Gambro

(Gambro, Research, Hechingen, Germany) eine zweite Generation großporiger Hämofilter mit dem Ziel, Substanzen im Molekülbereich von bis zu 70 kD zu eliminieren.

2.5.2.2. Technische Daten P2XS

Die in-vitro Bestimmung des cut-off points ergab einen Wert zwischen 120-140 kD (Abbildung 4). Die mittlere Größen der eingesetzten Dextrane betragen 18300, 39100, 70000 und 110000 Dalton.

Die Oberfläche des P2XS betrug 1,27 m², die Wandstärke 40 µm, der Kapillarrinnendurchmesser 200 µm.

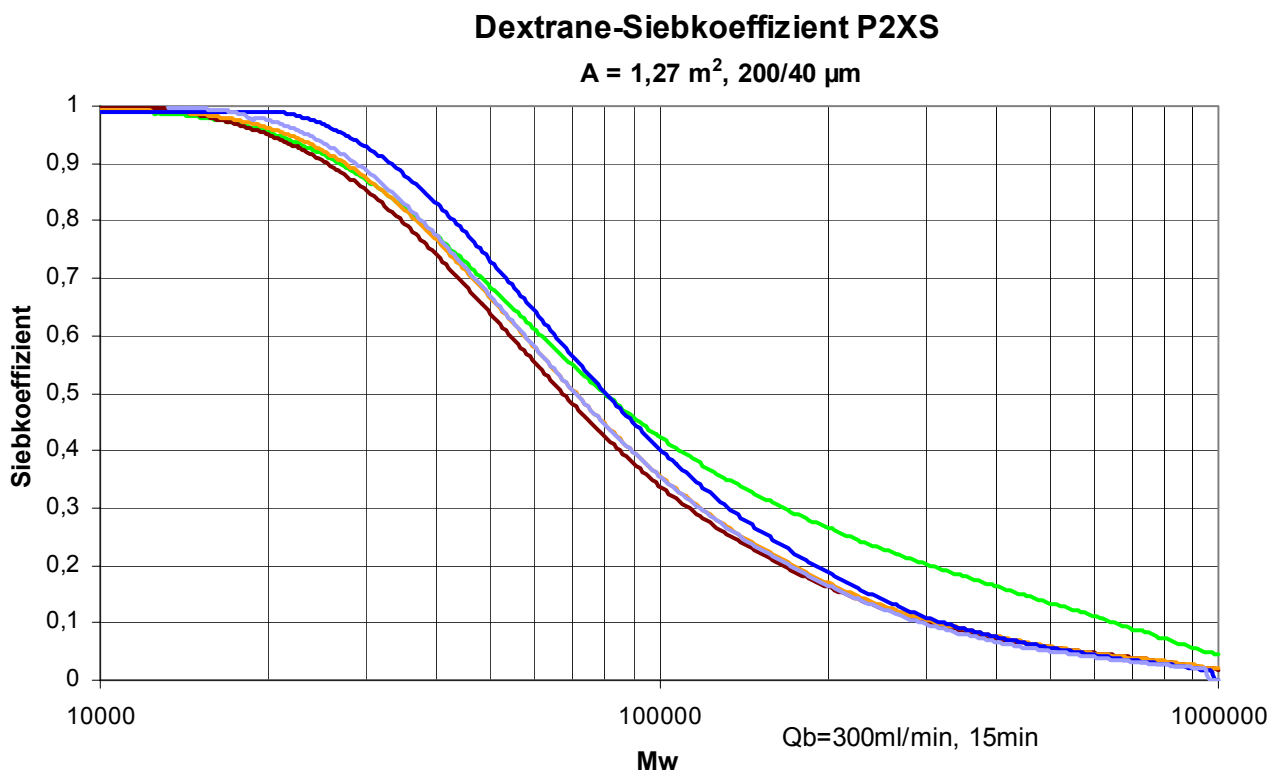


Abbildung 4: In-vitro Bestimmung des cut-off points (Hämofilter P2XS) mit Hilfe von Dextranlösungen.

2.5.2.3. In-vitro Daten P2XS

In einem Vollblut in-vitro Ansatz untersuchten wir die Modalitäten:

1. Konvektion (niedrig- und hochvolumiger Umsatz)
2. Diffusion (niedrig- und hochvolumiger Dialysatfluss)
3. Albumin-Dialyse (2% und 4% Albuminlösung)

Ziel der Studie war es, die Eliminationseigenschaften für einige ausgewählte Zytokine einschließlich TNF- α zu beschreiben sowie den Eiweißverlust zu quantifizieren. Die Bestimmung der Kreatinkinase (80 kD) und des IgG (140 kD) diente der Beurteilung des cut-off points in Vollblut.

Die in dieser Studie gewonnenen Daten zeigten, dass ein klinischer Einsatz der P2SX nur im intermittierenden Modus und nur unter balanzierter Proteinsubstitution stattfinden sollte. Diffusive Transporte sollten den konvektiven vorgezogen werden. Die Albumindialyse führte zwar zu einer deutlichen Reduktion des Eiweißverlustes, war aber auch mit einer schlechten Zytokinelimination assoziiert.

Eigene Arbeiten:

Artikel E 6: Morgera S, Klonower D, Rocktaschel J, Haase M, Priem F, Ziemer S, Wegner B, Gohl H, Neumayer HH. TNF-alpha elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? Nephrol Dial Transplant. 2003, 18:1361-9

3. Diskussion

Die Zytokinfreisetzung in die Blutbahn ist ein wesentlicher pathophysiologischer Schritt in der Entwicklung eines septischen Multiorganversagens (106-108). Sie geht mit einer Aktivierung immunkompetenter Zellen einher, die ihrerseits eine weitere Freisetzung inflammatorischer Mediatoren bewirkt sowie eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen an Leukozyten und am Gefäßendothel induziert (109, 110). Die therapeutische Modulation zirkulierender Zytokine erscheint daher als ein rationelles therapeutisches Ziel, um eine unkontrollierte und überschießende Zytokinfreisetzung günstig zu beeinflussen.

Der wasserlösliche Charakter der Zytokine erlaubt eine Filtration dieser im Rahmen von extrakorporalen Nierenersatztherapieverfahren. Die Effizienz ist jedoch gering, und eine therapeutische Beeinflussung der Zytokinplasmaspiegel ließ sich bislang nicht erzielen. Dies liegt im wesentlichen an den für die Elimination von Mittelmolekülen nicht optimierten Hämofiltern mit einem cut-off point zwischen 30-40 kD. Eine Reihe alternativer Verfahren, wie die hochvolumige Hämofiltration, die Hämofiltration mit Adsorption (42, 111-114) oder der Einsatz von Endotoxinadsorbentien wurden entwickelt, um eine Steigerung der Effizienz zu erzielen (115-117). All diese Verfahren blieben jedoch ohne nachhaltigen klinischen Erfolg [K 2].

Die großporige Hämofiltration ist ein neuer experimenteller Therapieansatz, um die Einschränkungen der konventionellen Hämofiltration zu überwinden. Durch Vergrößerung des Porendurchmessers soll eine verbesserte konvektive Clearance septischer Mediatoren in einem Molekulargewichtsbereich zwischen 15 und 60 kD erreicht werden. Im Tierversuch scheinen großporige Hämofilter den konventionellen Hämofiltern überlegen. Ein letales Sepsis-Tiermodell wies, unter Verwendung von großporigen Hämofiltern eine mit dem Einsatz von Dopamin vergleichbare Verbesserung der Herzleistung nach (12). In einer neueren tierexperimentellen Studie senkte der Einsatz großporiger Hämofilter im Vergleich zur Verwendung konventioneller Hämofilter die Letalität deutlich (118, 119).

In Kooperation mit der Industrie entwickelten wir einen klinisch einsetzbaren großporigen Hämofilter mit einem in-vitro cut-off von ca. 100 kD. In einer ersten Pilotstudie [E 2] untersuchten wir die Anwendbarkeit und Sicherheit der großporigen Hämofiltration bei septischen Patienten mit Multiorganversagen. Die großporige Hämofiltration wurde täglich für 12 Stunden, im Wechsel mit der konventionellen

Hämofiltration, eingesetzt. Ziel dieser Studie war es, den Unbedenklichkeitsnachweis für den Einsatz der großporigen Hämofiltration bei septischen Patienten zu erbringen und erste Daten hinsichtlich der Effizienz der Mediatorelimination zu liefern. Mittels Swan-Ganz-Katheter wurde die kardiovaskuläre Hämodynamik dokumentiert. Die großporige Hämofiltrationsbehandlung wurde von den Patienten hämodynamisch gut toleriert. Eine Instabilität im Sinne von Blutdruckabfällen oder Änderungen der Herzauswurfleistung wurde nicht beobachtet.

Der Proteinhaushalt, speziell das Albumin und das Gesamteiweiß, wurde mehrfach täglich kontrolliert. Der kumulative Albuminverlust lag bei 4-6 g pro Tag, der Gesamteiweißverlust betrug im Mittel 7,5 g. Anhand der Filtration des Albumins mit einem Molekulargewicht von 66,3 kD ließ sich der in-vivo cut-off point des Hämofilters bestimmen. 15-30 min nach Hämofiltrationsbeginn betrug der Siebkoeffizient für Albumin 5%, so dass wir von einem in-vivo cut-off point von ca. 60 kD ausgehen. Die doch deutliche Diskrepanz zu dem in-vitro gemessenen cut-off point von 100 kD läßt sich durch die Morphologie des Hämofilters und die unterschiedlichen Testbedingungen erklären. Die in-vitro Daten beruhen auf Messung von Dextranlösungen in wässriger Lösung. In-vivo haben wir Vollblut mit einem hohen Anteil unterschiedlich großer Proteine und Moleküle. Hier kommt es rasch zu einer Ablagerung von Proteinen in den Poren des Hämofilters mit konsekutiver Verkleinerung des Porendurchmessers und Abnahme der Permeabilität für großmolekulare Substanzen (120). Dieser Prozess ist dynamisch. Der Albuminverlust über den großporigen Hämofilter ist in der initialen Phase der großporigen Hämofiltration am größten und nimmt im Verlauf sigmoidal ab. Dies impliziert jedoch auch eine dynamische Reduktion des cut-off points des Hämofilters. In unserer Pilotstudie lag der Siebkoeffizient für Albumin gegen Ende des 12 stündigen Beobachtungsintervalls bei kleiner 1%, entsprechend einem Albuminverlust von 300-400 mg/h.

Eine Reihe von Gerinnungsparametern wurden in dieser ersten Pilotstudie engmaschig kontrolliert. Sowohl Protein C, als auch Antithrombin III und der Faktor II (Prothrombin) fallen mit ihren Molekulargewichten von 62-69 kD in das potentielle Eliminationsspektrum des großporigen Hämofilters. Erfreulicherweise führte die großporige Hämofiltrationstherapie nicht zu einem meßbaren Verlust wichtiger Gerinnungsparameter.

Zur Beurteilung der Eliminationskapazität für septische Mediatoren wurden exemplarisch IL-6 mit einem Molekulargewicht von 26 kD sowie TNF- α mit einem

Molekulargewicht von 52 kD (als Trimer) untersucht. Beide Mediatoren werden aufgrund ihres großen Molekulargewichtes mit konventionellen Hämofiltern bislang nicht bzw. nur sehr marginal eliminiert.

Unser großporiger Hämofilter erzielte bislang einzigartige Eliminationswerte für IL-6. Der Siebkoeffizient für IL-6 lag zu Beginn der großporigen Hämofiltration bei 1 und fiel im Verlauf nur unwesentlich ab. IL-6 ist ein früher Indikator bei systemischen Entzündungen, Gewebeschädigungen, Hypoxie und Infektionen. Durch einen schnellen Anstieg bei Entzündungsreaktionen und einen schnellen Abfall bei nachlassender Entzündungsaktivität stellt das IL-6 einen dynamischen Marker zum Monitoring septischer Komplikationen dar. In vielen Studien wurden IL-6 Plasmaspiegel bei Sepsis nachgewiesen, die um ein Vielfaches erhöht waren (121-124). Erhöhte Blutspiegel von IL-6 korrelieren beim septischen Schock mit der Prognose der Patienten (122), und IL-6 eignet sich als Marker der Schwere des septischen Multiorganversagens (125, 126).

Für TNF- α waren die Ergebnisse eher enttäuschend. Aufgrund des hohen Molekulargewichtes und des doch raschen Abfalls der Porengröße und somit des Siebkoeffizienten in-vivo, konnte keine signifikante Elimination von TNF- α erzielt werden.

Unsere Daten zur Mediatorelimination wurden durch andere Forschergruppen bestätigt. In einem in-vitro Experiment bestätigten Uchino und Mitarbeiter unsere Ergebnisse zu IL-6 und TNF- α . Sie untersuchten ferner die Mediatoren IL-1 β , IL-8 und IL-10 und fanden auch für diese Mediatoren exzellente Eliminationskoeffizienten. Sie untersuchten in ihrem in-vitro Ansatz auch den Einfluss der großporigen Hämofiltration im hochvolumigen Modus (bis zu 6 l/h). Sie konnten zeigen, dass mit Erhöhung des Umsatzes auch die Clearanceleistungen deutlich zunahm. Interessanterweise nahm die Clearance der Substanzen, die sich im Bereich des cut-off points befanden, wie z.B. auch das Albumin, nicht proportional zu. Dieser Effekt ist vermutlich auf den Anstieg des TMP zurückzuführen, der zu einer rascheren und stärkeren Verkleinerung der Porengröße führt (127).

Die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration ist ein Verfahren, welches eine unspezifische Elimination von Substanzen aus dem Blut ins Ultrafiltrat durch konvektiven Transport ermöglicht. Anhand der ähnlichen Molekulargewichte von pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Mediatoren ist davon auszugehen, dass mit der großporigen Hämofiltrationsmembran beide Substanzklassen eliminiert werden.

Es ist daher schwierig, eine Vorhersage über den Einfluss der großporigen Hämofiltration auf die Balance zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren zu treffen. Auf der einen Seite könnte eine vermehrte Entfernung von pro-inflammatorischen Mediatoren aus der Blutbahn einen Vorteil für den klinischen Verlauf der Erkrankung bewirken. Andererseits wäre auch das Gegenteil denkbar, wenn möglicherweise vermehrt anti-inflammatorische Mediatoren entfernt würden. Wir denken nicht, dass letzteres tatsächlich eintreten könnte. Die großporige Hämofiltration versetzt uns in die Lage, gerade die Spitzenpegel der Mediatoren im Blut septischer Patienten abzufangen und auf diese Weise eine Neuorganisation des natürlichen anti-infektiösen Arsenal des Immunsystems zu ermöglichen. Nach allem, was bisher über das septische Multiorganversagen bekannt ist, sollte sich die Reduktion von Spitzenspiegeln in eine Verbesserung des klinischen Zustands der Patienten umsetzen. Der Beweis für einen Zusammenhang zwischen einer unspezifischen Mediatorelimination und ihrem Einfluss auf den klinischen Verlauf des Multiorganversagens konnte bislang allerdings nicht erbracht werden.

Immunkompetente Zellen, hier vor allem neutrophile Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten spielen eine große Rolle in der Induktion einer systemischen Inflammation. In der Initialphase eines septischen Krankheitsbildes sind sie entscheidend an der Etablierung eines Multiorganversagens beteiligt.

Um eine erste Vorstellung über den Stellenwert der großporigen Hämofiltration für das Immunsystem zu erhalten, untersuchten wir den Einfluss der großporigen Hämofiltration auf polymorphkernige Leukozyten, Monozyten sowie auf T-Lymphozyten [E 3, E 4].

Polymorphkernige Leukozyten und Monozyten stellen wichtige zellulären Komponenten des angeborenen, unspezifischen Immunsystems dar. Ihre Aktivierung erfolgt sowohl durch Komplementspaltprodukte, als auch direkt durch mikrobielle Oberflächenstrukturen. Die Erkennung dieser Oberflächenstrukturen erfolgt über sogenannte Pattern Recognition-Rezeptoren, d. h. Rezeptoren, die typische chemische Strukturen von Erregern erkennen, wie z.B. das CD14-Molekül, das eine Vielzahl von mikrobiellen (Endotoxin, Lipoteichonsäure) und endogenen (apoptotische Zellen) Strukturen detektiert (128). Die Aktivierung von PML und Monozyten führt zur Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6. Insbesondere TNF- α besitzt neben seinen vasodilatatorischen und gefäßpermeabilitätssteigernden Eigenschaften sehr starke Endothelzell-aktivierende Eigenschaften. Aktivierte Endothelzellen wiederum exprimieren verstärkt Adhäsionsmoleküle, die das Anheften und Austreten

von neutrophilen Granulozyten und später auch Monozyten und Lymphozyten aus der Blutzirkulation in das Entzündungsgewebe ermöglichen (129).

Neben der Freisetzung von Mediatoren kommt es zur Phagozytose und zur intrazellulären Abtötung der mikrobiellen Erreger. Peptidbestandteile dieser mikrobiellen Erreger werden an der Oberfläche der Zellen präsentiert und führen zu einer Aktivierung von T-Zellen, womit eine erregerspezifische Aktivierung des erworbenen, spezifischen Immunsystems in Gang gesetzt wird.

Im Rahmen unserer Untersuchungen betrachteten wir in einem ersten Schritt die Phagozytoseeigenschaften isolierter PML und Monozyten septischer Patienten vor und nach großporiger Hämofiltration [E 4]. Als Vergleichskollektiv dienten septische Patienten, die mittels einer kommerziellen konventionellen Membran (cut-off point 30 kD) behandelt wurden. Die Phagozytoseeigenschaft von PML gilt als ein guter Parameter zur Beurteilung des Aktivitätsstatus von PML und Monozyten. Im Tierversuch korreliert eine erhöhte Phagozytoseaktivität direkt mit einer erhöhten pulmonalen Vasokonstriktion und erhöhten vaskulären Permeabilität. Dieser ungünstige Effekt kann durch die Gabe eines monoklonalen Antikörpers, der die Adhäsion von PML an das Endothel hemmt, inhibiert werden (130, 131).

Wir beobachten in unserem Patientenkollektiv, dass die Phagozytoseaktivität bei allen septischen Patienten deutlich erhöht war. Unter großporiger Hämofiltration, nicht aber unter konventioneller Hämofiltration, kam es zu einer signifikanten Reduktion der Phagozytose. Die zusätzliche Untersuchung des Filtrates zeigte, dass großporiges Ultrafiltrat septischer Patienten, nicht aber konventionelles Filtrat, einen starken phagozytose-induzierenden Effekt ausübt. Ferner führte dieses Filtrat zu einer starken TNF- α Freisetzung aus Makrophagen. Die beobachteten Effekte sind dosisabhängig. Je höher der Anteil an großporigem, septischem Ultrafiltrat, desto ausgeprägter der Effekt. Betrachtet man die konkordanten in-vivo und in-vitro Ergebnisse, so zeigt sich, dass mittels großporiger Hämofiltration PML-stimulierende Mediatoren eliminiert werden, die zu einem immunmodulatorischen Effekt führen.

Es ist hinreichend gesichert, dass auch Lymphozyten im septischen Krankheitsbild in ihrer Funktion gestört sind. Dies betrifft vor allem die Proliferationsfähigkeit von T-Lymphozyten (132). Die beeinträchtigte T-Lymphozyten Proliferation korreliert sowohl mit einer erhöhten Empfänglichkeit für Zweitinfektionen, als auch mit einer höheren Mortalität (126, 133). Die für die Suppression der T-Lymphozyten Proliferation septischer Patienten verantwortlichen Faktoren sind bisher noch nicht vollständig

aufgeklärt. Zirkulierende entzündliche Mediatoren, wie z.B. IL-4 und IL-10, scheinen an der Depression von T-Lymphozyten beteiligt zu sein (134, 135). Auch eine vermehrte Ausschüttung von Prostaglandin E₂, transforming growth factor- β , IL-6, IL-4 und IL-10 scheint mit involviert (136). Ferner kommt es zu einer Verschiebung von T-Helfer-Zellen vom Subtyp 1 zum Subtyp 2 (137), was mit einer verminderten lymphozytären Produktion von IL-2 und Interferon- γ und einer vermehrten Ausschüttung von IL-4 und IL-5 assoziiert ist (136, 138, 139). Insgesamt äußert sich dieses komplexe Mediatornetzwerk in einer verminderten T-Zell Proliferationsrate (136, 140-143).

In einer prospektiv angelegten Studie untersuchten wir den Einfluss der großporigen Hämofiltration auf die Proliferationseigenschaften von T-Lymphozyten [E 3]. Wir beobachteten eine signifikant reduzierte Proliferation der stimulierten T-Lymphozyten septischer Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die beeinträchtigte T-Zell Proliferation konnte mit der großporigen Hämofiltration, jedoch nicht mit der konventionellen Hämofiltration wiederhergestellt werden. Zudem konnten wir zeigen, dass septische Ultrafiltrate der großporigen Hämofiltration im Gegensatz zu septischen Ultrafiltraten konventioneller Hämofiltration einen supprimierenden Effekt auf die T-Lymphozyten Proliferation ausübten.

Zusammenfassend können wir sowohl aus den PML / Monozyten Experimenten als auch aus den Lymphozyten Experimenten auf eine immunmodulatorische Kompetenz der großporigen Hämofiltration schließen. Inwiefern sich diese immunmodulatorischen Eigenschaften günstig auf den septischen Krankheitsverlauf auswirken, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht sagen. Größere randomisierte Studien sind hier notwendig.

Die ersten klinischen und laborchemischen Ergebnisse eröffnen uns hoffnungsvolle Perspektiven, zeigen aber auch Limitation der großporigen Hämofiltration. Problematisch ist vor allem der Proteinverlust. Bei einem 24 stündigen Einsatz der großporigen Hämofiltration, insbesondere bei einem Einsatz über viele Tage ist mit einem substitutionsbedürftigen Eiweißverlust zu rechnen. Die erste klinische Pilotstudie [E 2] erbrachte in einem 1 L/h Umsatz Modus einen Eiweißverlust von ca. 8 g/Tag. Zur Steigerung der Mediatorclearance wären jedoch höhere Umsätze wünschenswert. Bei septischen Patienten ist mit einem vermehrten Eiweißverlust (capillary leakage) sowie einer verminderten De-novo Synthese (bei möglichem Leberversagen im Rahmen eines MOV) zu rechnen. Ein täglicher Eiweißverlust > 10 g/Tag wäre vermutlich nicht ohne

weiteres vom Patienten zu kompensieren. Wir begannen daher Ansätze zur Optimierung des Verfahrens mit dem Ziel einer effizienten Elimination inflammatorischer Mediatoren bei Minimierung des Proteinverlustes zu konzipieren. Zunächst verglichen wir den Einfluss eines konvektiven und diffusiven Stofftransports auf die Eliminationseigenschaften septischer Mediatoren sowie auf den Proteinverlust [E 5]. In der Literatur existieren nur spärliche Daten, die den Einfluss von diffusivem und konvektivem Stofftransport auf die Eliminationseigenschaften von Zytokinen untersuchen. Kellum und Mitarbeiter verglichen Eliminationscharakteristika einiger Zytokine, unter anderem auch IL-6 und TNF- α , unter Einsatz eines AV69 Hämofilters (Gambro Renal Products, Inc, Lakewood, CO, USA) (79). Der bei diesem Hämofilter angegebene cut-off point liegt bei zirka 30 kD. Die Clearancekapazität des Filters für IL-6 war minimal. Sie lag für den konvektiven Transport bei $3,3 \pm 1,5$ ml/min und für den diffusiven Transport bei $1,9 \pm 0,8$ ml/min. Statistisch zeigte sich hier ein signifikanter Vorteil für die Konvektion ($p < 0,01$). Das Austauschvolumen lag bei 2 L/h. TNF- α wurde in beiden Ansätzen nur in Spuren eliminiert.

In einer randomisierten, prospektiven Studie untersuchten wir 24 septische Patienten. Es wurden 4 Gruppen gebildet, je zwei für den konvektiven und diffusiven Stofftransport. Es erfolgte zudem eine Unterteilung in niedrig (1L/h) und hochvolumiger (2,5 L/h) Therapie. Untersucht wurden die Zytokine IL-1 β , IL-1ra, IL-6 und TNF- α . Wir fanden exzellente Clearancewerte für IL-1 β , IL-1ra und IL-6. Der konvektive Stofftransport war dem diffusiven Transport hinsichtlich Mediatorelimination diskret überlegen. Im Hinblick auf den Eiweißverlust fand sich ein deutlicher Vorteil für den diffusiven Stofftransport. Bei guter Zytokin-clearance war der Proteinverlust signifikant niedriger. Unsere in-vivo Ergebnisse wurden durch Uchino et al. in einem in-vitro Model bestätigt [K 2, K 3].

Nicht zufriedenstellend, und zwar sowohl für den diffusiven, als auch für den konvektiven Stofftransport, war der nur marginale Effekt des großporigen Hämofilters auf die Eliminationseigenschaften von TNF- α . TNF- α spielt vor allem in der initialen Phase des septischen Krankheitsbildes eine wichtige Rolle. TNF- α wird vorwiegend von aktivierten Lymphozyten und Makrophagen freigesetzt und agiert über spezifische zellwandständige Rezeptoren (109). Gemeinsam mit IL-1 β führt es zu einer Aktivierung der inflammatorischen Kaskade. Persistierend hohe TNF- α Spiegel in der Sepsis korrelieren mit einer erhöhten Mortalität (144-146).

Um die Clearance von TNF- α zu erhöhen, entwickelten wir einen neuen Prototyp eines großporigen Hämofilters [E 6]. Der in-vitro cut-off point des Hämofilters wurde in Richtung 140 kD verändert. In einem in-vitro Ansatz unter Verwendung von Endotoxin - stimuliertem Vollblut wurde die Clearancekapazität des Hämofilters für TNF- α untersucht. Begleitend erfolgte die Evaluierung des Eiweißverlustes. Wir untersuchten den Einsatz des Hämofilters im konvektiven und diffusiven Stofftransport sowie als Albumindialyse, d.h. mit einer 2% bzw. 4% Albumin-Dialysatlösung. Wir konnten zeigen, dass dieser neuartige Filter eine gute Elimination auch für TNF- α erzielt, dass aber der Proteinverlust so erheblich ist, dass eine Eiweißsubstitution zwingend notwendig würde. Von einem Piloteinsatz bei septischen Patienten nahmen wir daher Abstand.

Großporige Hämofilter stellen eine neue und innovative Strategie zur supportiven Therapie des septischen Multiorganversagens dar. Inwieweit diese Hämofilter einen günstigen Einfluss auf den Verlauf einer septischen Erkrankungen ausüben können, ist noch Gegenstand aktueller Studien. Die derzeitige Datenlage erlaubt den Einsatz dieser Filter nur im Rahmen von klinischen Studien und nur bei Patienten mit dialysepflichtigem akuten Nierenversagen.

Eine multizentrische, randomisierte Studie unter unserer Leitung wurde vor Kurzem begonnen. Ziel der Studie ist es, den Einfluss der großporigen Nierenersatztherapie auf den klinischen Verlauf septischer Patienten zu beurteilen.

4. Zusammenfassung

Zirkulierende inflammatorische Mediatoren spielen eine zentrale Rolle in der Induktion und Unterhaltung eines septischen Multiorganversagens. Tritt im Rahmen eines septischen Multiorganversagens ein akutes Nierenversagen auf, so wird der Einsatz einer Nierenersatztherapie notwendig. Kontinuierliche Nierenersatztherapieverfahren haben sich hier bewährt. Diese Verfahren basieren auf einer Filtration von Blut über einen Hämofilter. Als Nebeneffekt werden außer harnpflichtigen Substanzen auch inflammatorische Mediatoren eliminiert. Der Einsatz kontinuierlicher Nierenersatztherapieverfahren zur adjuvanten Therapie des septischen Multiorganversagens ist in den neunziger Jahren aufgekommen. Grundlage bildet die Hypothese, dass durch die Reduktion von Spitzenpegeln pro- and anti-inflammatorischer Mediatoren im Blutplasma die Homöostase der Immunabwehr wiederhergestellt werden kann. Durch die Elimination septischer Mediatoren soll die Entzündungsreaktion gedämpft und der Circulus vitiosus der fatalen septischen Mediator- und Gerinnungskaskaden durchbrochen werden.

Die derzeitig kommerziell erhältlichen Hämofilter weisen aufgrund ihrer Konstruktion (geringe Porengröße) nur eine geringe Clearanceleistung für inflammatorische Mediatoren auf. Wir entwickelten in Kooperation mit der Industrie (Gambro, Medical Research, Hechingen, Germany) einen neuartigen, großporigen Hämofilter für den klinischen Einsatz bei septischen Patienten. Der Hämofilter wurde konzipiert, um septische Moleküle in einer Größe von bis zu 60 kD aus dem Blut zu eliminieren. In einer ersten Pilotstudie wurde der Hämofilter auf seine klinische Verwendbarkeit untersucht. Untersucht wurde die hämodynamische Verträglichkeit, der Verlust an Bluteiweißen und Gerinnungsfaktoren sowie die Effektivität der Mediatorelimination am Beispiel von Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Wir konnten zeigen, dass die großporige Hämofiltrationstherapie ein zuverlässiges und sicheres Nierenersatzverfahren darstellt. Es erwies sich als hämodynamisch verträglich. Der kumulative Eiweißverlust lag bei 8 g/Tag. Signifikante Verluste an essentiellen Gerinnungsfaktoren wurden nicht beobachtet. Wir konnten zudem zeigen, dass es unter großporiger Hämofiltrationstherapie zu einer signifikanten Filtration von im Blut zirkulierendem IL-6 kommt. Die Clearancekapazität für das proinflammatorische TNF- α war jedoch gering. In Folgestudien konnten wir zeigen, dass die großporige Hämofiltration immunmodulatorische Eigenschaften ausübt. Sowohl die Phagozytose-Aktivität zirkulierender polymorphkerniger Leukozyten und Monozyten, als auch die Proliferationseigenschaften von T-Lymphozyten wurden günstig beeinflusst.

Um den Verlust an Bluteiweißen durch den großporigen Hämofilter zu reduzieren, wurden verschiedene Nierenersatzstrategien experimentiert. Der diffusive Stofftransport scheint dem konvektiven Verfahren hinsichtlich der Mediatorelimination, bei deutlich günstigerem Effekt auf den Proteinhaushalt, gleichwertig zu sein. In wieweit die großporige Hämofiltration den Krankheitsverlauf septischer Patienten beeinflussen kann, ist Gegenstand aktueller Studien.

Literaturverzeichnis

1. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med.* 1995, 23(6):1040-7.
2. Gopal I, Bhonagiri S, Ronco C, Bellomo R. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 1997, 23:766-72
3. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 2002, 28(10):1440-6
4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995, 27;274(12):968-74
5. Glauser, M.P., Zanetti, G. and Cohen, J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet.* 1991, 338:732-6
6. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998, 26(12):2078-86
7. Bone, R.C. Why the sepsis trials failed. *JAMA.* 1996, 276:565-6
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004, 32(3):858-73
9. Patel GP, Gurka DP, Balk RA. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2003, 9(5):390-6
10. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001, 345(19):1368-77
11. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997, 112(1):235-43

12. Kline JA, Gordon BE, Williams C, Blumenthal S, Watts JA, Diaz-Buxo J. Large-pore hemodialysis in acute endotoxin shock. *Crit Care Med.* 1999, 27(3):588-96
13. 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(5):1747-54
14. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, Jacob AI, Richman AV, Bourgoignie JJ. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol.* 1986, 250(6 Pt 2):F1098-106
15. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest.* 1990, 98(1):170-9
16. Ravikant T, Lucas CE. Renal blood flow distribution in septic hyperdynamic pigs. *J Surg Res.* 1977, 22(3):294-8
17. Di Giantomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intrarenal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock: Effect of norepinephrine. *Crit Care Med.* 2003, 31(10):2509-13
18. Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 1986, 30(4):474-80
19. Churchill PC, Bidani AK, Schwartz MM. Renal effects of endotoxin in the male rat. *Am J Physiol.* 1987, 253(2 Pt 2):F244-50
20. Wang J, Dunn MJ. Platelet-activating factor mediates endotoxin-induced acute renal insufficiency in rats. *Am J Physiol.* 1987, 253(6 Pt 2):F1283-9
21. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, Peraldi MN, Rondeau E, Etienne J, Ardaillou R. Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int.* 1989, 35(5):1111-8
22. Zurovsky Y, Gispaan I. Antioxidants attenuate endotoxin-induced acute renal failure in rats. *Am J Kidney Dis.* 1995, 25(1):51-7
23. Knotek M, Rogachev B, Wang W, Ecdar T, Melnikov V, Gengaro PE, Esson M, Edelstein CL, Dinarello CA, Schrier RW. Endotoxemic renal failure in mice: Role of tumor necrosis factor independent of inducible nitric oxide synthase. *Kidney Int.* 2001, 59(6):2243-9
24. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, Newell KA, Quigg RJ. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol.* 2002, 168(11):5817-23

25. Bonegio R, Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002, 11(3):301-8
26. Sano K, Fujigaki Y, Miyaji T, Ikegaya N, Ohishi K, Yonemura K, Hishida A. Role of apoptosis in uranyl acetate-induced acute renal failure and acquired resistance to uranyl acetate. *Kidney Int*. 2000, 57(4):1560-70
27. Meldrum KK, Meldrum DR, Hile KL, Yerkes EB, Ayala A, Cain MP, Rink RC, Casale AJ, Kaefer MA. p38 MAPK mediates renal tubular cell TNF-alpha production and TNF-alpha-dependent apoptosis during simulated ischemia. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001, 281(2):C563-70
28. Opatrny K Jr. Clinical importance of biocompatibility and its effect on haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2003, 18 Suppl 5:v41-4
29. Kosch M, Levers A, Fobker M, Barenbrock M, Schaefer RM, Rahn KH, Hausberg M. Dialysis filter type determines the acute effect of haemodialysis on endothelial function and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2003, 18(7):1370-5
30. Tarng DC, Huang TP, Wei YH, Liu TY, Chen HW, Wen Chen T, Yang WC. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000, 36(5):934-44
31. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med*. 1994, 17;331(20):1338-42
32. Schiffli H, Lang SM, Konig A, Strasser T, Haider MC, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet*. 1994, 27;344(8922):570-2
33. Jorres A, Gahl GM, Dobis C, Polenakovic MH, Cakalaroski K, Rutkowski B, Kisielnicka E, Krieter DH, Rumpf KW, Guenther C, Gaus W, Hoegel J. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet*. 1999, 16;354(9187):1337-41
34. 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. *Lancet*. 2000, 356(9223):26-30
35. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. 1999, 25(8):814-2

36. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J.* 2004, 50(1):102-9
37. Reiter K, D'Intini V, Bordoni V, Baldwin I, Bellomo R, Tetta C, Brendolan A, Ronco C. High-volume hemofiltration in sepsis. Theoretical basis and practical application. *Nephron.* 2002, 92(2):251-8
38. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med.* 1993 Apr;21(4):522-6
39. Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, Bunchman TE. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Crit Care Med.* 2000, 28(4):1161-5
40. Jorres A. Extracorporeal treatment strategy in acute renal failure. *Int J Artif Organs.* 2002, 25(5):391-6
41. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001, 16 Suppl 5:67-72
42. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, Vanholder RC, De Sutter JH, Lameire NH. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999, 10(4):846-53
43. Kolff WJ: *New Ways of Treating Uremia.* Churchill, London 1947
44. Tetta C, Mariano F. et al.: "Removal and generation of inflammatory mediators during continuous renal replacement therapies.", in Bellomo, R. und Ronco, C. (Hrsg.): *Critical Care Nephrology*, Amsterdam 1998, S.1239-48
45. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med.* 2002, 346(5):305-10
46. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, Weimar W. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1995,15(3):192-200
47. Manns M, Sigler MH, Teehan BP. Continuous renal replacement therapies: an update. *Am J Kidney Dis.* 1998, 32(2):185-207
48. Schetz M. Classical and alternative indications for CRRT. *Kidney Int.* 1998, 53 (Suppl. 66):129-32
49. Matuschak GM, Martinez LH. "Sepsis Syndrome: Pathogenesis, Pathophysiology and Management." in Pinsky, MR.; Dhainaut, JF., (Hrsg.): *Pathophysiologic foundations of critical care*, New York 1993, S. 170-187

50. Schuster HP, Müller-Werdan U. Systematik der Therapie bei Sepsis und Multiorganversagen, in Schuster, HP., Werdan, K. (Hrsg.): Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen, Berlin 1998, S. 87-104
51. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb;115(2):462-74
52. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, Wenzel RP. Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*. 1998, 26(6):1020-4
53. Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram-negative rod bacteremia: microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1977, 86(4):456-71
54. Schetz M. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 1999, 56:88-94
55. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003, 348:138-50
56. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, Iberti TJ, Rackow EC, Shapiro MJ, Greenman RL, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*. 1994, 15;271(23):1836-43
57. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, Harris SJ, Schein RM, Panacek EA, Vincent JL, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med*. 1993, 21(3):318-27
58. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med*. 1997, 25(7):1115-24
59. Gallagher J, Fisher C, Sherman B, Munger M, Meyers B, Ellison T, Fischkoff S, Barchuk WT, Teoh L, Velagapudi R. A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome. *Intensive Care Med*. 2001, 27(7):1169-78

60. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996, 334(26):1697-702
61. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, Dal Nogare A, Nasraway S, Berman S, Cooney R, Levy H, Baughman R, Rumbak M, Light RB, Poole L, Allred R, Constant J, Pennington J, Porter S. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet.* 1998, 351(9107):929-33
62. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Allred R, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA.* 1995, 273(12):934-41
63. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993, 103(2):565-75
64. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, Vandenbroucke JP, Vandenbroucke JP. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet.* 1997, 349(9046):170-3
65. van der Pol WL, Huizinga TW, Vidarsson G, van der Linden MW, Jansen MD, Keijsers V, de Straat FG, Westerdal NA, de Winkel JG, Westendorp RG. Relevance of Fc gamma receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease. *J Infect Dis.* 2001, 184(12):1548-55
66. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, Pereira BJ. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine.* 2004, 25(5):212-9
67. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003, 31(1):34-8
68. Ma P, Chen D, Pan J, Du B. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit Care Med.* 2002, 30(5):1046-50
69. Stuber F. Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? *J Am Soc Nephrol.* 2001, 12 Suppl 17:S60-4
70. Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, van Zanten AR, Huipen HJ, Groeneveld AB. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care.* 1993, 8(3):161-9

71. Sieberth HG, Kierdorf HP. Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int.* 1999, 72:79-83
72. Tetta C, Bellomo R, D'Intini V, De Nitti C, Inguaggiato P, Brendolan A, Ronco C. Do circulating cytokines really matter in sepsis? *Kidney Int Suppl.* 2003, (84):S69-71
73. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2001, 27(6):978-86
74. Kodama M, Hanasawa K, Tani T. Blood purification for critical care medicine: endotoxin adsorption. *Ther Apher.* 1997, 1(3):224-7
75. Staubach KH, Rosenfeldt JA, Veit O, Bruch HP. Extracorporeal adsorption of endotoxin. *Ther Apher.* 1997, 1(1):67-74
76. Tetta C, Gianotti L, Cavaillon JM, Wratten ML, Fini M, Braga M, Bisagni P, Giavaresi G, Bolzani R, Giardino R. Coupled plasma filtration-adsorption in a rabbit model of endotoxic shock. *Crit Care Med.* 2000, 28(5):1526-33
77. Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res.* 2003, 26(2):128-34
78. Kellum JA, Dishart MK. Effect of hemofiltration filter adsorption on circulating IL-6 levels in septic rats. *Crit Care.* 2002, 6(5):429-33
79. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1998, 26(12):1995-2000
80. Levy H, Ash SR, Knab W, Steczko J, Carr DJ, Blake DE. Systemic inflammatory response syndrome treatment by powdered sorbent pheresis: the BioLogic-Detoxification Plasma Filtration System. *ASAIO J.* 1998, 44(5):M659-65
81. Silvester W. Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis.* 1997, 30(5 Suppl 4):S38-43
82. Asanuma Y, Takahashi T, Koyama K, Kato T, Omokawa S, Sueoka A, Tanaka J. Exchange blood transfusion and on-line plasma exchange for sepsis in infants. *ASAIO Trans.* 1989, 35(3):343-5
83. Stegmayr BG, Jakobson S, Rydvall A, Bjorsell-Ostling E. Plasma exchange in patients with acute renal failure in the course of multiorgan failure. *Int J Artif Organs.* 1995, 18:45-52
84. 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 TNF alpha plasma concentrations. *Intensive Care Med.* 1997, 23(8):878-84
85. 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, 19:443-54
 86. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, d'Intini V, Bellomo R. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003, 27(9):792-801
 87. Sanchez-Izquierdo JA, Perez Vela JL, Lozano Quintana MJ, Alted Lopez E, Ortuno de Solo B, Ambros Checa A. Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. *Am J Kidney Dis.* 1997, 30(4):483-8
 88. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Beraud JJ. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNFalpha and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol.* 2002, 15(2):150-7
 89. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmfiltration in sepsis syndrome. *Plasmfiltration in Sepsis Study Group.* *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2096-104
 90. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. *Intensive Care Med.* 1996, 22(12):1360-7
 91. Hoffmann 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(5):1563-70
 92. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med.* 2002, 30(1):100-6
 93. Grootendorst AF, van Bommel EF. The role of hemofiltration in the critically-ill intensive care unit patient: present and future. *Blood Purif.* 1993, 11(4):209-23
 94. Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, Riggos D, Mavromatidis K, Sombolos K, Bursztein S. Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med.* 1994, 20(6):431-6.
 95. Gohl H, Buck R, Strathmann H. Basic features of the polyamide membranes. *Contrib Nephrol.* 1992;96:1-25

96. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? *Intensive Care Med.* 1995, 21(2):169-76
97. Schetz M. Removal of cytokines in septic patients using continuous venovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 1994, 22(4):715-6
98. Heering P, Grabensee B, Brause M. Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Press Res.* 2003, 26(2):128-34.
99. Hoffmann JN, Faist E. Removal of mediators by continuous hemofiltration in septic patients. *World J Surg.* 2001 May;25(5):651-9
100. 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 TNF alpha plasma concentrations. *Intensive Care Med.* 1997, 23(8):878-84
101. van Bommel EF, Hesse CJ, Jutte NH, Zietse R, Bruining HA, Weimar W. Cytokine kinetics (TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6) during continuous hemofiltration: a laboratory and clinical study. *Contrib Nephrol.* 1995, 116:62-75
102. Vanholder R, Van Haecke E, Veys N, Ringoir S. Endotoxin transfer through dialysis membranes: small- versus large-pore membranes. *Nephrol Dial Transplant.* 1992, 7:333-9
103. Ronco C, Bonello M, Bordoni V, Ricci Z, D'Intini V, Bellomo R, Levin NW. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif.* 2004, 22(1):164-74
104. Ehrlich HJ, Bang NU. Protein C: „Physiologie, Biochemie und Molekularbiologie.“ in Müller-Berghaus, G. und Pötzsch, B. (Hrsg.): *Hämostaseologie*, 1998 Berlin, S. 327-40
105. Löffler G, Petrides EP. „Plasmaproteine“, in Löffler, G., Petrides, EP. (Hrsg.): *Physiologische Chemie*, Berlin 1988, S. 825
106. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg.* 2001, 193(3):237-44
107. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004, 202(2):145-56
108. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001, 29: S109–S116
109. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002, 420: 885–891

110. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of post injury multiple organ failure. *Surg Clin North Am.* 1995, 75:257–277
111. Nagaki M, Hughes RD, Keane HM, Lau JY, Williams R. In vitro plasma perfusion through adsorbents and plasma ultrafiltration to remove endotoxin and cytokines. *Circ Shock*, 1992, 38: 182-8
112. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Wratten ML, Ricci Z, Tetta C A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med.* 2002, 30(6):1250-5
113. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med.* 2002, 30(10):2205-11
114. Tsuchida K, Takemoto Y, Sugimura K, Yoshimura R, Nakatani T. Direct hemoperfusion by using Lixelle column for the treatment of systemic inflammatory response syndrome. *Int J Mol Med.* 2002, 10(4):485-8
115. Staubach KH, Boehme M, Zimmermann M, Otto V. A new endotoxin adsorption device in Gram-negative sepsis: use of immobilized albumin with the MATISSE adsorber. *Transfus Apheresis Sci.* 2003, 29(1):93-8
116. Sato T, Shoji H, Koga N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Therap Apher Dial.* 2003, 7(2):252-8
117. Uriu K, Osajima A, Hiroshige K, Watanabe H, Aibara K, Inada Y, Segawa K, Anai H, Takagi I, Ito A, Kamochi M, Kaizu K. Endotoxin removal by direct hemoperfusion with an adsorbent column using polymyxin B-immobilized fiber ameliorates systemic circulatory disturbance in patients with septic shock. *Am J Kidney Dis.* 2002, 39(5):937-47
118. Lee PA, Weger GW, Pryor RW, Matson JR. Effects of filter pore size on efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicemia in immature swine. *Crit Care Med.* 1998, 26(4):730-7
119. Honore PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med.* 2004, 32(3):896-7
120. Goldman M, Lagmiche M, Dhaene M, Amraoui Z, Thayse C, Vanherweghem JL. Adsorption of β 2-microglobulin on dialysis membranes: comparison of different dialyzers and effects of reuse procedures. *Int J Artif Organs.* 1989, 12: 373-8

121. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg.* 1992, 215(4):356-62
122. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock: Association between Interleukin 6, Interleukin 1 and septic shock. *J Exp Med.* 1989, 169(1):333-8
123. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries-Hospers HG, van Ingen J, vd Meer J, Hazenberg BP, Mulder PO, Weits J. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med.* 1992, 20(2):185-92
124. Barton BE. IL-6: Insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997, 85:16-20
125. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med.* 1991, 91(1):23-9
126. Hamilton G, Hofbauer S, Hamilton B. Endotoxin, TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 1992, 24(3):361-8
127. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med.* 2002 May;28(5):651-5
128. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003, 16(3):379-414
129. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med.* 2001, 29(7 Suppl):S21-7
130. Kaslovsky RA, Lai L, Parker K, Malik AB. Mediation of endothelial injury following neutrophil adherence to extracellular matrix. *Am J Physiol.* 1993, 264(4 Pt 1):L401-405
131. Kaslovsky RA, Horgan MJ, Lum H, McCandless BK, Gilboa N, Wright SD, Malik AB. Pulmonary edema induced by phagocytosing neutrophils. Protective effect of monoclonal antibody against phagocyte CD18 integrin. *Circ Res.* 1990, 67(4):795-802
132. Ayala A. Increased inducible apoptosis in CD4+ T-lymphocytes during polymicrobial sepsis. *Immunology.* 1999, 97: 45-55

133. Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H, Zantl N, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B. Selective defects of T-lymphocytes in patients with lethal intraabdominal infection. *Am J Surg*. 1999, 178:288-92
134. Meldrum DR, Ayala A, Chaudry IH. Energetics of lymphocyte 'burnout' in late sepsis: adjuvant treatment with ATPMgC12 improves energetics and decreases lethality. *J Surg Res*. 1994, 56: 537-42
135. Toft P, Brix-Christensen V, Baech J, Krog J, Jorgensen HS, Tonnesen E, Petersen TK, Dagnaes-Hansen F. Effect of hemodiafiltration and sepsis on chemotaxis of granulocytes and the release of IL-8 and IL-10, *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002, 46:138-44
136. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T-helper type-2 lymphocyte phenotype and diminished IL-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg*. 1995, 222:482-90
137. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2001, 32(1):76-102
138. Ferguson NR, Galley HF, Webster NR. T helper cell subset ratios in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 1999, 25:106-9
139. Ayala A, Deol ZK, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Polymicrobial sepsis but not low dose endotoxin infusion causes decreased splenocyte IL2/IFN γ release while increasing IL-4/IL-10 production. *J Surg Res*. 1994, 56: 579-85
140. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, von Ruecker AA. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 helper cell balance, suggesting downregulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery*. 1996. 119: 316-25
141. Ahmad S, Choudhry MA, Shankar R, Sayeed MM. Transforming growth factor-beta negatively modulates T-cell responses in sepsis. *FEBS Lett*. 1997, 402: 213-8
142. Grbic JT, Mannick JA, Gough DB, Rodrick ML. The role of prostaglandin E2 in immune suppression following injury. *Ann Surg*. 1991, 214: 253-62
143. Choudhry MA, Uddin S, Sayeed MM. Prostaglandin E2 modulation of p59fyn tyrosine kinase in T lymphocytes during sepsis. *J Immunol*. 1998, 160: 929-35
144. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 1993, 119(8):771-78

145. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med.* 1988, 318(23):1481-86
146. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, Soroko S, Freedman S, Becker K, Spratt D, Shyr Y, Ikizler TA; PICARD Study Group. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2004, 65(4):1357-65

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stanislao Morgera
Geburtsdatum: 18. Oktober 1966
Geburtsort: Düsseldorf
Nationalität: Italienisch
Adresse: Wilsnackerstr. 43; D-10559 Berlin
Telefon: +49-30-450514137 (berufl.)
+49-30-49911454 (privat)
E-mail: stanislao.morgera@charite.de

Ausbildung

1986 Abitur, Lessing-Gymnasium, Düsseldorf
01.04.1987 – 01.10.1993 Studium der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
01.11.1993 – 31.01.1996 Arzt im Praktikum, später Assistenzarzt an der Heinrich-Heine Universität in Düsseldorf, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Dir.: Prof. B. Grabensee
01.02.1996 – 31.04.2001 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Universitätskrankenhaus Charité, Berlin, Dir. Prof. H.H. Neumayer
01.04.2000 Facharzt für Innere Medizin, Ärztekammer Berlin
Seit dem 01.05.2001 Oberarzt in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie, Universitätskrankenhaus Charité, Berlin, Dir.: Prof. H.H. Neumayer
14.04.2003 Annerkennung der Subspezialisierung „Nephrologie“ durch die Ärztekammer Berlin

Promotion:

„Die Bedeutung der nichtinvasiven 24-Stunden-Blutdruckmessung bei Patienten mit renoparenchymatöser und essentieller Hypertonie“
(magna cum laude)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Hans-H. Neumayer, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie am Campus Mitte der Charité, für seine fachliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Hermann Göhl und Mitarbeitern der Firma Gambro Medical Research, ohne deren Engagement die Entwicklung der großporigen Hämofilter nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank und meine Anerkennung gilt den Kolleginnen und Kollegen der intensivmedizinischen Abteilungen, für Ihre unermüdliche Unterstützung in der Durchführung der großporigen Hämofiltration.

Herrn Prof. Rinaldo Bellomo möchte ich danken für die produktive Kooperation der letzten Jahre. Seine in-vitro Modelle zur großporigen Hämofiltration haben uns wertvolle Informationen für den klinischen Einsatz geliefert.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Doktorandinnen und Doktoranden, ohne deren Hilfe ich meine wissenschaftlichen Ergebnisse nicht hätte erheben können: Reiko Woydt, Michael Haase, Jens Rocktäschel, Juliane Schlenstedt, Daniela Klonower, Vanessa Sobottke, Katherina Kraft, Gitana Voss, Wolfgang Heldwein, Ruth Große, Thomas Kuss.

Originalartikel

Artikel E 1

Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH: Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis. 2002, 40:275-9

Artikel E 2

Morgera S, Rocktaschel J, Haase M, Lehmann C, Von Heymann C, Ziemer S, Priem F, Hocher B, Gohl H, Kox WJ, Buder HW, Neumayer HH: Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. Intensive Care Med. 2003, 29(11):1989-95

Artikel E 3

Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, Böhler T, Von Heymann C, Vargas-Hein O, Krausch D, Zuckermann-Becker H, Müller JM, Kox WJ, Neumayer HH: High Permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2003, 18(12):2570-6

Artikel E 4

Morgera S, Haase M, Rocktaschel J, Bohler T, Vargas-Hein O, Melzer C, Krausch D, Kox WJ, Baumann G, Beck W, Gohl H, Neumayer HH : Intermittent high-permeability hemofiltration modulates inflammatory response in septic patients with multiorgan failure. Nephron Clin Pract. 2003, 94:75-80

Artikel E 5

Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, Zuckermann-Becker H, Wegner B, Müller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH. Renal replacement therapy with high cut-off hemofilters : Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. Am J Kidney Dis. 2004, 43(3):444-53

Artikel E 6

Morgera S, Klonower D, Rocktaschel J, Haase M, Priem F, Ziemer S, Wegner B, Gohl H, Neumayer HH: TNF-alpha elimination with high cut-off haemofilters: a feasible clinical modality for septic patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2003, 18:1361-9

Artikel K 1

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, 23:288-96

Artikel K 2

Lee WCR, Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Goehl H, Morgera S, Neumayer HH, Bellomo R: Super high flux hemodialysis at high dialysate flows: An ex vivo assessment. *Int J Artif Organs.* 2004, 27:24-8

Artikel K 3

Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Goldsmith D, Davenport P, Cole L, Baldwin I, Panagiotopoulos S, Tipping P, Morgera S, Neumayer HH, Goehl H. Cytokine dialysis: an ex vivo study. *Asaio J.* 2002, 48:650-3