

**AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR INNERE MEDIZIN II
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK**

Direktor: Professor Dr. med. Emil C. Reisinger

**Nachweis der Sicherheit des bioartifiziellen
extrakorporalen Immununterstützungssystems EISS in der
Behandlung von Patienten mit septischem Schock
Resultate und Ergebnisse einer Phase I/II Studie**

**INAUGURALDISSERTATION ZUR ERLANGUNG
DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK**

vorgelegt von

Katharina Kaftan, geboren am 11.07.1981 in Wismar aus Rostock
Rostock 2010

Dekan der Medizinischen Fakultät: Professor Dr. Emil Christian Reisinger

Tag der mündlichen Prüfung: **10.05.2011**

Gutachter:

1. **Prof. Dr. med. Steffen Mitzner**
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universität Rostock
Abteilung Nephrologie
Ernst-Heydemann-Str. 6
D- 18057 Rostock
2. **Prof. Dr. med. Gabriele Nöldge-Schomburg**
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universität Rostock
Schillingallee 35
D-18057 Rostock
3. **Prof. Dr. med. Martin Scholz**
Forschungsleiter
Klinik für Unfall- und Handchirurgie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
D-40225 Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Definition und Diagnostik der Sepsis.....	1
1.2 Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis.....	4
1.3 Sepsisfokus und häufige Erreger	5
1.4 Pathophysiologie der Sepsis	6
1.5 Sepsistherapie.....	9
1.5.1 Kausale Sepsistherapie	9
1.5.2 Supportive Therapie.....	9
1.5.3 Adjunktive Sepsistherapie.....	11
1.5.4 Extrakorporale Detoxikation	12
1.6 EISS-Therapie.....	15
1.6.1 Tierexperimentelle Ergebnisse.....	15
1.6.2 EISS - I - Studie – Studiendesign.....	16
2. WISSENSCHAFTLICHE ZIELSTELLUNG.....	18
3. MATERIAL UND METHODIK.....	19
3.1 Patienten	19
3.2 Verlaufsdokumentation.....	20
3.3 Bestimmung der Parameter	21
3.4 Behandlungsaufbau	22
3.5 Granulozytenkonzentrat	25
3.6 Score-Systeme	26
3.7 Statistik.....	28
4. ERGEBNISSE	29
4.1 Patientencharakterisierung.....	29
4.2 Mikrobiologische Untersuchungen	32
4.3 Unerwünschte Ereignisse.....	35
4.4 Ergebnisse im Vorher-Nachher-Vergleich.....	36
4.4.1 Hämodynamik	36
4.4.2 Gerinnung und Hämolyse	39
4.4.3 Komplement C3 und C4	47
4.4.4 Entzündungsparameter	49
4.4.5 Elektrolytveränderungen	51
4.4.6 Leber und Nierenfunktion	51

4.5 Ergebnisse der Parameter im 28-Tage Verlauf.....	52
4.5.1 Hämodynamik	52
4.5.2 Gerinnung und Hämolyse	54
4.5.3 Entzündungsparameter	58
4.5.4 Leber- und Nierenfunktion.....	62
4.5.5 Scores	63
5. DISKUSSION.....	67
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	78
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	I
8. ANHANG	IX
8.1 Messwerte und ausgewählte Parameter	IX
8.2 Tabellenverzeichnis.....	XXX
8.3 Abbildungsverzeichnis.....	XXXI
8.4 Abkürzungsverzeichnis.....	XXXIII
9. THESEN	XXXV
10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	XXXVIII
11. DANKSAGUNG.....	XXXIX
12. LEBENSLAUF	XL

1. Einleitung

1.1 Definition und Diagnostik der Sepsis

Die Sepsis ist eine systemische Entzündungsreaktion, die als Antwort auf eine Infektion entsteht. In der Regel lässt sich die Diagnose Sepsis aufgrund der klinischen Befunde stellen. Die Invasion der Erreger führt zu einer Reihe von pathogenetischen Vorgängen, die zunächst zu einer akuten Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen, welche von Fieber und Schüttelfrost begleitet ist. Im Blutbild zeigt sich meist eine Leukozytose. Eine kleine Untergruppe (10%) der Patienten ist leukopen. Durch die überschießende Freisetzung toxischer Mediatoren kommt es zu Veränderungen der Respiration und Zirkulation, der Blutgerinnung, des Stoffwechsels und des mentalen Status.

Ausdruck der respiratorischen Insuffizienz sind Tachypnoe, Hyperventilation mit Verminderung des arteriellen CO_2 -Partialdrucks und Hypoxämie mit Verminderung des arteriellen PaO_2 unter die Altersnorm. Der Kreislaufdysfunktion mit Tachykardie und Blutdruckinstabilität wird mit einer raschen Volumensubstitution und Katecholamintherapie entgegengewirkt. Eine Aktivierung des Gerinnungssystems lässt sich durch eine Verminderung von Antithrombin und Thrombozyten nachweisen. Metabolische Veränderungen sind eine Hyperglykämie mit relativer Insulinresistenz und der Anstieg der Blutlaktatkonzentration. Diureserückgang und der Anstieg der Serumkreatininkonzentration zeigen eine beginnende Niereninsuffizienz an. Es kommt zur Somnolenz mit zunehmender Bewusstseinsintrübung oder Unruhe und Verwirrtheit [1].

Es wird klar, dass dieses facettenreiche klinische Bild der Sepsis die Diagnosestellung erschwert. Für eine schnelle Diagnose ist eine eindeutige Definition des Krankheitsbildes notwendig. 1992 wurden in der Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine“ allgemein gültige Sepsiszeichen formuliert. Unterschieden wird zwischen SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom), Sepsis, schwerer Sepsis und dem septischen Schock [2].

SIRS - das Systemic Inflammatory Response Syndrom ist eine allgemeine entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Aggressoren, charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Symptome:

- Körpertemperatur > 38,0°C oder < 36,0°C,
- Tachykardie > 90 Schläge / min,
- Tachypnoe > 20 Atemzüge / min oder PaCO₂ < 32 mmHg,
- Leukozytose >12 000 / mm³ oder < 4000 / mm³, oder > 10% unreife Neutrophile

Sepsis - Systemic Inflammatory Response Syndrom als Folge einer mikrobiologischen Infektion (klinischer Nachweis der Infektion oder positive mikrobiologische Blutkultur).

Schwere Sepsis - Sepsis mit zusätzlicher Hypotension/Minderperfusion und/oder Dysfunktion vitaler Organsysteme.

Wenigstens eines der folgenden Organe/Organsysteme muss zur Diagnosestellung eine Dysfunktion bzw. ein Organversagen aufweisen:

- Kardiovaskuläres System
- Niere
- Respiratorisches System
- Säure-Basen-Haushalt (Metabolische Azidose)
- Gehirn
- Gerinnungssystem

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Veränderungen der Parameter beim jeweiligen Organversagen.

Tabelle 1: Formen und diagnostische Kriterien des Multiorganversagens, Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter [1].

Organ/ Organsystem	Veränderungen, die ein Versagen kennzeichnen
Kardiovaskuläres System	Arterieller systolischer Blutdruck von ≤ 90 mmHg oder ein mittlerer arterieller Druck ≤ 70 mmHg für ≥1 h trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und adäquatem intravaskulärem Volumenstatus und/oder der Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg oder MAP ≥ 70 mmHg zu erreichen
Niere	Urinausscheidung von ≤ 0,5 ml/kgKG/h für über 1 h trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr
Respiratorisches System	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250; Falls die Lunge das einzige Organ ist, das die Kriterien für ein Organversagen erfüllt und gleichzeitig der vermutete Infektionsort ist, muss der PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 sein. Dabei müssen die Messwerte auf arteriellen Blutgaswerten basieren.
Säure-Basen-Haushalt	a) pH < 7,3 oder BE ≥ 5,0 mEq/l; und b) Plasma-Laktat-Konzentration > 1,5 mal höher als der obere Grenzwert der Normwerte für das entsprechende Labor

Septischer Schock – schwere Sepsis mit Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie persistiert (vasopressorpflichtig) mit zusätzlichen Zeichen der Hypoperfusion und Dysfunktion von einzelnen oder mehreren Organen.

Seit der Konsensuskonferenz von 1991 kam es zu einem Wissenszuwachs um die Pathophysiologie der Sepsis. Um die neuen Erkenntnisse systematisch nutzen zu können, entwickelten die führenden Intensivmedizinervereinigungen Europas und Nordamerikas ein als „PIRO“ benanntes System [3]. Liegt der Verdacht einer Sepsis vor, so wird ein Staging des Patienten durchgeführt. Das PIRO-System ist ähnlich der Tumorklassifikation aufgebaut und umfasst folgende vier Bereiche:

- **P**rädisposition (vorbestehende Erkrankungen, Alter, Geschlecht, genetische Polymorphismen, die die Immunantwort beeinflussen)
- **I**nfektion (Art und Aggressivität des Erregers, Pathogenität bakterieller Bestandteile und Produkte)
- **R**esponse (SIRS, Zeichen der Sepsis, spezifische und unspezifische Marker der Inflammation)
- **O**rgandysfunktion (Anzahl der Organversagen, MODS, SOFA)

Ein prognostischer Wert in der Sepsisdiagnostik ist das CRP (C-reaktives-Protein). Liegt seine Blutkonzentration bei über 5 mg/dl und hat der Patient Fieber, kann man von einer Entzündung ausgehen. Eine Unterscheidung zwischen infektiöser oder nichtinfektiöser Genese ist nicht möglich. Das CRP sollte täglich oder alle zwei Tage bestimmt werden. Auch unter einer adäquaten Antibiotikatherapie kann es zunächst ansteigen, fällt dann aber ab dem zweiten Tag bei erfolgreicher antibiotischer Therapie ab [4]. Ein viel versprechender Parameter zur Diagnose der Sepsis ist das Procalcitonin (PCT), ein Propeptid des Calcitonins. Das PCT ermöglicht eine Unterscheidung zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Ätiologien.

Zur Diagnostik sollten vor Beginn einer Antibiotikatherapie zwei separat entnommene Blutkulturen und entsprechende andere Keimproben (Wundabstriche, Trachealsekret, etc.) abgenommen werden.

Die Grundlage der Erregerbestimmung ist die Blutkultur. Jedoch werden selbst bei nicht mit Antibiotika antherapierten Patienten nur zu einem Teil kultivierbare Bakterien in der Blutkultur gefunden. Die Häufigkeit eines positiven Erregernachweises korreliert mit dem Schweregrad der Sepsis. Im Vergleich zum septischen Schock mit 69%

positiver Blutkulturen liegt der Nachweis bei der schweren Sepsis mit 23% (Sepsis 17%) niedriger [4, 5].

1.2 Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis

Die Behandlung der Sepsis stellt immer noch große Herausforderungen an die Medizin. Die Erkrankung spielt dabei nicht nur in der älteren multimorbiden Bevölkerung eine beträchtliche Rolle, sie betrifft auch eine Vielzahl von jungen Patienten ohne gesundheitliche Beschwerden. Zwar sind über 60% der Sepsiskranken älter als 60 Jahre, dennoch beträgt der Anteil an Patienten ohne prädisponierende Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Leberzirrhose oder schwere Lungenerkrankungen 76 bis 81% [6]. Im frühen Kindesalter (< 1 Jahr) ist die Inzidenz der Sepsis mit 5,3/1000 Einwohner (Ew) deutlich höher als bei den 5–14-jährigen (0,2/1000 Ew) [7]. Sie nimmt ab dem 15. Lebensjahr stark zu und steigt bei den über 85-jährigen auf 26,2 Sepsiserkrankungen pro 1000 Ew an. Frühgeborene und Kinder bis zum ersten Lebensjahr sind besonders gefährdet, an einer schweren Sepsis zu erkranken [8].

Eine Studie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (Sepnet) ermittelte für Deutschland repräsentative Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz der Sepsis. Elf Prozent aller in dieser repräsentativen Studie untersuchten ITS-Patienten wiesen eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock auf und weitere 12% eine Sepsis [6].

Septische Erkrankungen nehmen den siebten Platz auf der Rangliste der Krankenhausentlassungsdiagnosen der lebensbedrohlichen Erkrankungen ein [6]. Schmid und Mitarbeiter kalkulierten 2002 die in Deutschland durch Sepsis direkt und indirekt verursachten Kosten pro Jahr zwischen 3,6 und 7,9 Milliarden Euro [9]. Deutlich wird auch, dass trotz kürzerer ITS-Liegezeit die Ausgaben für Patienten, welche an ihrer Erkrankung versterben, im Vergleich zu den Überlebenden höher sind [10, 11].

Die Letalität der Sepsis ist vergleichbar mit dem Tod am akuten Herzinfarkt. Somit sind septische Erkrankungen nach dem Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland [12].

In Zukunft wird man mit einer Zunahme der Erkrankungsfälle rechnen müssen. Nicht zuletzt ist das auf häufigere und invasivere Eingriffe an älteren Patienten und die Zunahme an neutropenischen Patienten zurück zu führen [5].

1.3 Sepsisfokus und häufige Erreger

Die häufigste Ursache für die Entstehung der Sepsis sind Atemwegsinfektionen, gefolgt von Infektionen der Harnwege und intraabdominellen Infektionen. Die Tabelle 2 zeigt die Infektionen, die am häufigsten Ausgangspunkt einer Sepsis sind.

Tabelle 2: Dominierende Infektionsfokusse bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock, aufgelistet nach ihrer Häufigkeit [13]

Ausgangspunkt der Sepsis	Prozentualer Anteil
Pneumonie	44,0
Bakterien im Blut (positive Blutkultur)	17,3
Infektion der Harnwege und Geschlechtsorgane	9,1
Infektion der Bauchorgane	8,6
Wund- und Weichteilinfektion	6,6
Katheterinfektion	2,2
Infektion des Nervensystems	0,8
Herzklappenentzündung	0,6
andere Infektionen	10,8

Die Infektionen entstehen nicht, wie lange angenommen, hauptsächlich auf Intensivstationen. Über 35% der Infektionen entstehen ambulant [6]. Die Analysen einer multizentrischen Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft von Blutkulturisolaten (2000/01) zeigen, dass in Deutschland und Österreich die Gram-positiven Bakterien in den Isolaten etwas überwiegen [14].

Tabelle 3: Erregerspektrum der Sepsis in Deutschland und Österreich 2000/01 [14].

Erreger		Prozentualer Anteil
Gram-positiv	Gesamt	48,8
	• Staphylokokkus aureus	21,6
	• Streptokokkus pneumoniae	3,5
	• Koagulase negative Staphylokokken	9,2
	• β -hämolyisierende Streptokokken	2,3
	• Enterokokken spp.	8,1
	• Nicht- hämolyisierende Streptokokken	4,1
Gram-negativ	Gesamt	40,6
	• Escherichia coli	22,6
	• Pseudomonas aeruginosa	3,4
	• Klebsiella spp.	6,2
	• Enterobacter spp.	4,2
	• Proteus mirabilis	1,9
	• Enteritis-Salmonellen	0,8
• Acinetobacter spp.	1,5	
Anaerobier		1,4
Candida spp.		1,9

In einer Studie in den USA wurde das Erregerspektrum von Sepsispatienten von 1979 bis 2000 ermittelt. Hier zeigte sich, dass ein Erregerwechsel stattfand. Bis zum Jahr 1987 lagen die Gram-negativen Bakterien als Ursache der Sepsis vorn, danach verschob sich das Erregerspektrum zugunsten der Gram-positiven Bakterien [13].

Je nach Patientenkollektiv (Alter, Fachrichtung, Stationsart, Grunderkrankungen) weist das Erregerspektrum größere Unterschiede auf. Auf den chirurgischen Intensivstationen führen Enterokokken und Koagulase negative Staphylokokken am häufigsten zu einer Sepsis, während *Escherichia coli* auf den chirurgischen Allgemeinstationen die Hauptrolle einnimmt.

Dies ist auch auf den konservativen Allgemeinstationen der Fall. Auf den Intensivstationen der konservativen Fachbereiche sind Koagulase negative Staphylokokken, *Escherichia coli* und Enterokokken als häufigste Auslöser einer Sepsis relativ gleich verteilt [15].

Bei neutropenischen oder anderweitig immunsupprimierten Patienten spielen ebenfalls Pilzinfektionen, besonders mit *Candida*-Spezies, eine große Rolle [16].

1.4 Pathophysiologie der Sepsis

Paradoxe Weise werden die systemischen Symptome durch die Immunabwehr des Wirtes und nicht durch den Erreger selbst verursacht [5].

Den Ausgangspunkt der Sepsis bildet meist eine lokale Infektion.

Sind die Abwehrfunktionen des Körpers nicht fähig, die Infektion zu begrenzen, kommt es zur Invasion von Mikroorganismen und Toxinen aus dem Infektionsherd ins Gewebe und in die Blutbahn [1]. Die Strukturen, die vom Immunsystem erkannt werden und eine inflammatorische Antwort des Körpers auslösen, sind vielfältig.

Gram-positive Bakterien produzieren Exotoxine, die als Superantigene wirken und T-Lymphozyten unkontrolliert über MHC-Klasse-II-Moleküle stimulieren können [5, 17].

Das Lipopolysaccharid (Endotoxin) der Gram-negativen Bakterien sowie Zellwandbestandteile von Bakterien oder Pilzen (Peptidoglycane oder Lipoteichonsäuren), virale und bakterielle Nukleinsäure aktivieren Leukozyten durch Bindung an bestimmte Rezeptoren. Binden diese Bestandteile an die CD14- oder Toll-like-Rezeptoren vor allem der Leukozyten, werden sie erkannt und lösen eine entzündliche und immunologische Reaktion des Körpers aus. Dadurch kommt es zum einen zur Aktivierung von spezifischen Zellsystemen, wie Monozyten, Makrophagen,

Granulozyten und Endothelzellen, zum zweiten zur Aktivierung biologischer Kaskaden, wie dem Komplement- und Gerinnungssystem.

Die aktiven Monozyten/Makrophagen und Granulozyten produzieren zahlreiche Mediatoren, die für die Modulation des Immunsystems verantwortlich sind. Sie setzen proinflammatorische Zytokine frei, die zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion führen, genannt Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Zu ihnen zählen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), die Interleukine IL-1 β , IL-6, IL-12 und Interferon-gamma. Zudem produzieren sie Sauerstoffradikale (Superoxid) und Proteasen, die zur lokalen Gewebsschädigung führen sowie Lipidmediatoren, wie Leukotriene.

Endothelzellen setzen als Reaktion auf Mediatoren, wie Interleukine und Sauerstoffradikale, vasoaktive Substanzen frei. Hierzu zählen Stickoxid als Vasodilatator und Endothelin als Vasokonstriktor. Sie exprimieren an ihrer Oberfläche sogenannte Adhäsionsmoleküle, mit deren Hilfe Makrophagen am Endothel haften und dieses anschließend durchdringen können. Dies führt zur Schädigung des Endothels. In der Folge kommt es zu Permeabilitätsstörungen und Ödembildung („capillary leakage“).

Nach Permeation der Phagozyten führen die von ihnen produzierten Sauerstoffradikale und Proteasen zur weiteren Schädigung von Endothelzellen und anderen Zellsystemen [1]. Durch Expression des tissue factor - ein Oberflächenprotein - wird die Gerinnungsaktivierung initiiert.

Neben der Gerinnungsaktivierung kommt es durch die Bakterien oder ihre Bestandteile zur Aktivierung des Komplementsystems.

Komplementprodukte wie C3a und C5a oder der Membranangriffskomplex führen zur Produktion von Sauerstoffradikalen in Phagozyten, was bei überschießender Reaktion mit Gewebsschädigung einhergeht.

Beide Kaskaden (Gerinnung und Komplementsystem) laufen nicht getrennt voneinander ab, sondern beeinflussen sich auch gegenseitig. So fördert z.B. der Komplementfaktor C5a direkt die Gerinnung. In Tierexperimenten zeigte sich, dass auch die Gerinnungsfaktoren starke proinflammatorische Eigenschaften aufweisen und eine enge Interaktion zwischen Inflammation und Gerinnung besteht [18].

Die Reaktion des Körpers auf eine Infektion ist sehr komplex und keineswegs in eine Reihenfolge zu bringen. Vielmehr laufen die Mediatorfreisetzung und Aktivierung der Gerinnung und des Komplementsystems parallel ab und beeinflussen sich in

vielfältiger Weise gegenseitig [17, 19]. Die überschießend freigesetzten Mediatoren (NO, Leukotriene, Prostaglandine) führen zu Permeabilitätsstörungen und Veränderungen der Durchblutung. Dies kann sich in einer inadäquaten Vasodilatation oder Konstriktion der Gefäße äußern und führt zu einer Störung der Makro- und Mikrozirkulation und nachfolgend zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Die Permeabilitätsstörung mit Ödembildung und ebenfalls die direkte Einwirkung zytotoxischer Mediatoren auf die Zellfunktion bedingen Gewebshypoxie, Zellzerstörung und Organdysfunktion.

Ein schematisch stark vereinfachter Ablauf der Entzündungsreaktion ist zusammenfassend in der Abbildung 1 dargestellt.

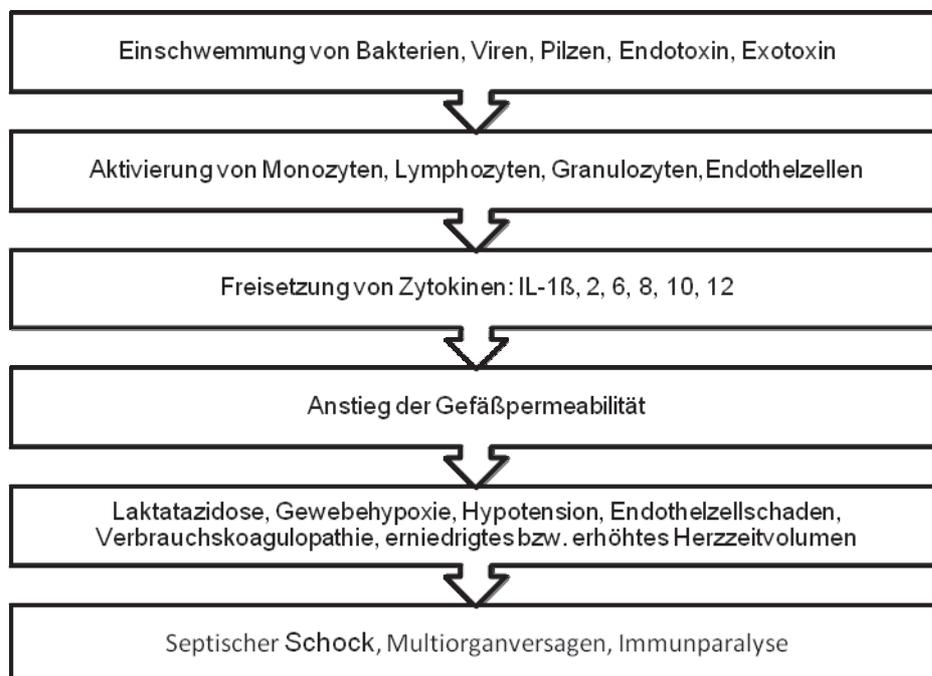


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Sepsispathogenese (modifiziert nach [18, 19])

Zunächst entwickelt sich also eine systemische inflammatorische Reaktion (SIRS). Deren Grundlage ist die Aktivierung von Gerinnungs- und Komplementsystem und die rasche Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen aus vor allem phagozytischen Zellen, Epithelzellen und Endothelzellen. Die gleichzeitige Bildung von natürlichen Inhibitoren ist inadäquat und die Entzündung gerät außer Kontrolle.

Kompensatorisch entwickelt sich bei einer überschießenden inflammatorischen Reaktion eine Phase der Immundepression – genannt CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome), bei der es zu einer Ausschüttung von antiinflammatorischen Proteinen, wie IL-10 oder IL-1RA (Inaktive Form von IL-1)

kommt. Dieses ist durch eine eingeschränkte oder komplett aufgehobene Abwehrfunktion des Immunsystems gekennzeichnet und manifestiert sich als erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen. Letztendlich kann es in einem septischen Multiorganversagen enden.

SIRS- und CARS-Phasen vermischen sich und es entwickelt sich ein Mixed Antagonistic Response Syndrome – MARS [1].

1.5 Sepsistherapie

1.5.1 Kausale Sepsistherapie

Am Anfang steht die kausale Sepsistherapie, welche die chirurgische Herdsanierung und die Antibiotikatherapie beinhaltet. Je früher die chirurgische und intravenöse antibiotische Therapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose des Patienten [20, 21]. Schon vor Kenntnis des Erregers muss mit einer kalkulierten Antibiose angefangen werden.

Nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft besteht die initiale, empirische Antibiotikatherapie als Monotherapie aus einem Acylaminopenicillin + β -Laktamase-Inhibitor, einem Cephalosporin der zweiten oder dritten Generation oder einem Carbapenem. Bei einer Kombinationstherapie werden diese Antibiotika mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2/3 oder einem Aminoglycosid kombiniert [22].

Nach Erhalt des Erregernachweises und der mikrobiologischen Resistenzsituation wird auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt. Die Indikation für eine empirische antimykotische Therapie besteht dabei nicht [20, 23, 24].

1.5.2 Supportive Therapie

Die initiale Behandlung des Patienten sollte innerhalb der ersten sechs Stunden beginnen und umfasst vor allem eine zielgerichtete Herz-Kreislauf-Therapie. Sie orientiert sich am zentralen Venendruck, am mittleren arteriellen Druck (MAP), am Hämatokritwert und an der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) von $\geq 70\%$. Die Therapie der Hypotension erfolgt mit einer sofortigen und adäquaten Volumensubstitution. Dabei werden Kolloide als auch Kristalloide verwendet [12, 20]. Die VISEP-Studie des SepNet zeigte, dass bei septischen Patienten kristalloide Lösungen zu bevorzugen sind [25]. Wenn die alleinige Volumensubstitution keinen ausreichenden Perfusionsdruck aufrechterhält, sollten vasopressorische und inotrope

Substanzen eingesetzt werden. Als Vasopressor wird Noradrenalin und als Inotropikum der ersten Wahl wird Dobutamin eingesetzt [1, 26]. Die frühe hämodynamische Unterstützung (early goal-directed therapy) sollte innerhalb von sechs Stunden erfolgen, denn je eher man der Gewebshypoxie entgegensteuert, desto besser sind die Überlebenschancen des Patienten [27, 28]. Sie soll eine genügende systemische Sauerstoffversorgung gewährleisten und somit die Organdysfunktion verhindern. Wenn die systemische Sauerstoffsättigung trotz oben aufgeführter Therapie und Sauerstoffgabe weiter unter 70% liegt, sind Erythrozytentransfusionen bis zu einem Hämatokrit von 30% indiziert. Es empfiehlt sich aber ein eher restriktiver Einsatz von Erythrozytenkonzentraten.

Bei der Ernährung des septischen Patienten wird eine enterale Zufuhr generell bevorzugt, da sie die normale Magen-Darm-Tätigkeit anregt und die Normalflora stabilisiert. Besonders bei chirurgischen Intensivpatienten sollte der Blutzuckerwert auf normoglykämische Werte von 4,4-6,1 mmol/l mit Insulininfusionen eingestellt werden [5, 17, 29], um das Auftreten sepsisbedingter Komplikationen zu senken. Die intensivierete Insulintherapie beim nicht-diabetischen Intensivpatienten zur Senkung erhöhter Glukosespiegel wird derzeit nicht empfohlen [25, 30]. Die Prognose des Sepsispatienten wird durch eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin und auch durch eine Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpenhemmern verbessert. Eine häufige Komplikation der Sepsis ist die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC). Dabei kommt es zur Verschlechterung der Durchblutung durch Mikroembolien und in der Folge zu einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Verbrauchskoagulopathie. Die Behandlung erfolgt nur bei Blutungen oder Blutungsgefährdung. Eingesetzt werden gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrate und Konzentrate von Gerinnungsfaktoren [20, 23].

Ein zurzeit viel versprechender Ansatz ist der Einsatz von aktiviertem Protein C. Untersuchungen ergaben, dass septische Patienten deutlich verminderte Plasmaprotein-C- und Protein-S-Werte aufweisen [31]. Die Behandlung von Sepsispatienten mit rekombinantem humanen aktiviertem Protein C (Drotrecogin alfa) zeigte in der PROWESS-Studie eine signifikante Reduktion der Mortalität bei Patienten mit einem höheren Krankheitsschweregrad [32-34]. Allerdings war die Gabe von aktiviertem Protein C mit einer erhöhten Inzidenz von ernsthaften Blutungen vergesellschaftet [35, 36]. Eine andere Studie an Patienten mit niedrigem

Krankheitsschweregrad (ADDRESS-Studie) wurde vorzeitig abgebrochen, da diese Patientengruppe nicht von einer Therapie mit Drotrecogin alfa profitierte [37].

Zur Besserung der Organdysfunktion im septischen Schock substituierte man Hydrokortison. Nachdem mehrere Studien zeigten, dass der Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden keinen Überlebensvorteil erbrachte und teilweise sogar einen Mortalitätsanstieg zeigte, versuchte man die Immunmodulation mit einer niedrig dosierten Steroid-Therapie. Patienten mit septischem Schock und nachgewiesener Nebenniereninsuffizienz profitieren von dieser Therapie [28, 34-36]. Nach den evidenzbasierten Empfehlungen zur Sepsistherapie ist der Einsatz von Kortikosteroiden in moderater Dosierung (Hydrocortison 200-300 mg/Tag + Fludrocortison 50 µg/Tag) zu empfehlen.

1.5.3 Adjunktive Sepsistherapie

Neben der antimikrobiellen Therapie und den lebenserhaltenden symptomatischen Maßnahmen wurden in den letzten Jahren verschiedene potenzielle Zusatzbehandlungen geprüft, welche in die Immunmodulation des Körpers eingreifen. Die zentrale Rolle von Endotoxinen und proinflammatorischen Zytokinen in der Sepsisgenese führte zum Versuch, durch Antikörper und Antagonisten einzelner Faktoren die Letalität zu senken. Hierzu zählt z.B. der Einsatz des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI), der in einzelnen Studien zu einer Senkung der Letalität im Gesamtsepsiskollektiv führte [38] dies in anderen jedoch nicht bestätigen konnte [39]. Große Hoffnungen wurden in den Einsatz von Antikörpern gegen TNF-alpha oder löslicher TNF-alpha-Rezeptoren gesetzt. Dennoch konnten mehrere Multicenter-Studien keinen Vorteil nach Verabreichung von monoklonalen Antikörpern gegen TNF-alpha zeigen. Eine andere Studie zeigte dagegen eine signifikante Verbesserung der Prognose. Der Einsatz löslicher TNF-alpha-Rezeptoren als Teil der antiinflammatorischen Reaktion reduzierte in drei Studien die Inzidenz des Multiorganversagens und die ITS-Liegezeit. Eine signifikante Mortalitätsenkung war jedoch nicht nachweisbar [35]. So wurden die Erwartungen in Therapien mit Antikörpern gegen Endotoxine oder Mediatoren, wie TNF-alpha, oder der Einsatz von IL-1-Rezeptorantagonisten enttäuscht [35, 40, 41].

Andere Konzepte konzentrierten sich auf eine Erhöhung der Leukozytenzahl und Verbesserung ihrer Funktion. Sowohl Neutropenie als auch die sepsisinduzierte Dysfunktion der Leukozyten [42] führen zu einer höheren Bakteriämie und zu

häufigerem Multiorganversagen [43]. Die Transfusion von Granulozytenkonzentraten erbrachte bei neutropenischen Patienten eine reduzierte Mortalität [44]. Nebenwirkungen dieser Therapie reichen von Fieber und Schüttelfrost bis zur Alloimmunisierung, bei der vom Patienten Antikörper gegen Oberflächenproteine der Spenderzellen gebildet werden [45]. Durch die Verabreichung von granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) und Interferon-gamma kam es zwar zu einer Reduktion von Infektionen [46, 47], die Mortalität und Letalität konnte aber nicht verbessert werden [48]. Schwerwiegende Folgen einer Therapie mit G-CSF oder GM-CSF können eine Leber- und Nierendysfunktion [43], Lungenversagen [49] und die Einschränkung der Blut-Hirn-Schranke sein [50].

1.5.4 Extrakorporale Detoxikation

Die weiterhin hohe Mortalität der Sepsis und des septischen Schocks von 40% bis 60% erfordert die Entwicklung neuer Therapien, die in Kombination mit der kausalen und supportiven Sepsistherapie die Letalität reduzieren [40]. Neue Therapieverfahren wie die Behandlung mit aktiviertem Protein C, kommen nur für eine Minderheit der Sepsis-Patienten in Frage [5].

Wichtige Fortschritte in der Behandlung der Sepsis wurden in den letzten Jahren durch den Einsatz unterschiedlicher Apherese-Techniken bzw. extrakorporaler Behandlungen erzielt.

Bei der selektiven Apherese wird das Plasma des Patienten von bestimmten Bestandteilen gereinigt und dem Patienten wieder zugeführt. Die selektive Entfernung von Toxinen kann durch eine Reihe verschiedener Adsorptionsverfahren erfolgen. Es wurden viele Adsorber geprüft, wie zum Beispiel Aktivkohle [51], Ionenaustauscher (Resin) [52] und Endotoxin-Adsorber (z.B. Polymyxin) [53-55].

Daneben zeigte auch der Einsatz der Lixelle-Säule bei der Hämo-perfusion bzw. spezifischer Zytokinabsorber in der Plasmaperfusion im Tiermodell und auch an Patienten mit Sepsis, dass die IL-6-Konzentration und der Tumornekrosefaktor alfa signifikant gesenkt werden konnten [56, 57].

In einer anderen Studie wurde die Endotoxin-Apherese mit Polymyxin B mit der kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltration (CVVHDF) kombiniert [58]. Dadurch konnte die im Sepsiskranken erhöhte Sauerstoffradikalenbildung [59] gesenkt werden [60].

Die Wirkung der kontinuierlichen veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) in der Therapie der schweren Sepsis (mit und ohne Nierenversagen) wurde schon in mehreren Studien untersucht. Sie können die Plasmakonzentration von pathogenem Material, Mediatoren und abgestorbenem Zellmaterial verringern. Teilweise wurden pro- und antiinflammatorische Zytokine im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant gesenkt [61].

Eine Studie an 20 Sepsispatienten mit einem Nierenversagen zeigte, dass die 28-Tage-Mortalität durch den Einsatz der Hämodiafiltration verbessert werden konnte. Dennoch ist der Einsatz von Hämodiafiltration bei nicht-dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen [35], denn andere Studien belegen, dass es keinen positiven Effekt für das Überleben der Patienten hat [62]. Die Arbeitsgruppen um Ronco (2000) und Bouman (2002) untersuchten den Einfluss der Ultrafiltrationsrate mittels Hochvolumen-Hämodiafiltration auf die Letalität von Intensivpatienten mit Nierenversagen. Während Ronco ein signifikant verbessertes Überleben durch die Erhöhung der Ultrafiltrationsrate beschreibt, konnte in der Studie von Bouman kein Vorteil gezeigt werden [63, 64].

Beim Plasmaaustausch wird das Plasma vom Blut separiert und anschließend vollständig ersetzt. Mehrere kleine Studien zeigten einen Überlebensvorteil der mit Plasmaaustausch behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [49]. Der Beweis für die Wirksamkeit muss letztendlich in größeren Studien belegt werden [23, 62]. 2003 veröffentlichten Stegmayr et al. eine retrospektive Studie über die Ergebnisse von 76 Patienten, die einen Plasmaaustausch erhielten. Das durch den APACHE-II-Score vorausgesagte Überleben lag bei 33%. Die Patienten erhielten neben der konventionellen Therapie durchschnittlich zwei Mal einen Plasmaaustausch. Von diesen Patienten konnten 82% nach Hause entlassen werden, das Ergebnis ist damit erstaunlich positiv, wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe aber nur wenig aussagekräftig [65]. Busund et al. führten dagegen eine prospektive, randomisierte Studie durch. Diese schloss insgesamt 106 Patienten ein, davon waren 56% im septischen Schock. Alle Patienten wurden mit einer konventionellen Sepsistherapie behandelt. Die Plasmapheresegruppe umfasste 54 Patienten. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die 28-Tage-Mortalität. In der Plasmapheresegruppe lag diese bei 33% und in der Kontrollgruppe bei 54%. Im Vergleich ergab sich eine absolute

Risikoreduktion von 20%. Dieses ermutigende Ergebnis wird sich in einer weiteren randomisierten Multicenter-Studie beweisen müssen [66].

Eine Weiterentwicklung der extrakorporalen Therapien ist die Entwicklung von bioartifiziellen Organunterstützungssystemen. Diese Systeme sollen über einen gewissen Zeitraum die Funktion eines ausgefallenen Organsystems übernehmen. Das Prinzip dieses Bioreaktors basiert auf lebenden Zellen. Bislang wurden artifizielle Organunterstützungssysteme für Leberversagen, Nierenversagen und Patienten mit schwerer Sepsis entwickelt.

Die Organunterstützungssysteme bei Leberversagen lassen sich in zwei Kategorien einteilen: Systeme, die porcine Leberzellen beinhalten und Systeme, die immortalisierte humane Hepatozyten nutzen. Dabei übernehmen diese Zellen die Entgiftungsfunktion der Leber. Es ist aber auch denkbar, dass durch das bioartifizielle Leberunterstützungssystem die Synthese von Enzymen und Gerinnungsfaktoren erfolgen kann.

Demetriou's Bemühungen konzentrierten sich auf eine auf Schweinehepatozyten basierende bioartifizielle Leber, dem Hepat Assist Liver Support System. Dabei wurden die Schweinehepatozyten auf beschichteten Dextranmikroträgern gezüchtet, in einen Hohlfaserbioreaktor gebracht und in Kombination mit einem Aktivkohlehaltigen Adsorber eingesetzt [67, 68]. Nach viel versprechenden Ergebnissen im Tiermodell zeigte eine große Studie an 171 Patienten mit fulminantem Leberversagen ein signifikant höheres Überleben mit dem Hepat Assist-System gegenüber der Kontrollgruppe [69].

In den 90er Jahren entwickelten Sussman und Kelly das ELAD-System (Extracorporeal Liver Assistent Device-System). Die Grundlage des ELAD-Systems sind humane Hepatozyten. Diese befinden sich an der Außenseite von Hohlfasermembranen. Das System wurde erfolgreich an Hunden eingesetzt [70]. Die erste klinische Studie an 24 Patienten mit fulminantem Leberversagen zeigte aber keinen Vorteil bezüglich des Überlebens oder der Überbrückung bis zur Lebertransplantation [71, 72]. Millis et al. veröffentlichten 2002 die Ergebnisse einer kleinen Studie an 5 Patienten mit fulminantem Leberversagen, bei der sie ein modifiziertes ELAD-System verwendeten. Alle fünf Patienten überstanden die Lebertransplantation erfolgreich [73].

Zur Behandlung der Sepsis wurden bioartifizielle Immununterstützungssysteme entwickelt. Die Arbeitsgruppe um Humes prüfte einen Nierentubuluszellbioreaktor,

genannt RAD (Renal Tubule Assist Device), in einem Tiermodell. Dazu wurde in Schweinen durch die peritoneale Applikation von E. coli eine Sepsis induziert und anschließend mit dem RAD behandelt. Die behandelte Gruppe wies gegenüber der Kontrollgruppe eine deutlich geringere Konzentration von IL-6 und Interferon-gamma auf [74]. Dieses System wird an Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen (mit Nierenversagen) eingesetzt [75, 76].

In einer klinischen Phase I/II Studie kam es bei den Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen zur Stabilisierung des Kreislaufes, zur Verbesserung der Nierenfunktion und zu erniedrigten Zytokinspiegeln [77].

1.6 EISS-Therapie

1.6.1 Tierexperimentelle Ergebnisse

Die zentrale Rolle der Leukozyten im Regelkreis der Immunabwehr führte nun zu Bestrebungen durch Einsatz von Granulozyten die Auswirkungen der Sepsis zu reduzieren. Um die Abwehrfunktion der Leukozyten gegenüber Bakterien und deren Toxinen nutzen zu können und zusätzlich die negativen lokalen Auswirkungen wie Gewebeschädigung zu umgehen, lag der Gedanke einer räumlichen Trennung nahe.

Die EISS-Therapie (Extracorporeal Immun Support System) ist ein bioartifizielles Organunterstützungssystem.

Der Grundgedanke ist das ausgefallene „Organ“ Immunsystem bzw. dessen unkontrollierte Reaktion über eine bestimmte Zeit zu überbrücken. Speziell dazu wurde ein bioartifizielles Organunterstützungssystem entwickelt, dessen Kern ein Phagozytenbioreaktor – ein rezirkulierender Kreislauf mit gesunden Spendergranulozyten - bildet. Dabei soll das Immununterstützungssystem nicht nur die Phagozytosefunktion übernehmen, sondern auch immunmodulatorische Funktionen erfüllen, wie z.B. die Freisetzung/Eliminierung von Zytokinen und anderen Mediatoren.

Bisher zeigten zwei tierexperimentelle Vorarbeiten positive Ergebnisse. Bei der extrakorporalen Behandlung von Ratten mit induzierter E. coli Sepsis überlebten sechs von acht Ratten der Behandlungsgruppe den Beobachtungszeitraum von sieben Tagen. Dem gegenüber überlebte keine Ratte der unbehandelten Gruppe. Im Verlauf zeigten sich positive Einflüsse auf die Endotoxin- und TNF-alpha-Spiegel im Plasma, die Bakterienzahl im Blut und das Körpergewicht [78].

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität des EISS-Verfahrens erfolgten an der Universität Rostock Untersuchungen im Großtiermodell. Die Versuchstiere waren ca. 10 kg schwere Landschweine. Durch eine einstündige Bakterieninfusion mit *Staphylokokkus aureus* spp. wurde eine Sepsis generiert. Nach einer 60-minütigen Einwirkzeit wurden diese an einen extrakorporalen Kreislauf angeschlossen. Dieser bestand aus einem Plasmaseparator und dem Bioreaktor. Das separierte Plasma wurde durch den Bioreaktor und zurück in das Tier geführt. Die Behandlungszeit betrug vier bzw. sechs Stunden. Die Tiere wurden insgesamt sieben Tage beobachtet. Sechs von sieben Tieren der Therapiegruppe überlebten den Beobachtungszeitraum. Die mittlere Überlebenszeit ($75 \pm 74,4$ h) der Kontrollgruppe (extrakorporaler Kreislauf ohne Zellen) entsprach der septischen Vergleichsgruppe (keine Behandlung). Daraus ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die behandelte Gruppe gegenüber der Kontroll- und Vergleichsgruppe. Der positive Effekt zeigte sich auch bei einer Reihe anderer Parameter, wie z.B. der Bakteriämie, der Zytokinkonzentration und den Gerinnungsparametern. Auch paraklinische Parameter, wie Laktat, Endotoxinkonzentration und Nierenfunktionsparameter zeigten einen Behandlungsvorteil [79].

Aufgrund der positiven Ergebnisse, lag der Einsatz des Systems im klinischen Versuch nahe.

1.6.2 EISS - I - Studie – Studiendesign

Bei der EISS-I-Studie handelt es sich um eine nichtrandomisierte offene Studie der Phase I/II. Dabei erfolgt erstmalig der Einsatz von humanen Granulozytenkonzentraten in einem extrakorporalen Therapieverfahren bei Patienten mit schwerer Sepsis. Anhand des Auftretens von Neben- und Wechselwirkungen und der Veränderungen der laborchemischen Parameter soll die Verträglichkeit der Therapie untersucht werden.

Behandelt wurden zehn Patienten mit einer schweren Sepsis und mindestens einem Organversagen oder einem septischen Schock, die über einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet wurden. Da alle Patienten aufgrund ihrer schweren Erkrankung nicht einwilligungsfähig waren, wurde – wie üblich - für diese Patienten ein gesetzlicher Betreuer bestellt. Dieser war berechtigt, eine Einwilligung in die Studie zu geben.

Jeder Patient wurde insgesamt zweimal innerhalb von 72 Stunden mit dem EISS-Verfahren behandelt. Der Tag 1 des Beobachtungszeitraumes entsprach dem Tag der ersten Behandlung. Die zweite Behandlung erfolgte am 3. oder 4. Beobachtungstag. Nach Einschluss des Patienten wurde ein blutgruppengleicher Granulozytenspender einbestellt. Um eine ausreichende Anzahl an Granulozyten im Apheresat anreichern zu können, wurde der Spender vor der Spende mit Glukokortikoiden oral vorbehandelt. Nach Erhalt des Granulozytenkonzentrates für die erste Behandlung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals kontrolliert und der Patient an das vorbereitete EISS-System angeschlossen. Das Studienprotokoll sah vor, jeden Patienten pro Behandlung über einen Zeitraum von 6 h mit dem EISS-System zu therapieren. Nach der ersten EISS-Behandlung wurden die definierten Sicherheitskriterien nochmals überprüft und über die Zweitbehandlung entschieden.

2. Wissenschaftliche Zielstellung

Ziel der Untersuchung ist der Nachweis der Sicherheit des EISS-Verfahrens im Rahmen der Phase-I/II-Studie. Deren Grundlage war die Sammlung der Patientendaten sowie die Mitarbeit während der EISS-Behandlung und nachfolgend die statistische Analyse und Bewertung der Ergebnisse. In diesem Zusammenhang wurde ein Behandlungsplan erstellt und eingehalten. Vor der statistischen Auswertung wurde die Validierung der Daten durch ein unabhängiges Monitoring durchgeführt. Anschließend erfolgte die Systematisierung und Evaluation der Ergebnisse. Die Zielkriterien für den Nachweis der Sicherheit des EISS-Verfahrens sind im Folgenden definiert.

Hauptkriterien zur Bewertung der Sicherheit der extrakorporalen Therapie:

- längerdauernde hämodynamische Komplikationen während der extrakorporalen Behandlungen (definiert als neue Notwendigkeit von Vasopressoren oder Verdopplung der Dosis, falls schon vorher Vasopressoren notwendig waren),
- DIC innerhalb von 24 h nach Beginn einer Einzelbehandlung (definiert als Thrombozytenabfall von mehr als 50% und/oder Verdopplung der D-Dimere gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung, mindestens jedoch in den pathologischen Bereich),
- hämorrhagische Diathese,
- schwere Hämolyse innerhalb von 24 h nach Beginn einer Einzelbehandlung (definiert als LDH-Erhöhung (Verfünffachung gegenüber dem Wert vor Behandlung lt. Schönweiss)),
- schwere allergische Reaktion

Nebenzielkriterien:

- Anteil von Einzelbehandlungen mit komplikationsfreier technischer Funktion des extrakorporalen Kreislaufes.
- Bestimmung der 28-Tage-Mortalität: Deskriptiver Vergleich mit der entsprechend den verschiedenen Scores (APACHE, SOFA, MODS, SAPS-II) zu erwartenden Mortalität,
- Beobachtung aller Organfunktionen entsprechend dem MODS Score,
- Deskriptive Analyse der Veränderung der Vital- und Laborparameter sowie der Scores, Trendauswerten der Veränderungen des Immunsystems durch Bestimmung pro- und antiinflammatorischer Parameter.

3. Material und Methodik

3.1 Patienten

Für die Studie wurden zehn Patienten aus insgesamt drei Zentren rekrutiert: den Intensivstationen der inneren, der chirurgischen und anästhesiologischen Klinik der Universität Rostock.

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter ab 18 Jahren mit einer schweren Sepsis und mindestens einem Organversagen oder einem septischen Schock. Zur Definition wurden die allgemein gültigen Sepsiszeichen nach der Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine, Chest 1992“ herangezogen.

Vor Einschluss der Patienten wurden folgende Ausschlusskriterien überprüft:

- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage
- Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung
- Schwangerschaft
- Nichtbeherrschbare Blutungen (klinisch mehr als 2 Erythrozytenkonzentrate täglich)
- Trotz therapeutischer Maßnahmen nach BMC-Kriterien länger als 12 h bestehende Schocksymptomatik mit systolischem Blutdruck < 90 mmHg.

Zusätzlich erfolgte vor und nach der Beobachtungszeit die serologische Untersuchung auf:

- Anti-HIV,
- Anti-HCV,
- Anti-CMV (IgG) und
- HBs-Antigen

um eine vorbestehende Infektion, die zum Ausschluss des Patienten geführt hätte, sowie die Übertragung während der Behandlung auszuschließen.

3.2 Verlaufsdokumentation

Vom Tag des Studieneinschlusses bis zum Tag 8 sowie an den Tagen 10, 12, 14, 21 und 28 oder gegebenenfalls am Todestag wurden die wichtigsten Standardlaborparameter, wie:

- Blutbild,
- CRP,
- PCT,
- Gerinnungsparameter,
- Organspezifische Parameter,

sowie die physiologischen Parameter

- Blutdruck,
- Puls,
- Temperatur,
- Beatmungsparameter,
- Einfuhr und Ausscheidung
- und der klinische Gesamtkörperstatus dokumentiert.

Einen Überblick zu diesen Parametern gibt die Tabelle 4.

Um weitere Einschätzungen über den Verlauf der Erkrankung und der Organdysfunktion zu treffen, wurden an den Beobachtungstagen und zusätzlich am Einschluss- und Aufnahmetag auf der Intensivstation folgende Scores erhoben bzw. errechnet:

- die Glasgow-Coma-Scale (GCS),
- der APACHE-II-Score,
- der SAPS-II-Score,
- der SOFA-Score.

Dazu wurden die Parameter genutzt, welche im Zeitraum von 6:00 Uhr des Behandlungstages bis 6:00 Uhr des nächsten Tages bestimmt wurden.

Innerhalb der Beobachtungszeit von 28 Tagen wurde an allen Tagen die allgemeine Medikation, wie Antibiotikagabe und Katecholaminverbrauch, sowie die Gabe von Volumenersatzmitteln, Blut und Blutderivaten dokumentiert.

Zusätzlich wurden mikrobiologische Untersuchungen erfasst.

Tabelle 4: Parameter, die am Einschlusstag, an den Beobachtungstagen 1- 8, 10,12,14, 21, 28 und ggf. am Todestag erfasst wurden, zugeordnet zum jeweiligen Organsystem

Organsystem/Score	Parameter
Hämodynamik	MAP, Puls, ZVD
Atmung/Beatmung	PEEP, FiO ₂ , PaO ₂ , PaO ₂ /FiO ₂
Immunsystem	TNF-alpha, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, LBP CRP, Leukozyten, HLA-DR
Homoeostase	Quick, pTT, INR, Fibrinogen, AT-III, D-Dimere, Thrombozyten,
Elektrolythaushalt	Na, K, Ca
Leber	ASAT, ALAT, Bilirubin
Nieren	Harnstoff, Kreatinin, Ausscheidung
Andere	PCT, Temperatur, LDH
Säure-Basen-Status	pH, Bicarbonat
Scores	GCS, APACHE II, SAPS II, MODS, SOFA

Während der EISS-Behandlung wurden der mittlere arterielle Blutdruck, Puls und Temperatur dokumentiert und sowohl vor als auch nach jeder Behandlung die Parameter entsprechend Tabelle 5 bestimmt. Die Blutentnahmen vor EISS wurden bis auf wenige Ausnahmen unmittelbar vor Start (Zeitpunkt 0:00) entnommen. Wenn Parameter nicht zu diesem Zeitpunkt bestimmt wurden, erfolgte die statistische Auswertung mit Parametern, die aus den morgendlichen Blutentnahmen ermittelt wurden.

Tabelle 5: Parameter, die vor und nach der EISS-Therapie erfasst wurden, zugeordnet zum jeweiligen Organsystem

Organsystem	Parameter
Immunsystem	CRP, Leukozyten, HLA-DR, TNF-alpha, IL-1 β , IL-6, IL-8, LBP, IL-10
Homoeostase	pTT, INR, Fibrinogen, AT-III, D-Dimere, Thrombozyten, Quick
Niere	Harnstoff, Kreatinin
Säure-Basen-Haushalt	pH, Bicarbonat
Komplementsystem	C3, C4
Elektrolyte	Na, K
Andere	Haptoglobin, PCT, LDH

Zur Beschreibung der Patienten wurden Diagnosen sowie Komplikationen und Ausgang des Krankheitsverlaufes erfasst. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde anhand spezieller Erhebungsbögen festgehalten.

3.3 Bestimmung der Parameter

Die Routineparameter wurden vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock bzw. in der Abteilung für

Transfusionsmedizin bestimmt. Da die Labors an vorgeschriebenen Qualitätssicherungsmaßnahmen teilnehmen, ist die Validität der Daten sichergestellt. Die Geräte zur Bestimmung der Parameter auf den klinischen Abteilungen unterliegen regelmäßigen Kontrollen und werden in der klinischen Routine genutzt.

Die Bestimmung der Zytokine II-1 β , II-6, II-8, II-10, TNF alpha und LBP erfolgte mit der Methode der Festphasen - Chemilumineszenz - Enzymimmunoassay. Dieser wird als automatisiertes System (IMMULITE Fa. Biermann der DPC – Diagnostic Products Corporation) für die Messung von Zytokinen und Hormonen genutzt.

Die Komplementfaktoren C3 und C4 wurden an dem Analysegerät DXC 800 der Firma Beckman mit dem Messprinzip der Turbidimetrie bestimmt [80].

Die Bestimmung der HLA-DR Expression erfolgte durch das Labor der Teraklin AG, Rostock (Sponsor der Studie).

3.4 Behandlungsaufbau

Das EISS-System ist ein extrakorporaler Kreislauf, der ähnlich der Nierendialyse aufgebaut ist. Die Basis bildet ein MARS-Monitor 1TC (Gambro Rostock GmbH, Rostock, Germany). Bestimmungsgemäß wurde dieser für das gleichnamige MARS-Verfahren (Molecular Absorbents Recirculating System), eine Leberunterstützungstherapie, zugelassen und CE-zertifiziert. Dadurch wird im Zellkreislauf ein Fluss von 200ml/min erzeugt. Zusätzlich werden die Edwards BM11a und die Edwards BM14 für die Plasmaseparation benötigt. Diese Geräte sind ebenfalls CE-zertifiziert und bilden zusammen die Einheit Edwards BM25. Die Gerätekombination BM11/BM14 gewährleistet somit die Plasmapherese, die mit einer Plasmaseparationsrate von 17-33 ml Plasma/Minute bei einem Blutfluss von 150-200 ml/min durchgeführt wurde. Der Aufbau des zusätzlichen Zellkreislaufes erfordert ein Schlauchsystem, das die Plasmafilter und die Tropfkammer miteinander verbindet. Hierzu wurde das EISS-Kit, Revision 04, entwickelt.

Einen schematischen Aufbau des EISS-Kreislaufes zeigt die Abbildung 2.

Die Komponenten des Einwegsets setzen sich aus auf dem Markt erhältlichen Medizinprodukten und Eigenentwicklungen der Teraklin AG, Rostock zusammen. Diese sind aus Einzelkomponenten zusammengesetzt, welche für ähnliche Indikationen in Medizinprodukten bereits eingesetzt werden. Die notwendigen

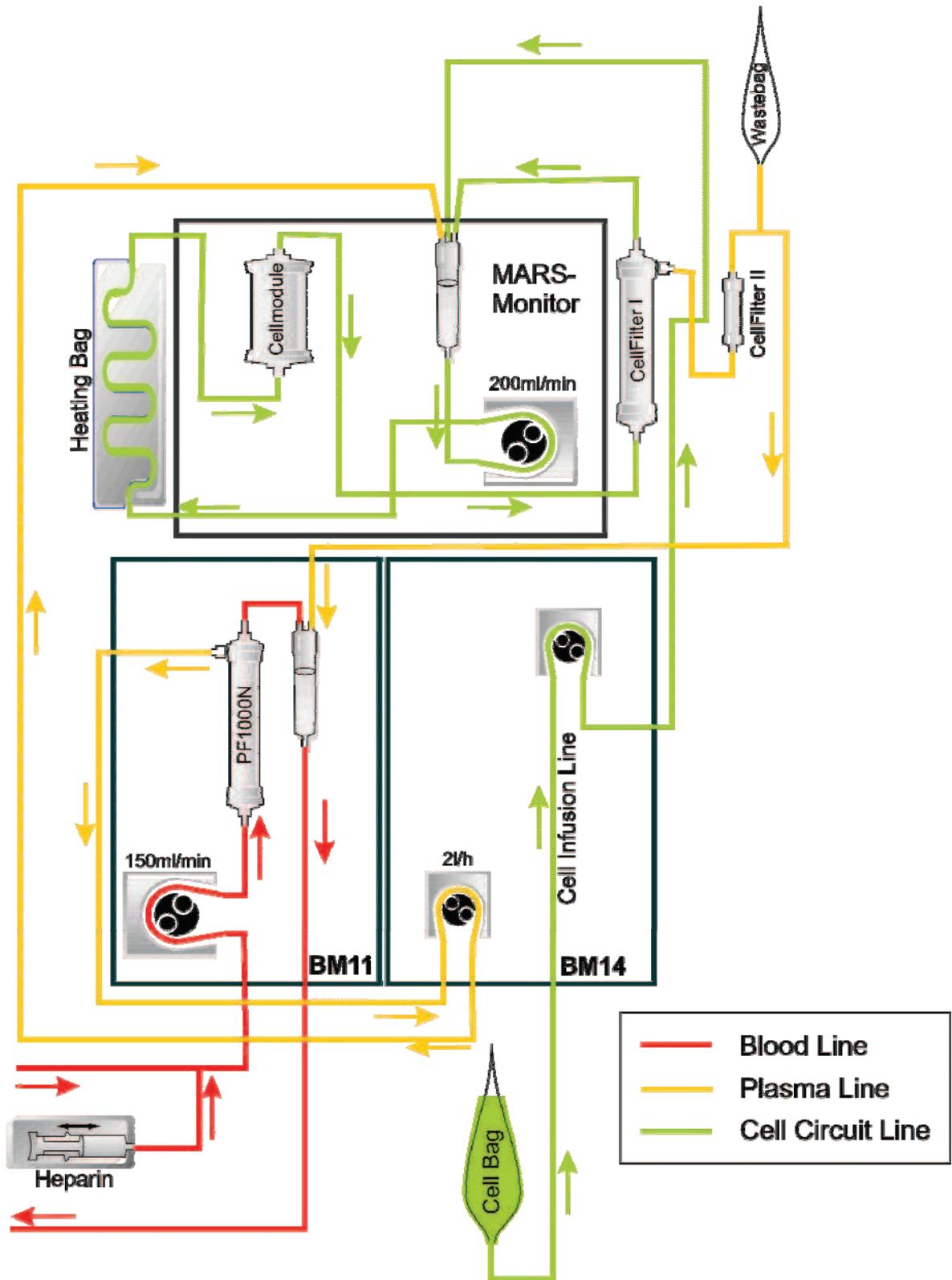
Komponenten wurden von der Teraklin AG entsprechend dem Anhang VIII der Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte erstellt.

Vor Beginn der EISS-Therapie wird das Schlauchsystem mit Hämodialyseflüssigkeit vorgefüllt. In einem zweiten Schritt wird das Granulozytenkonzentrat in die Tropfkammer und somit in den Zellkreislauf infundiert. Dem Patientenblut und dem Granulozytenkonzentrat wird im Bolus Heparin (20 IU/kg, "Liquemin®", Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) zugesetzt, um eine Koagulation im Schlauchsystem zu verhindern. Die weitere Heparin-Antikoagulation wurde entsprechend der gemessenen ACT (Activated Clotting Time) vom Patientenblut und Plasma des EISS-Kreislaufes angepasst.

Über einen venösen Zugang (Shaldon Katheter in der V. subclavia oder V. femoralis) wird der Patient an das Schlauchsystem des EISS-Systems angeschlossen. Die „Blutpumpe“ der BM11 transportiert das Blut in einen Plasmafilter (Plasmafilter "PF 1000N", 0.5 µm Porengröße, GAMBRO Hospal GmbH, Martinsried, Germany), dort wird das Plasma mit Hilfe der Dialysatpumpe der BM14 vom Patientenblut separiert. Das Plasma (Plasma Line) gelangt in die Tropfkammer und kommt dort mit den Spendergranulozyten des Zellkreislaufes (Cell Circuit Line) in Kontakt. Der Zellkreislauf wird über den MARS-Monitor bedient.

Der Zellfilter I trennt das behandelte Plasma wieder vom Granulozytenkonzentrat. Das Plasma passiert zur Sicherheit einen zweiten Zellfilter und wird anschließend dem Patientenblut (Blood Line) wieder zugeführt, welches über den so genannten „venösen“ Schenkel des Schlauchsystems dem Patienten rückinfundiert wird.

Die Abbildung 3 zeigt den aufgebauten Kreislauf am Patientenbett während der Behandlung.



Priming Solution: heparinized HF-Solution

Abbildung 2: Schematischer Aufbau des EISS-Kreislaufes

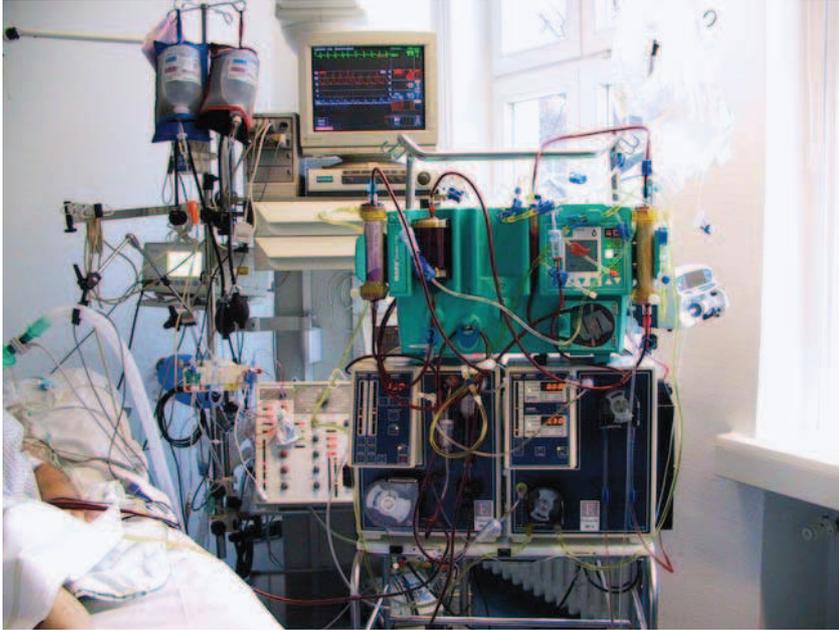


Abbildung 3: Aufgebautes EISS-System während der Behandlung eines Patienten

3.5 Granulozytenkonzentrat

Das Granulozytenkonzentrat wurde unmittelbar vor der Behandlung entsprechend den Standardarbeitsanweisungen der Abteilung für Transfusionsmedizin der Klinik für Innere Medizin an der Universität Rostock hergestellt. Es werden ausschließlich humane Granulozyten verwendet.

Zur Granulozytenapherese werden nur gesunde Spender herangezogen. Grundvoraussetzung für eine Granulozytenspende war die identische Blutgruppe von Empfänger und Spender. Im Rahmen eines Gespräches mit dem verantwortlichen Transfusionsmediziner wurde der Spender anhand eines Spenderaufklärungsbogens über mögliche Besonderheiten und Nebenwirkungen informiert. Alle Spender erhielten als Aufwandsentschädigung 75 Euro pro Spende.

Die Spender werden 17, 12 sowie 2 Stunden vor der Spende mit jeweils 20 mg Methylprednisolon (Urbason®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany) oral vorbehandelt, um eine ausreichende Anzahl an Granulozyten im Apheresat zu erhalten.

Während der Apherese wird dem Blut Hydroxyethylstärke (HES 200/0.5 6%, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) als Sedimentationsbeschleuniger und Zitrat als Antikoagulanzen zugesetzt.

Das Ziel ist eine Menge von mehr als 1×10^{10} Granulozyten pro Quadratmeter Körperoberfläche des Spenders zu separieren.

Im Konzentrat sind neben den Granulozyten auch alle anderen Bestandteile des Blutes enthalten, jedoch in geringeren prozentualen Anteilen als im Normalblut. Um die Teilungsrate insbesondere der Lymphozyten zu unterdrücken wird standardmäßig vor einer Granulozytentransfusion das Konzentrat mit 30 Gy bestrahlt. Hierdurch soll eine Graft versus Host Reaktion verhindert werden. Auch bei den ersten 10 Patienten der EISS-1-Studie wurde dieser Herstellungsstandard eingehalten.

3.6 Score-Systeme

Zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der Prognose des Patienten wurden in den ersten 24 Stunden nach ITS-Aufnahme der APACHE-II-Score und der SAPS-II-Score erhoben. Auch im weiteren Studienverlauf wurden diese Scores täglich dokumentiert. Hierzu erfolgte an jedem Tag die Bewertung des Bewusstseinszustandes mit der Glasgow-Coma-Scale. Die Schwere der Organ dysfunction wurde mit dem MODS und dem SOFA-Score beurteilt.

APACHE-II-Score

Der APACHE-II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist ein Punktescore zur Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit intensivmedizinischer Patienten.

Mit Hilfe dieses Scores erhält man einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Mortalität. Die Prognose wird unter Berücksichtigung von 4 verschiedenen Angaben erstellt. Das sind das Alter, akute physiologische Parameter, der Bewusstseinszustand und der chronische Gesundheitszustand. Der Bewusstseinszustand wird anhand der Glasgow-Coma-Scale beurteilt. Aufgrund dessen ist die Anwendung bei sedierten Patienten problematisch.

Der APACHE-II-Score kann täglich erhoben werden, dazu werden die schlechtesten Werte innerhalb der letzten 24 Stunden verwendet. Die Bewertung der physiologischen Parameter erfolgt anhand der Abweichung von den Normalwerten. Der APACHE II ist nur für die ersten 24 Stunden konzipiert, ab dem 4. Tag fällt die Aussagekraft bis unter

die Zufallswahrscheinlichkeit, von diesem Zeitpunkt an bringt er keine prognostisch verwertbaren Informationen mehr. Als Ergebnis erhält man eine Zahl, die mit einer Funktion in die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten umgerechnet wird. Je höher der errechnete Score ist, desto schlechter ist die Prognose des Patienten. Patienten mit einem Score bis zu 18 Punkten werden im Allgemeinen als Fälle mit guter Prognose beschrieben [1].

SAPS II

Der „Simplified Acute Physiologic Score II“ (SAPS II) wird anhand der schlechtesten Werte 13 physiologischer Variablen der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ermittelt. Auch hier zeigt eine hohe Punktzahl grob die Schwere der Erkrankung unabhängig von ihrer Ätiologie an.

Der SAPS II ist stark von der Vorbehandlung des Patienten abhängig („Behandlungsbias“), d.h. ein gut vorbehandelter Patient wird auch bei sehr schwerer Erkrankung einen niedrigen SAPS II aufweisen, da eine frühzeitige Behandlung physiologische Derangierungen ausgleichen kann. Deshalb ist dieser, ähnlich dem APACHE-II-Score, nur bei ITS-Aufnahme als prognostischer Parameter geeignet.

MODS

Der MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) ist ein Maß für die Schwere des Multiorganversagens eines Patienten. Damit spiegelt er den Schweregrad seiner Erkrankung wieder. Es werden insgesamt 6 Organsysteme (Atmung, Niere, Leber, Herzfunktion, Hämatologie und Neurologie) durch je einen laborchemischen oder klinischen Parameter charakterisiert und in einem 4-Zahlensystem bewertet. Die Summe der Einzelbewertungen ergibt das Ausmaß der Organdysfunktion.

SOFA-Score

Der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score) dient der objektiven Beschreibung der Organdysfunktion und wird nicht nur bei Sepsispatienten angewandt, er wurde von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegt. Grundlage der täglichen Erhebung sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem. Er erfasst die wichtigsten Organdysfunktionen mit jeweils einem einzelnen Parameter und teilt den Schweregrad der Organdysfunktion entsprechend der Abweichung dieses Parameters von der Norm in ein 4-Punkte-System ein. Im Falle

der Herz-Kreislauf-Dysfunktion wird die Bewertung anhand der zur Blutdruckstabilisierung notwendigen Katecholamintherapie vorgenommen.

3.7 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS 15.0 für Microsoft Windows.

Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl wurde auf eine Prüfung zur Normalverteilung verzichtet, folglich wurden parameterfreie Tests genutzt, die nicht von Mittelwerten oder Standardabweichungen abhängig sind. Zur statistischen Beschreibung und Auswertung wurden der Median und die Spannweite (Range) herangezogen. Im Folgenden ist die Spannweite als Zahl in Klammern hinter dem Median angegeben. Zum Beispiel bedeutet 64 (44): Median: 64, Range: 44.

Zum Vergleich der Parameter vor und nach der Behandlung wurde der Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben genutzt. Statistische Unterschiede werden mit einem p-Wert von $< 0,05$ als signifikant betrachtet.

Um die Parameter im 28-Tage Verlauf auswerten zu können, wurde zunächst der Friedmann-Test, ein parameterfreier Test zum Vergleich mehrerer ($k > 2$) abhängiger Stichproben, angewandt. Durch paarweises Testen mit dem Wilcoxon-Test wurde anschließend ermittelt, welche Zeitpunkte sich im Einzelnen voneinander unterscheiden und signifikant sind. Nach Auswertung der erhobenen Daten, wurde zusätzlich eine Auswertung im Sinne einer Last Observation Carried Forward Analyse (LOCF) durchgeführt, um den Bias durch die fehlenden Werte der verstorbenen Patienten zu umgehen. Die graphische Darstellung der Parameterverläufe erfolgte mit Hilfe von Boxplot-Diagrammen die mit dem Programm Sigma plot erstellt wurden. Die Signifikanzen des Wilcoxon-Tests werden im Boxplot durch ein § bzw. durch ein * (LOCF) sichtbar gemacht.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakterisierung

Es wurden 10 Patienten aus drei verschiedenen Intensivstationen der Universität Rostock eingeschlossen. Zwei Patienten wurden auf der Intensivstation der Klinik für Innere Medizin eingeschlossen, fünf Patienten auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin und weitere drei Patienten wurden auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik rekrutiert. Die Auswahl der Patienten erfolgte durch tägliche Prüfung der Einschlusskriterien an den Neuaufnahmen und den stationären Patienten. Insgesamt erfüllten alle Studienpatienten die Einschlusskriterien und wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Bei der Studienpopulation handelte es sich insgesamt um 5 weibliche und 5 männliche Patienten. Im Median lag das Patientenalter bei den 10 Patienten bei 64 (44) Jahren. Bei den fünf weiblichen Patienten lag das Alter im Median bei 68 (26) Jahren, bei den fünf männlichen Patienten bei 60 (41) Jahren.

Tabelle 6: Überblick der rekrutierten Patienten bezüglich der Basisdaten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht und der Liegezeit auf der Intensivstation. Das Gewicht basiert bei einem Teil der Patienten auf Schätzwerten.

Patient	Alter	Geschlecht	Gewicht	ITS-Liegezeit in Tagen
P01	60	männlich	68	53
P02	32	weiblich	90	23
P03	68	weiblich	60	22
P04	69	männlich	90	20
P05	50	männlich	60	40
P06	60	männlich	90	51
P07	69	weiblich	80	49
P08	76	männlich	86	44
P09	46	weiblich	77	11
P10	73	weiblich	56	35
Median	64		78,5	37,5
Range	44		34	42

Tabelle 7: Patientenbeschreibung mit Grund der ITS-Aufnahme, prädisponierenden Vorerkrankungen sowie Überleben und ggf. Todesursache.

Pat.	Diagnose für ITS-Aufnahme	Prädisponierende Vorerkrankungen	Überleben
P01	Pneumonie, septischer Schock	Alkoholabusus	überlebt
P02	Alkoholtoxische nekrotisierende Pankreatitis, nosokomiale Pneumonie, septischer Schock	Alkoholabusus	überlebt
P03	Pneumonie, septischer Schock	Koronare Herzkrankheit	verstorben (Tag 18 nach 1. Behandlung)
P04	Lebersagen nach elektiver OP einer Narbenhernie, nosokomiale Pneumonie, septischer Schock	Leberzirrhose, COPD, Diabetes mellitus	verstorben (Tag 9 nach 1. Behandlung)
P05	HKL-Stillstand mit Reanimation bei Kammerflimmern, nosokomiale Pneumonie, ethyloxisches Lebersagen, septischer Schock	Alkoholabusus, Alkoholische Wernicke-Enzephalopathie, Koronare Herzkrankung, Z. n. aortofemorale Bypass 2003	überlebt
P06	Mediastinitis bei Phlegmone im Halsbereich, septischer Schock	Z. n. Apoplex 1998, chron. Alkoholabusus, Alkoholentzugdelir, Intermitt. Arrhythmie bei VHF	überlebt
P07	Abszess im Bereich einer Totalhüftendoprothese am 3. postoperativen Tag, septischer Schock	Diabetes mellitus	Beobachtungszeitraum überlebt
P08	Postoperativer Schock nach ACB und Mitralklappenraffung bei Mitralklappen- und Linksherzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz mit Pneumonie, septische Kardiomyopathie, septischer Schock	Z.n. AV-Block III Grades, KHK, Absolute Arrhythmie bei VHF	Beobachtungszeitraum überlebt
P09	Nierenabszess, septischer Schock	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz bei Z.n. Nephrektomie links infolge polyzystischer Nierendegeneration	überlebt
P10	Thoraxwandinfektion bei Sternumresektion nach Osteoradionekrose, septischer Schock	Mammakarzinom	verstorben (Tag 6 nach 1. Behandlung)

Drei der 10 Patienten verstarben noch während der Beobachtungszeit von 28 Tagen auf der Intensivstation, darunter waren zwei Frauen und ein Mann. Nach der Beobachtungszeit verstarb eine weitere Patientin auf der Intensivstation. Die überlebenden 6 Patienten wurden zunächst auf eine Normalstation verlegt oder in ein Pflegeheim entlassen.

Daraus ergibt sich unter den Verstorbenen im Median eine ITS-Liegezeit von 37,5 (42) Tagen. Die mediane Liegezeit der überlebenden Patienten auf der Intensivstation beträgt 42 (42) Tage. Die Gesamtkrankenhausletalität der Studienpatienten beträgt 40%.

Eine detaillierte Darstellung der Patienten bezüglich prädisponierender Erkrankungen, Grund der ITS-Aufnahme sowie Überleben oder Versterben findet sich in der Tabelle 7. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen bei Einschluss zwei oder mehr Merkmale einer SIRS oder Sepsis und mindestens ein Organversagen auf. Die Tabellen 8 und 9 geben einen Überblick über die Verteilung der SIRS-Kriterien und der Organversagen bei Einschluss.

Tabelle 8: Verteilung der SIRS-Kriterien bei Studieneinschluss

SIRS Kriterium	Häufigkeit
Temperatur <36 °C bzw. >38 °C	5
Herzfrequenz >90 Schläge/min	10
Atemfrequenz >20/min bzw. PCO ₂ <32 mmHg	4
Leukozytenzahl 12Gpt/l bzw. <4Gpt/l bzw. >10% unreife Neutrophile	9

Tabelle 9: Übersicht über die Organversagen bei Studieneinschluss.

Organversagen bei Einschluss	Häufigkeit
Kardiovaskulär	10
Atmung	6
Hämatologie	3
Metabolische Azidose	2
Akutes Nierenversagen	3

Bei entsprechender Indikation erhielten die Patienten Blutkonzentrate oder Blutderivate.

Bei allen 10 Patienten kamen Erythrozytenkonzentrate zum Einsatz, bei zwei Patienten wurden Thrombozytenkonzentrate und bei fünf Patienten Fresh Frozen Plasma (FFP) transfundiert. Vier Patienten mussten während der ersten 4 Beobachtungstage mit Antithrombin-III substituiert werden. Die Patienten 04, 07, 08, 09 und 10 wurden

während der Beobachtungszeit mit der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration behandelt.

Zum Ausschluss von HLA-Antikörpern wurde das Patientenblut vor jeder Behandlung mittels Mikrolymphozytotoxizitätstest getestet. In keinem Fall wurden HLA-Antikörper nachgewiesen. Vor der ersten Behandlung wurde dieser Test bei jedem Patienten durchgeführt und erbrachte jeweils ein negatives Ergebnis. Vor der zweiten Behandlung erfolgte der Test nur bei vier Patienten, auch hier wurden keine HLA-Antikörper nachgewiesen.

4.2 Mikrobiologische Untersuchungen

Als häufigste wahrscheinliche Ursache der Sepsis ließ sich bei sechs der behandelten Patienten eine Pneumonie feststellen.

Bei jeweils einem Patienten war ein Nierenabszess und ein Abszess im Bereich einer Hüfttotalendoprothese am dritten postoperativen Tag Ausgangspunkt der septischen Entzündung.

Zwei Patienten entwickelten eine Sepsis nach einer Infektion im Mediastinum, bzw. der Thoraxwand.

Bei Verdacht auf eine mikrobielle Infektion wurden dementsprechend verschiedenste Untersuchungsmaterialien entnommen

Folgende Materialien wurden auf Erreger untersucht

- Katheterurin / Urin
- Aszitespunktat
- Blutkultur
- Abstriche von verschiedenen Körperregionen
- Stuhl
- Liquor
- ZVK-Katheterspitze
- Wundabstriche
- Gelenkpunktat
- Bronchialveoläre Lavage
- Bronchial-/ Trachelasekret

Insgesamt konnte bei vier Patienten (Pat. 01, 02, 04 und 07) ein Erreger in der Blutkultur isoliert werden. In verschiedenen Blutkulturen ließen sich bei Patient 01 die Gram-positiven Bakterien *Streptokokkus pneumoniae* und *Enterokokkus faecalis* nachweisen sowie der Hefepilz *C. tropicalis*. Auch bei Patient 02, 04 und 07 ließen sich Gram-positive Erreger (*Staphylokokkus epidermidis*, Koagulase negative Staphylokokken und *Enterokokkus faecalis*) kultivieren. Bei den übrigen sechs Patienten waren die Blutkulturen ohne einen Keimnachweis.

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über den wahrscheinlichen Sepsisfokus und das relevante Erregerspektrum der Patienten, welches sich bei der Untersuchung oben genannter Materialien im Verlauf des ITS-Aufenthaltes ergeben hat.

Tabelle 10:

Überblick über den wahrscheinlichen Sepsisfokus,
Erregerbestimmungen ausgewählter Materialien

Pat.	Fokus	Material	Erreger
P01	Pneumonie	Blutkultur peripher	Streptokokkus pneumoniae, C. tropicalis,
	Bakteriämie	Katheterspitze Blutkultur zentral Trachealsekret	Enterokokkus faecalis C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis
P02	Bakteriämie	Blutkultur zentral	Staph. epidermidis
	Pneumonie	Trachealsekret	Pseudomonas aeruginosa; C. albicans
P03	Pneumonie	Trachealsekret	C. albicans, Staph. aureus, Haemophilus influenzae, Neisseria spp.
	Urosepsis	DK-Urin Liquor	Proteus mirabilis, Enterokokken vergr. Streptokokken, Koagulase neg. Staph.
P04	Pneumonie	Trachealsekret	Klebsiella pneumoniae, C. albicans Koagulase neg. Staph., Gram-neg. Stäbe, C. albicans
	Bakteriämie	Bronchiallavage Katheterspitze Blutkultur peripher/zentral	Enterobacter aerogenes, Gram-pos. Kokken, C. albicans Staph. epidermidis Koagulase neg. Staph.
P05	Pneumonie	Trachealsekret	E. coli, Streptokokkus dysgalactiae, C. albicans
		DK-Urin	Staph. aureus, Enterokokken
P06	Mediastinitis	Trachealsekret	C. parapsilosis, Koagulase neg. Staph., Staph. aureus
		Abstrich Nase/Rektum/Anus Thoraxdrainabstrich rechts	Koagulase neg. Staph. Enterokokken
P07	TEP-Infektion	Blutkultur/Gelenkpunktat	Enterokokkus faecalis
		DK-Urin	Enterokokken
P08	Pneumonie	Trachealsekret/ Bronchiallavage	C. albicans, Citrobacter diversus, Koagulase neg. Staph. Citrobacter koseri, Pseudomonas aeruginosa, C. albicans
P09	Abszess Niere	DK-Urin	C.albicans
P10	Wundinfektion im ventralen Thoraxbereich	OP-Abstrich Transplantat/ Brust	Enterokokken, E.coli, C. freundii- Komplex
		Gewebe aus Sternumresektion Nasenabstrich Wundabstrich Gesäß/Bauch/Sternum Sputum Bronchialsekret	E. coli, Streptokokkus agalactiae, Koagulase neg. Staph. Koagulase neg. Staph., C. albicans Koagulase neg. Staph., E. faecium Staph. aureus MRSA C. krusei

4.3 Unerwünschte Ereignisse

Alle eingeschlossenen Patienten wurden jeweils zweimal mit der EISS-Therapie behandelt. Zu Beginn der Behandlung erhielt jeder Patient 5000 IE Heparin im Bolus. Die weitere Heparinisierung wurde zunächst an eine activated clotting time (ACT) zwischen 125 und 150 s angepasst. Die Behandlungszeit sollte nach Angaben des ausgearbeiteten Studienprotokolls sechs Stunden betragen. Allerdings musste die Therapie bei zwei Behandlungen vor Ablauf der festgelegten Behandlungszeit beendet werden. Die erste EISS-Behandlung des ersten Patienten (P01/1) wurde nach einer Stunde und 16 Minuten abgebrochen, da es zu einer Koagulation des Blutes im Zellfilter I kam. Daraufhin wurde die Heparindosierung im Zellkreislauf erhöht und an eine ACT zwischen 175 und 200 Sekunden angepasst. Der zweite vorzeitige Abbruch ereignete sich nach einer fünfstündigen Behandlungszeit bei der zweiten Behandlung des sechsten Patienten (P06/2). Hier kam es nach fünfstündiger Behandlung zu einem Druckanstieg im Zellfilter I. Nach 3:30h war die ACT im Zellkreislauf mit 163 Sekunden unter der Ziel-ACT. Möglicherweise hätte die Erhöhung der Heparindosis im Zellkreislauf den Druckanstieg verhindert. Alle anderen 18 Behandlungen verliefen ohne Komplikationen.

In der Tabelle 12 im Anhang sind die Behandlungszeiten, das jeweils gereinigte Plasmavolumen, die Zahl der eingesetzten Granulozyten und die Ursache des vorzeitigen Behandlungsabbruches, falls stattgefunden, aufgeführt.

Drei der zehn Patienten verstarben noch während des Beobachtungszeitraumes von 28 Tagen. Am 18. Studientag entwickelte sich bei der Patientin 03 eine Vier-Quadranten-Peritonitis infolge einer perforierten Sigmadivertikulitis. Die daraufhin durchgeführte Notoperation erbrachte keinen Erfolg, so dass die Patientin an den Folgen der Erkrankung verstarb.

Bei Patient 04 wurden aufgrund einer sehr schlechten Prognose bei nosokomialer Pneumonie mit septischen Schock und Organversagen die Intensivleistungen eingeschränkt. Insbesondere beruhte die schlechte Prognose auf dem Leberversagen bei schwerer Zirrhose. Der Patient verstarb am neunten Studientag.

Die Patientin 07 überlebte den Beobachtungszeitraum von 28 Tagen, verstarb jedoch noch auf der Intensivstation an den Folgen des septischen Schocks.

Bei Patientin 10 traten am 6. Studientag maligne Herzrhythmusstörungen auf. Eine Reanimation war erfolglos, so dass die Patientin an Kreislaufversagen mit Asystolie verstarb.

4.4 Ergebnisse im Vorher-Nachher-Vergleich

4.4.1 Hämodynamik

Beim septischen Schock kommt es zur Hypotension, d.h. der systolische Blutdruck liegt trotz ausreichender Volumentherapie unter 90 mmHg. Zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Druckes ist die Gabe von Vasopressoren notwendig.

Der Einfluss der EISS-Therapie auf die Kreislaufsituation der Patienten wurde anhand des Katecholaminverbrauches, der Veränderung des Mittelarteriellen Blutdruckes (MAP) und des Zentralvenösen Druckes (ZVD) sichtbar gemacht.

Jeder der Patienten war innerhalb des Beobachtungszeitraumes zumindest zeitweilig katecholaminpflichtig. Zum Einsatz kamen Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin. Die eingesetzten Katecholamine sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

Alle Patienten wurden mit Noradrenalin unterstützt, zusätzlich erhielten fünf Patienten Dobutamin und zwei Patienten Dopamin zur Unterstützung des Kreislaufes.

Tabelle 11: Übersicht über die Therapie mit Katecholaminen beim jeweiligen Studienpatienten

Patient	Noradrenalin	Dobutamin	Dopamin
P01	x		x
P02	x		
P03	x	x	
P04	x		x
P05	x	x	
P06	x	x	
P07	x		
P08	x	x	
P09	x		
P10	x	x	

Vergleicht man den Noradrenalinbedarf direkt vor Beginn und nach Beendigung der EISS-Therapie, zeigt sich, dass der Noradrenalinbedarf im Wilcoxon-Test mit $p=0,016$

signifikant reduziert werden konnte. Der Median verringerte sich von 0,0595 (0,47) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ vor der Therapie auf einen Wert von 0,035 (0,36) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ nach der EISS-Therapie.

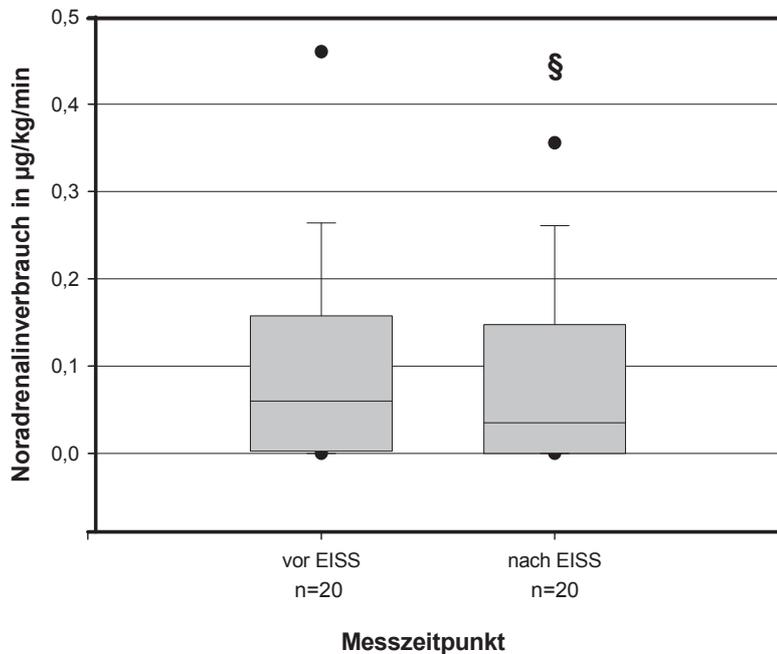


Abbildung 4: Noradrenalinverbrauch vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

Insgesamt wurde bei 16 der 20 Behandlungen mit Noradrenalin unterstützt. Bei vier Behandlungen war weder vor noch nach der EISS-Therapie der Einsatz von Noradrenalin erforderlich. Während zehn Behandlungen verringerte sich der Noradrenalinverbrauch zum Ende der EISS-Therapie und bei neun der 20 Behandlungen gab es keine Veränderung der Noradrenalinindosierung, einschließlich der vier Behandlungen ohne Noradrenalinunterstützung.

Lediglich bei einer Behandlung (P04, Behandlung 2) musste die vorher abgesetzte Noradrenalintherapie unter der EISS-Therapie erneut begonnen werden. Bei diesem Patienten war der Blutdruck schon bei Beginn der EISS-Behandlung sehr niedrig. Aufgrund eines „Schaukelbettes“ schwankte der Blutdruck zwischen systolisch hypertonen und hypotonen Werten. Nach der „Schaukelbett“-Lagerung waren die Blutdruckwerte hypoton, so dass nach 4 h und 15 min Behandlung mit dem EISS-Verfahren mit einer Noradrenalintherapie begonnen wurde. Die Dosierung war mit 0,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ niedrig. Ein akuter Blutdruckabfall zeigte sich nicht.

Insgesamt erfolgten acht EISS-Therapien unter Dobutaminunterstützung. Bei einer Behandlung konnte die Dobutamindosierung reduziert werden, jedoch veränderte sich der Dobutaminverbrauch bei sieben Behandlungen nicht. Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied im Verbrauch von Dobutamin vor und nach EISS-Therapie ermittelt werden. Die Dopamingabe beschränkte sich auf zwei Patienten und es erfolgten vier EISS-Therapien unter Dopamingabe. Dabei veränderte sich der Dopaminbedarf bei keiner der Therapien.

Betrachtet man den MAP so lässt sich eine Erhöhung im Median von 74,5 (56) auf 80 (54) mmHg feststellen. Diese Entwicklung zeigt im Wilcoxon-Test keine Signifikanz. Dennoch ist herauszustellen, dass der MAP im Median während der Behandlung, trotz einer signifikanten Reduktion der Noradrenalingabe, nicht abfällt. Auch am Tag nach der Behandlung zeigt sich kein signifikanter Abfall des MAP.

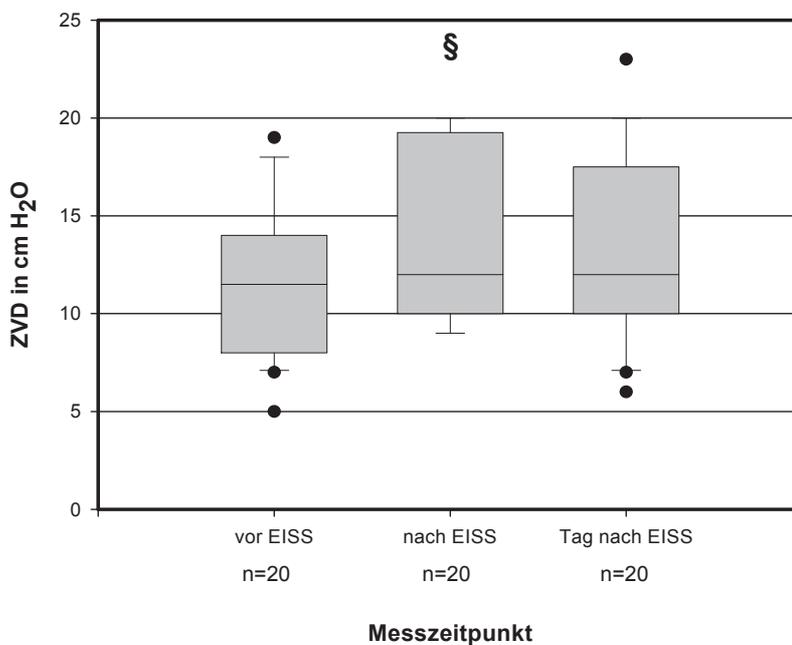


Abbildung 5: ZVD vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

Die Abbildung 5 beschreibt den Verlauf des ZVD vor und nach der EISS-Therapie sowie am Tag nach der Behandlung. Es lässt sich ein signifikanter Anstieg nachweisen. Im Median steigt der ZVD von 11,5 (14) auf 12,0 (11) cm H₂O. Auch am Tag nach der Behandlung bleibt der ZVD trotz signifikanter Katecholaminreduktion bei einem Median von 12 (17) cm H₂O stabil.

4.4.2 Gerinnung und Hämolyse

Zum Ausschluss einer DIC, ausgelöst durch den extrakorporalen Kreislauf, wurden Parameter der Blutgerinnung, wie

- Thrombozytenzahl,
- Fibrinogen,
- Antithrombin III,
- Quick-Wert,
- pTT und
- die Konzentration der D-Dimere bestimmt.

Das Auftreten der DIC ist definiert als Thrombozytenabfall von mehr als 50% und/oder Verdopplung der D-Dimere gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung, mindestens jedoch in den pathologischen Bereich, als Zeichen einer sekundären Hyperfibrinolyse. Zudem kommt es bei einer DIC zu einem Abfall der Fibrinogen- und Antithrombin-III-Konzentration.

In der Abbildung 6 ist ersichtlich, dass es bezüglich des Median zu einem leichten Abfall der Thrombozytenkonzentration von 127 (419) Gpt/l auf 115 (555) Gpt/l Thrombozyten und am Folgetag auf 111 (591) Gpt/l Thrombozyten kam. Vergleicht man die Mittelwerte fällt ein leichter Anstieg der Thrombozytenzahl von 162,8 zu 169,4 Gpt/l (vor/nach EISS) bis auf 163 Gpt/l am Folgetag auf. Statistisch konnte aber kein signifikanter Abfall oder Anstieg der Thrombozytenzahl am Ende der EISS-Therapie und am Tag danach im Vergleich zum Ausgangswert (Start EISS) nachgewiesen werden.

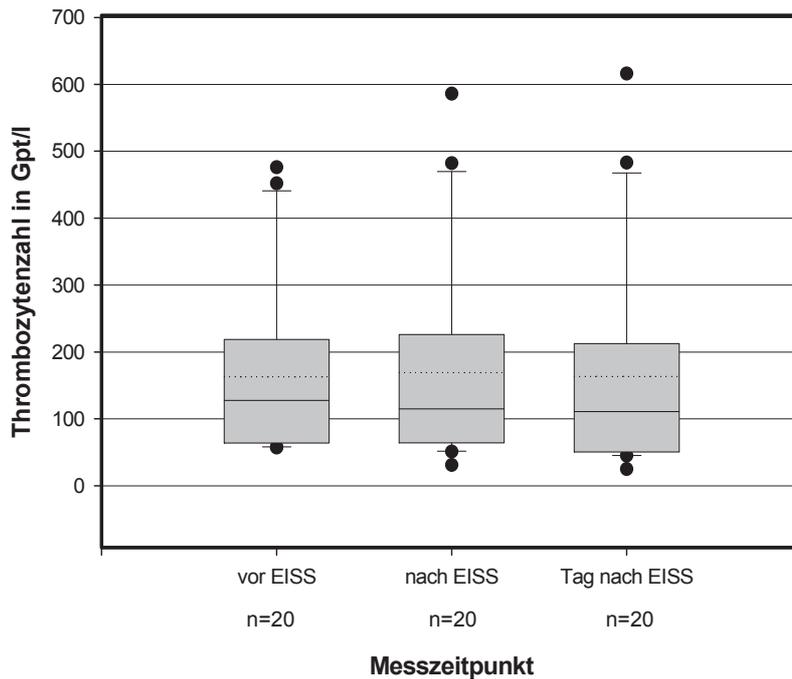


Abbildung 6: Thrombozytenzahl vor und nach der EISS-Behandlung, keine signifikanten Unterschiede

Betrachtet man die Behandlungen einzeln, zeichnet sich nur bei einer Behandlung ein Thrombozytenabfall auf nahezu 50% des Ausgangswertes ab. Bei der zweiten Behandlung des fünften Patienten (P05, Behandlung 2) kam es zu einem Thrombozytenabfall von zu Beginn der Behandlung (57.000) auf 54,4% (31.000) der Thrombozytenzahl nach der Behandlung. Bei der Kontrolle am Tag nach der Therapie war die Zahl weiter auf 43,3% (24.000) des Ausgangswertes gesunken. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich die Thrombozytenzahl wieder auf 31.000 am zweiten und 43.000 am dritten Tag nach der Behandlung. Bei diesem Patienten war die Konzentration der D-Dimere schon von Anfang an erhöht und lag bei 1169 µg/l vor der EISS-Behandlung. Ein D-Dimer-Anstieg der hinweisend für eine DIC gewesen wäre, zeigte sich nicht. Ihre Konzentration fiel nach EISS ab (1090 µg/l).

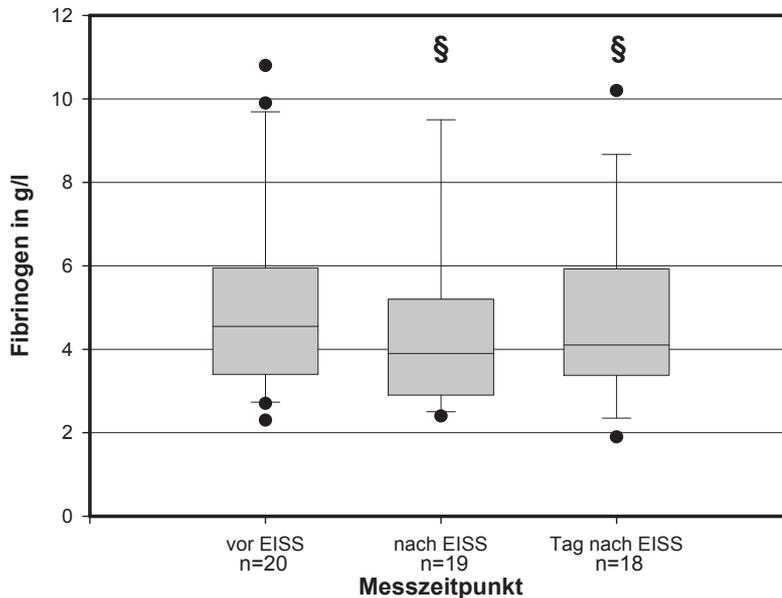


Abbildung 7: Fibrinogen vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter
 „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter
 „vor EISS“, $p < 0,05$

Die Abbildung 7 zeigt die Fibrinogenkonzentration direkt vor und nach EISS-Therapie sowie am Tag danach. Mit einem Median von 4,55 (8,5) g/l zu Beginn der EISS-Therapie und 3,90 (7,1) g/l nach der Behandlung liegen beide Werte über dem Normbereich (1,5-3,5 g/l). Da Fibrinogen die Funktion eines Akute-Phase-Proteins hat, kommt es bei infektiösen, sowie nichtinfektiösen Entzündungen zum Anstieg seiner Konzentration, worin die Ursache der hohen Fibrinogen-Werte zu sehen ist. Zu erkennen ist eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration am Ende der Behandlung im Vergleich zum Start. Dieser Unterschied ist nach dem Wilcoxon-Test mit $p=0,02$ signifikant. Der Abfall der Fibrinogenkonzentration könnte zum Teil auf Verluste durch den extrakorporalen Kreislauf bedingt sein. Aber auch die Entstehung einer disseminierten intravasalen Gerinnung ist nicht auszuschließen. Die Kontrolle am Tag nach der Behandlung zeigt wieder einen Anstieg der Fibrinogenkonzentration auf einen Median von 4,1 (8,3) g/l. Im Wilcoxon-Test ist diese Entwicklung signifikant ($p=0,017$). Betrachtet man die Behandlungen einzeln, so ist bei 19 der 20 Behandlungen zum Ende der EISS-Therapie das Fibrinogen abgefallen. Zum Tag nach der Behandlung ist seine Konzentration bei neun Patienten wieder angestiegen oder war gleich bleibend. Der stärkste Abfall zeigte sich bei der zweiten Behandlung des ersten Patienten. Hier sank die Fibrinogenkonzentration von 10,8 g/l vor EISS auf 8,5 g/l am Tag nach EISS

ohne Thrombozytenabfall oder starker Erhöhung der D-Dimere, so dass am ehesten Verluste durch den extrakorporalen Kreislauf in Frage kommen. Möglicherweise erfolgte bei der ersten Behandlung über die vollen sechs Stunden keine gute Rückinfusion aus dem extrakorporalen Kreislauf. Insgesamt lag die Fibrinogenkonzentration bei allen Behandlungen (vor, nach und am Tag nach EISS) im oder über dem Normbereich.

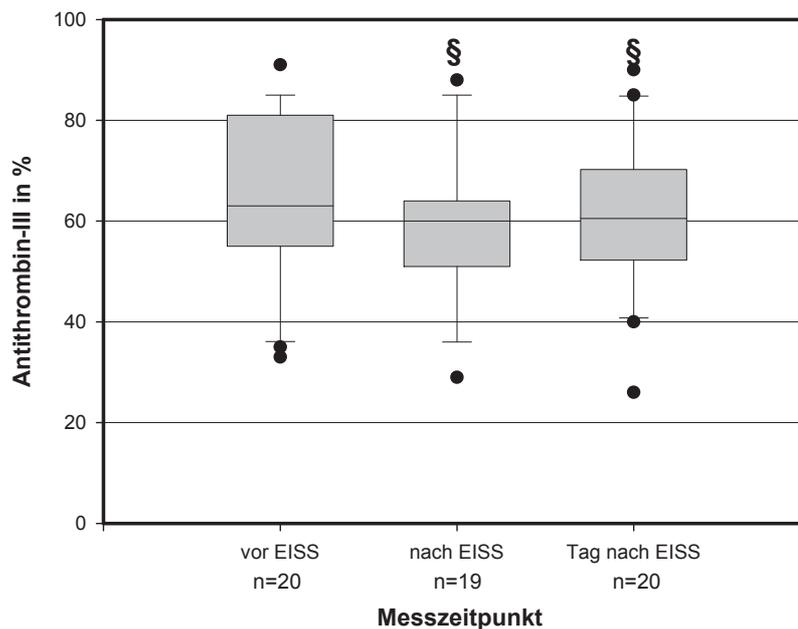


Abbildung 8: Antithrombin-III vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

In der Abbildung 8 ist die Veränderung der Antithrombin-III-Konzentration vor und nach der Behandlung dargestellt. Die Konzentration sinkt im Median von 63 (58)% vor der Behandlung auf einen Median von 60 (59)% danach. Dieser Unterschied zeigt im Wilcoxon-Test eine Signifikanz von $p=0,003$. Beide Messwerte liegen unterhalb des Normbereiches (72-128% der Norm). Am Tag nach der Therapie bleibt die Antithrombin-III-Konzentration mit einem Median von 60,5 (64)% konstant.

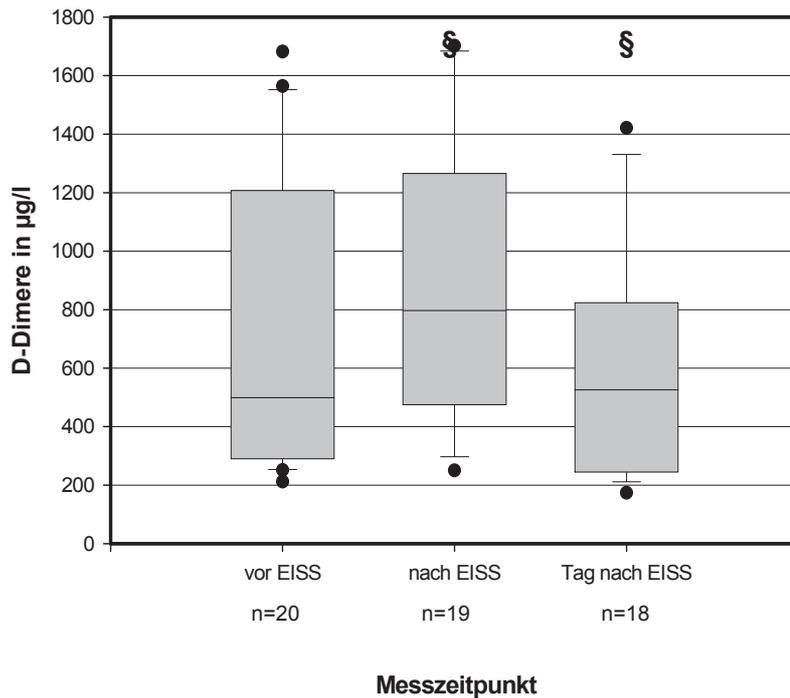


Abbildung 9: D-Dimere vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter
 „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter
 „vor EISS“, $p < 0,05$

Die Abbildung 9 macht deutlich, dass es unter der Therapie mit dem EISS-Verfahren zu einem Anstieg der D-Dimere kommt. Der Median zum Beginn der EISS-Behandlung ist mit 499 (1470) $\mu\text{g/l}$ noch im Normbereich ($< 500 \mu\text{g/l}$). Nach der Behandlung ist der Median auf 797 (1542) $\mu\text{g/l}$ angestiegen. Dieser Anstieg ist mit einem p-Wert von 0,024 signifikant. Am Folgetag zeigt die Kontrolle der D-Dimere einen signifikanten Abfall ($p=0,002$) auf einen Median von 526 (1247) $\mu\text{g/l}$.

Nur bei der ersten Behandlung des dritten Patienten zeigte sich eine Verdopplung der D-Dimere zum Ende der EISS-Therapie. Von 296 $\mu\text{g/l}$ vor der Behandlung stiegen die D-Dimere auf 797 $\mu\text{g/l}$ nach EISS an. Zum Tag nach der Behandlung normalisierten sich die D-Dimere wieder (327 $\mu\text{g/l}$). Die Thrombozyten fielen von 63 000 nur geringfügig auf 51 000 nach EISS und 47 000 am Tag nach EISS ab.

Im Vergleich der Mediane der pTT von 37,8 (222,2) s auf 71,9 (212,4) s zeichnet sich eine starke Verlängerung der pTT ab (Normwert 28-40 s). Diese ist mit $p=0,01$ im Wilcoxon-Test signifikant.

Diese Verlängerung ist am ehesten auf die Heparinisierung im extrakorporalen Kreislauf zurückzuführen, da sich unter Heparintherapie die pTT verlängert. Die Kontrolle am Tag nach der Behandlung zeigt, dass sich die pTT wieder im Normalbereich befindet.

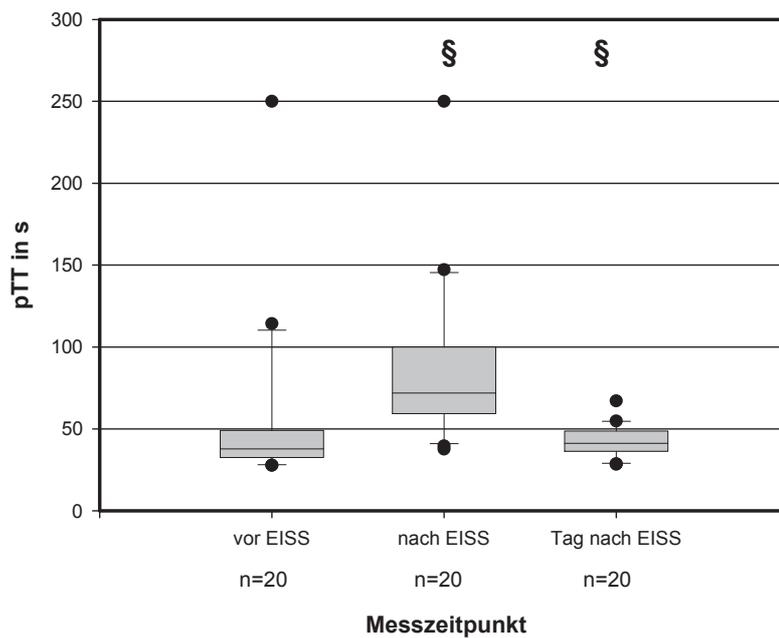


Abbildung 10: pTT vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p<0,05$

Die Auswertung des Quick-Wertes zeigt dagegen einen Abfall. Der Median vor Beginn der EISS-Therapie sinkt von 85,5 (63)% bis auf 66,0 (66)% nach Beendigung der Therapie. Vor Start der EISS-Therapie liegt der Median noch im Normbereich (70-120%) und fällt zum Ende unter Normalwerte. Zum Tag nach der EISS-Behandlung normalisiert sich der Quick-Wert wieder, auch diese Entwicklung ist signifikant.

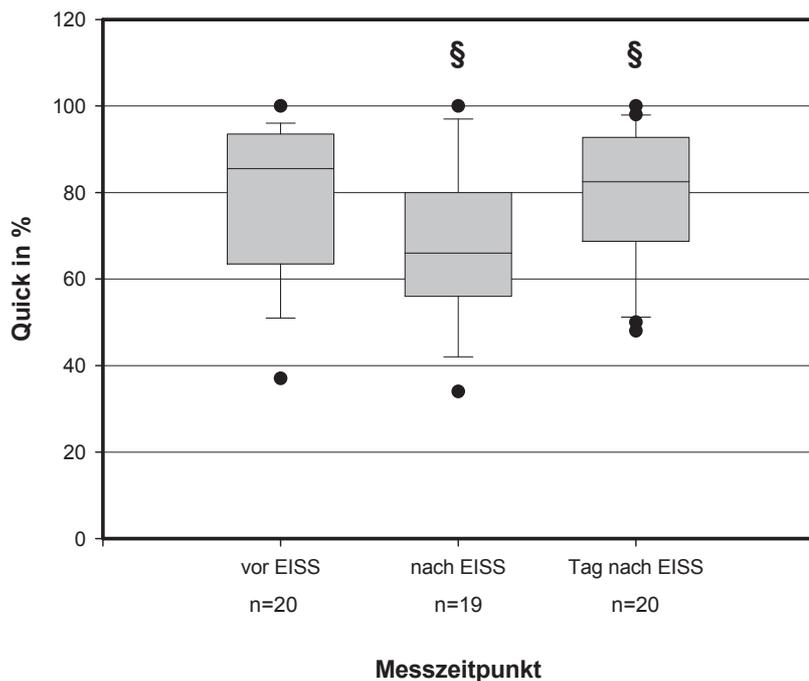


Abbildung 11: Quick vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

Als Zeichen einer Hämolyse wird der Verlauf des Haptoglobins beurteilt. Haptoglobin ist ein Akute-Phase-Protein und bei entzündlichen Prozessen erhöht (Normwert 0,3-2,0 g/l). Bei intravasaler Hämolyse bindet es freigewordenes Hämoglobin und transportiert es ins retikuloendotheliale System, deshalb fällt seine Konzentration ab.

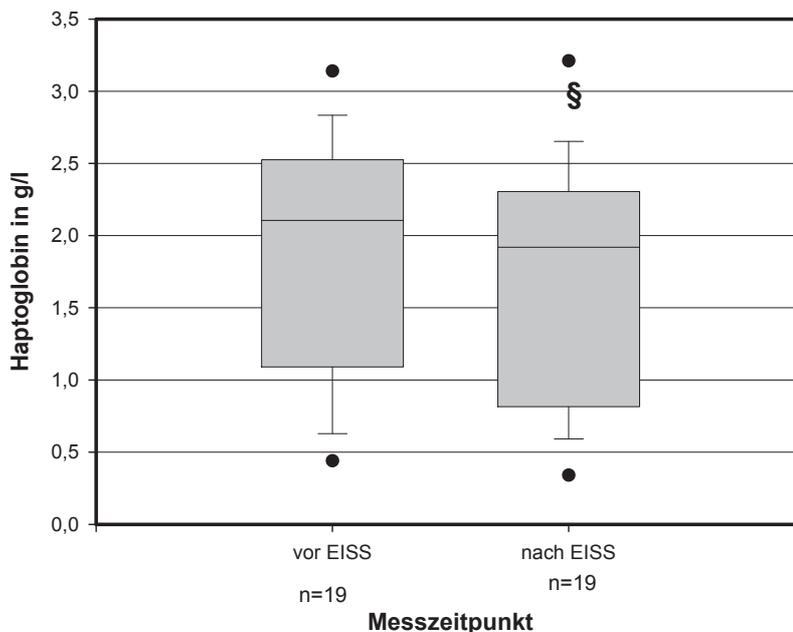


Abbildung 12 Haptoglobin vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

Die Differenz des Median mit 1,88 (2,7) g/l vor Therapie zu 1,85 (2,87) g/l nach Therapie ist sehr gering, dennoch ist dieser Unterschied im Wilcoxon-Test mit $p = 0,002$ signifikant. Beide Mediane liegen im Normbereich, was gegen eine relevante Hämolyse spricht.

Der stärkste Konzentrationsabfall von 0,44 g/l wurde bei der zweiten Behandlung des ersten Patienten auffällig. Alle Einzelwerte vor und nach EISS liegen im Normbereich oder darüber.

Betrachtet man die Mediane der LDH, so zeigt sich hier ein Anstieg nach der Behandlung. Dieser Verlauf könnte auf eine intravasale Hämolyse hinweisen, zeigt jedoch keine Signifikanz. Im Einzelvergleich steigt die LDH bei acht Behandlungen an. Eine starke Erhöhung auf über das Fünffache des Ausgangswertes (vor EISS), die auf eine DIC hinweisend wäre, ergab sich nicht. Alle anderen Behandlungen zeigten einen

leichten LDH-Abfall oder gleichbleibende Werte. Auch bei der zweiten Behandlung des ersten Patienten, bei dem ein Haptoglobinabfall auffällig war, war die LDH-Konzentration abnehmend.

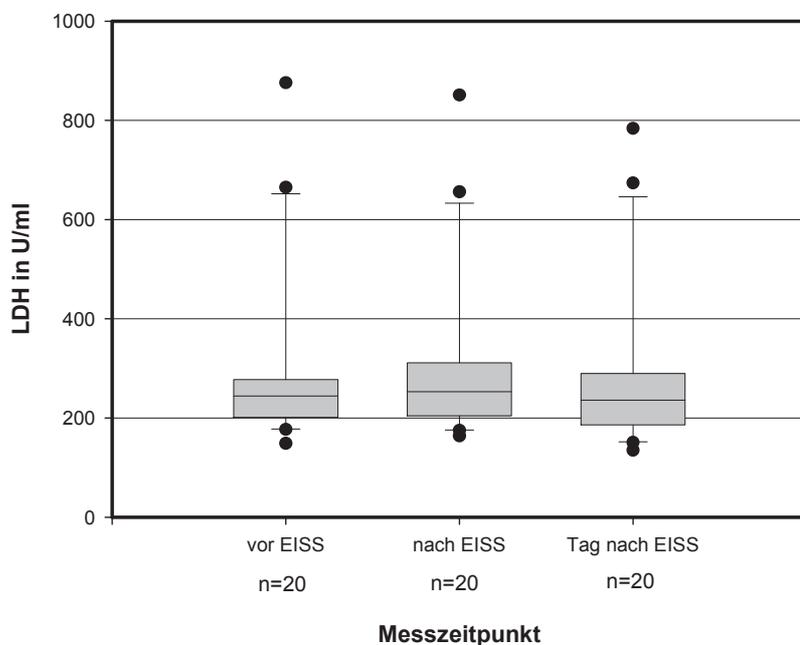


Abbildung 13: LDH vor, nach und am Tag nach der EISS-Behandlung keine Signifikanzen

Im Gegensatz zu der Entwicklung des Haptoglobins steht der Verlauf des Hämoglobin und des Hämatokrit. Beide Parameter zeigen im Vergleich der Mediane einen leichten, jedoch nicht signifikanten Abfall, der durch Verluste durch nicht vollständige Rückinfusion aus dem extrakorporalen Kreislauf bedingt sein könnte.

4.4.3 Komplement C3 und C4

Die in der Sepsis nachweisbare Komplementaktivierung ist zur Infektabwehr nötig. Eine überschießende Aktivierung birgt für den Patienten aber auch Gefahren.

In den Abbildungen 14 und 15 ist der Abfall der Komplementkonzentration von C3 und C4 dargestellt. Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigt sich ein deutlicher C3-Abfall des Median von 0,755 (0,76) zu 0,465 (0,56) g/dl (Normwert: 90-180 mg/dl). Obwohl der Abfall beim Vergleich der Mediane vor und nach Therapie von C4 nur sehr gering ist, lässt sich in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied mit jeweils $p=0,001$ nachweisen.

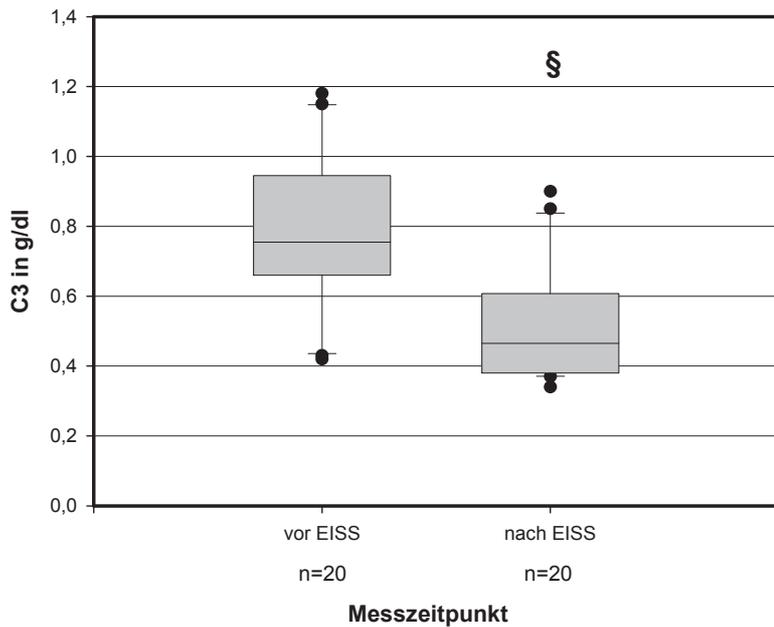


Abbildung 14: C3 vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

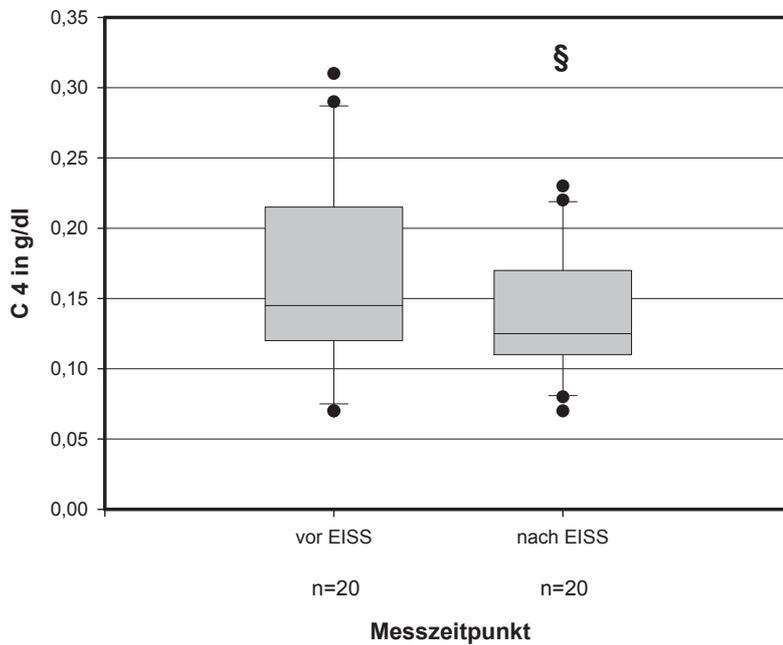


Abbildung 15: C4 vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

4.4.4 Entzündungsparameter

Im Folgenden wird der Verlauf der Entzündungsparameter ausgewertet. Es werden betrachtet:

- CRP
- PCT
- Leukozytenzahl

Die proinflammatorischen Parameter TNF-alpha, IL-1 β , IL-6, IL-8, LBP und der antiinflammatorische Parameter IL-10, sowie die HLA-DR-Expression als Zeichen der Reaktionslage waren in der statistischen Auswertung des „vor EISS“/„nach EISS“-Vergleichs nicht signifikant. Die Verläufe werden nicht näher beschrieben.

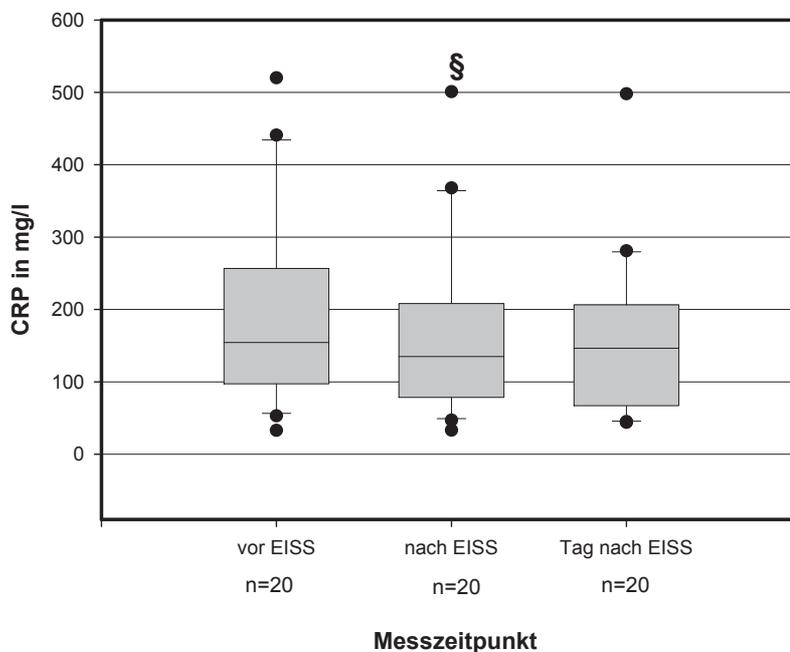


Abbildung 16: CRP vor und nach der EISS-Behandlung
§=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p < 0,05$

Die Abbildung 16 zeigt die Konzentration des CRP vor und nach der EISS-Therapie. Der Median des CRP vor Therapie nimmt von 154,5 (487,1) mg/l deutlich ab und sinkt auf einen Median von 135 (467,8) mg/l. Dieser Abfall ist mit $p=0,001$ im Wilcoxon-Test signifikant. Beide Mediane liegen nicht mehr im Normbereich und zeigen eine deutliche

Entzündungsreaktion an. Am Tag nach der EISS-Therapie steigt das CRP wieder leicht an (Median 146,5 (454) mg/l). Eine Signifikanz ließ sich nicht nachweisen.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt die Entwicklung des PCT. Auch hier ist eine Konzentrationsabnahme vom Zeitpunkt zu Beginn der Behandlung (Median 2,3 (98,69) µg/l) gegenüber der Konzentration bei Abnahme am Ende der Behandlung (Median 1,9 (59,19) µg/l) zu verzeichnen. Obwohl die Halbwertszeit des PCT bei 24 Stunden liegt, ist diese Entwicklung im Wilcoxon-Test mit $p=0,001$ signifikant. Am Tag nach der Behandlung liegt die PCT-Konzentration im Median bei 2,0 (70,2) µg/l, dieser Anstieg ist nicht signifikant.

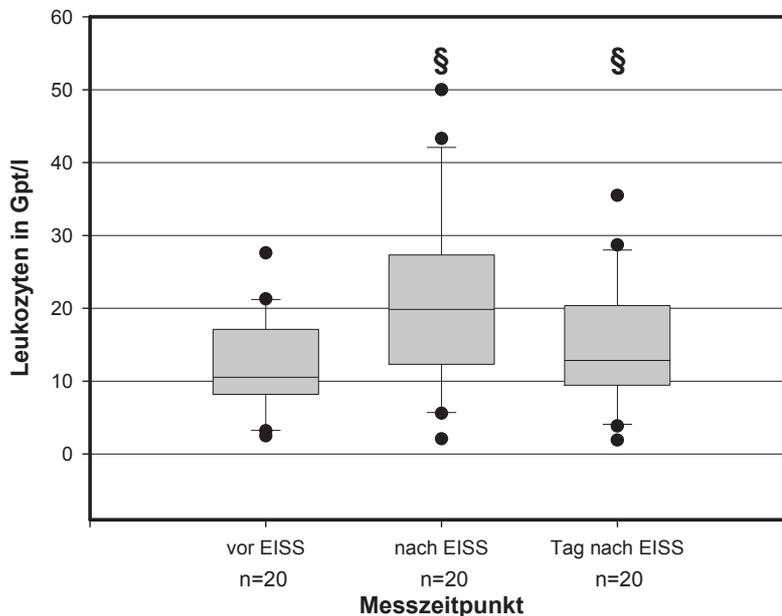


Abbildung 17: Leukozytenzahl vor und nach der EISS-Behandlung
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test beim Vergleich der Parameter „nach EISS“ und „Tag nach EISS“ bezogen auf die Parameter „vor EISS“, $p<0,05$

Gegensätzlich zum Verlauf des CRP und des PCT entwickelt sich die Zahl der Leukozyten. Der Anstieg der Leukozyten ist in der Abbildung 17 ersichtlich. Hier zeigt sich, dass sich die Leukozytenzahl nach EISS-Therapie mit einem Median von 20,0 (25,1) Gpt/l Leukozyten im Vergleich vor der Therapie (Median 10,6 (47,91) Gpt/l Leukozyten) fast verdoppelt. Am Tag nach der EISS-Behandlung sinkt die Leukozytenzahl wieder auf einen Median von 12,9 (33,59) Gpt/l Leukozyten ab. Beide Entwicklungen sind im Wilcoxon-Test signifikant.

4.4.5 Elektrolytveränderungen

Im Vergleich vor und nach Behandlung zeigen sich nur geringe Schwankungen der Elektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium. Weder der Friedmann-Test noch der Wilcoxon-Test sind signifikant.

4.4.6 Leber und Nierenfunktion

Die Kreatininkonzentration bleibt im Vorher-Nachher-Vergleich fast konstant. Lediglich ein leichter Abfall von einem Median von 82,5 (361,5) $\mu\text{mol/l}$ vor der Behandlung auf einen Median von 79,0 (366) $\mu\text{mol/l}$ ist am Tag nach der Behandlung zu verzeichnen. Die Konzentrationsveränderungen von Beginn der EISS-Behandlung bis nach/Tag nach der Behandlung sind nicht signifikant.

Auch die Konzentration des Harnstoffes im Serum verändert sich während der Behandlung und zum Tag danach kaum. Sie schwankt im Median zwischen 11,2 (29,9) mg/dl und 12,1 (32,51) mg/dl. Die minimalen Veränderungen der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen während bzw. nach der EISS-Therapie lassen darauf schließen, dass die Therapie die Nierenfunktion nicht akut beeinflusst.

Zur Beurteilung der Leberfunktion wird der Verlauf des Bilirubins betrachtet. Das Bilirubin zeigt nach der Behandlung einen signifikanten Anstieg im Median um 0,7 mg/dl, es fällt aber zum Tag danach wieder um 1,5 mg/dl ab. Dieser Abfall zeigt im Wilcoxon-Test eine Signifikanz mit $p=0,013$. Ein negativer Einfluss der EISS-Therapie auf die Bilirubinkonzentration ist daraufhin nicht nachweisbar.

4.5 Ergebnisse der Parameter im 28-Tage Verlauf

In den folgenden Grafiken sind die tatsächlichen Werte dargestellt. Die fehlenden Werte der im Verlauf Verstorbenen werden für die Grafiken nicht durch die LOCF ergänzt. Um einen Bias durch fehlende Werte der Verstorbenen zu reduzieren, wurde zusätzlich zur „normalen“ statistischen Auswertung eine Analyse der nach dem LOCF-Verfahren ergänzten Datenbank durchgeführt.

4.5.1 Hämodynamik

Alle 10 Patienten wurden zumindest zeitweise mit Noradrenalin unterstützt. Die folgende Abbildung 18 beschreibt den Verlauf des Noradrenalinbedarfs innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 28 Tagen.

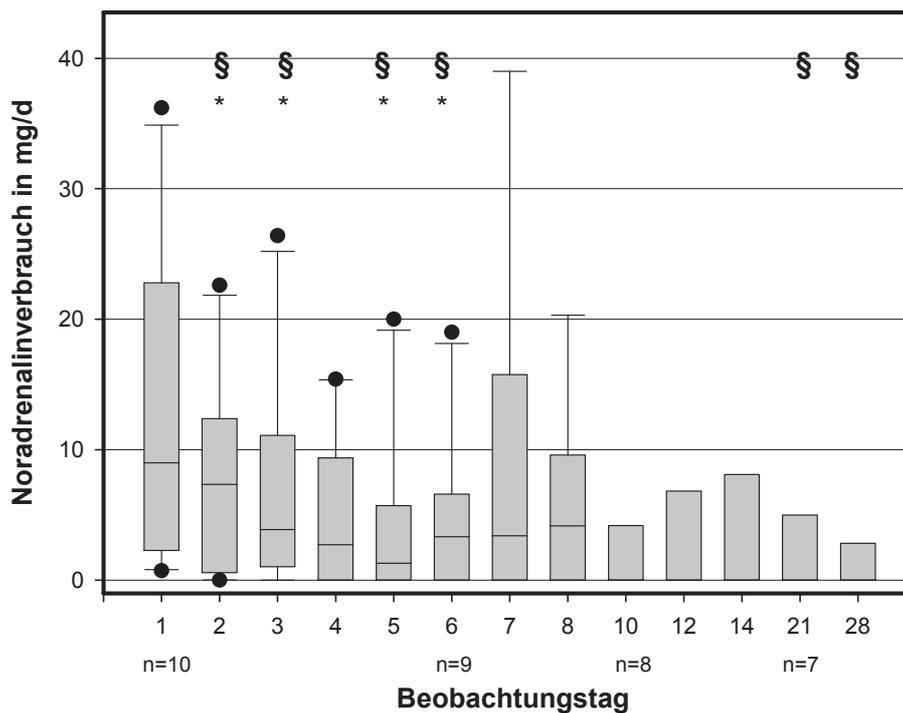


Abbildung 18: Noradrenalinverbrauch während des Beobachtungszeitraumes
 Friedman-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Im Median sinkt der Noradrenalinbedarf vom ersten auf den zweiten Tag von 9,00 (35,47) auf 7,34 (22,6) mg/d. Da der Behandlungsbeginn mit dem EISS-Verfahren am

Tag 1 sehr unterschiedlich ist, berechnet sich die Gesamtnoradrenalingabe des Tages aus Zeitabschnitten vor der Behandlung, während der Behandlung und nach der Behandlung. Die Bedarfsverminderung vom ersten auf den zweiten Tag ist im Wilcoxon-Test mit $p=0,028$ signifikant.

Auch zum fünften Beobachtungstag fällt der Noradrenalinbedarf weiter signifikant ($p=0,02$) ab. Zu diesem Zeitpunkt hat jeder Patient zwei Behandlungen erhalten. Die Abbildung 18 veranschaulicht, dass im Verlauf der Bedarf an Noradrenalin eine wellenförmige Entwicklung zeigt. Am 28. Beobachtungstag fällt der Noradrenalinbedarf auf einen Median von 0,00 (8,00) mg/d.

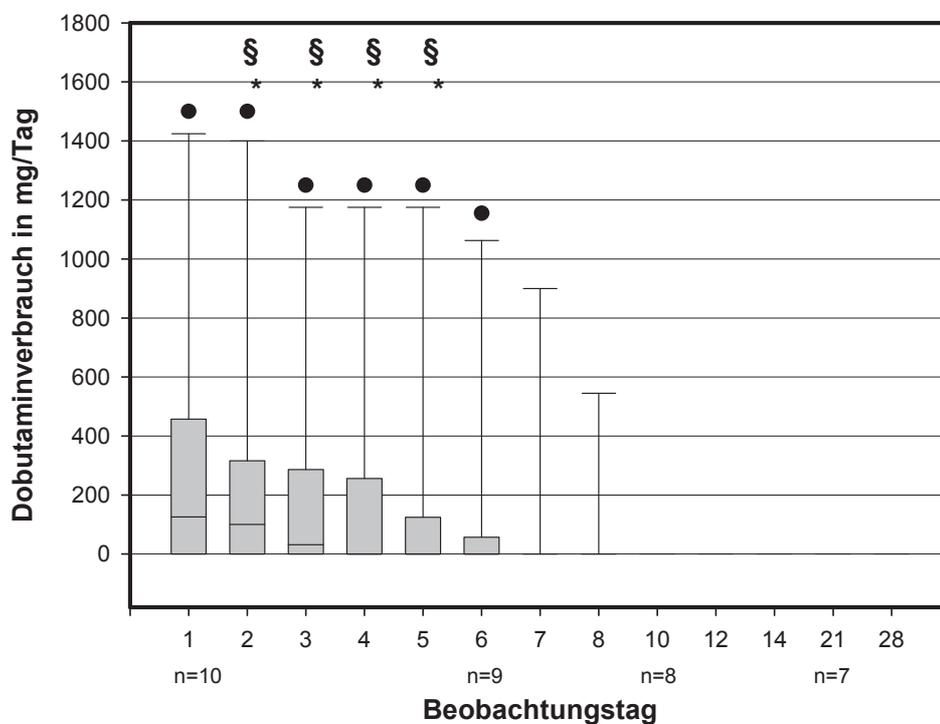


Abbildung 19: Dobutaminverbrauch während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Ähnlich verhält sich die Entwicklung des Dobutaminbedarfs, dieser ist in der Abbildung 19 gezeigt. Insgesamt wurden fünf der 10 Studienpatienten mit Dobutamin behandelt. Auch hier ist ein signifikanter Abfall des Dobutaminbedarfs zu verzeichnen. Im Wilcoxon-Test ergibt sich für die Abnahme des Dobutaminverbrauchs vom ersten auf den fünften Behandlungstag eine Signifikanz von $p=0,042$. Der Dobutaminverbrauch

nahm zum 14. Tag kontinuierlich ab. Am 21. und 28. Beobachtungstag war eine Behandlung mit Dobutamin bei keinem Studienpatienten mehr notwendig. Betrachtet man den Katecholaminbedarf der Patienten unter Berücksichtigung des Mittelarteriellen Druckes (MAP), so sinkt der Bedarf an Noradrenalin und Dobutamin signifikant, während der MAP über den Beobachtungszeitraum im Median zwischen 68 und 93 mmHg schwankt. Auch der 28-Tages-Verlauf des ZVD zeigte bis auf kleine Schwankungen keinen Abfall.

4.5.2 Gerinnung und Hämolyse

Im Folgenden werden die Parameter betrachtet, die auf eine DIC, eine Blutung oder eine Hämolyse hinweisen. Die Abbildung 20 zeigt die Thrombozytenzahl während des Beobachtungszeitraumes. Die Thrombozytenzahl stieg ab dem zweiten Beobachtungstag stetig an. Im Friedmann-Test ist dieser Verlauf signifikant, der darauf durchgeführte Wilcoxon-Test zeigt im Paarvergleich nur für den ersten zum 10. Tag einen signifikanten Anstieg ($p=0,036$).

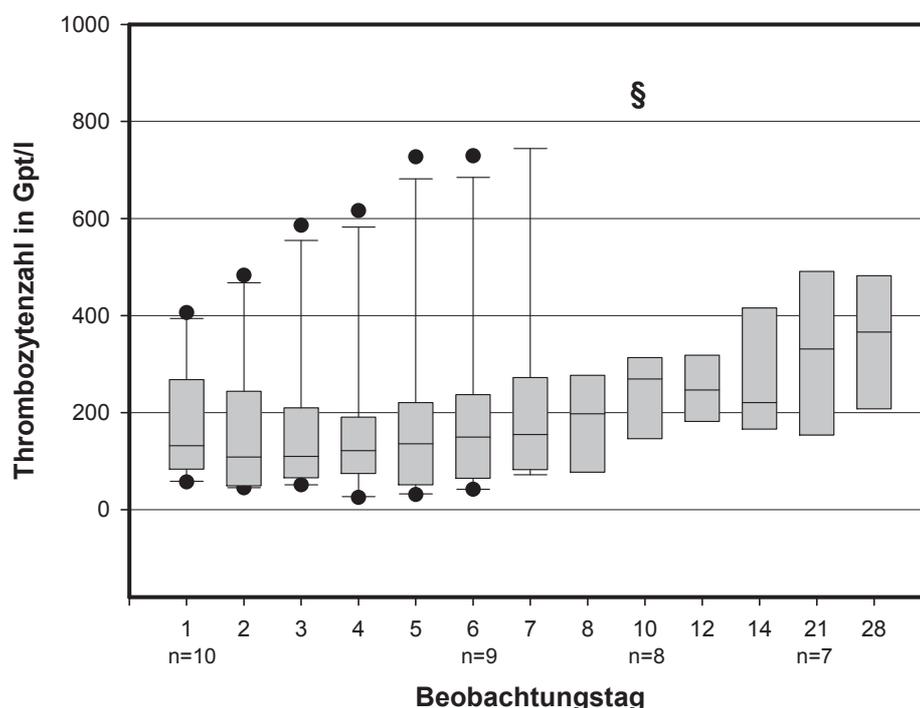


Abbildung 20: Thrombozytenzahl während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Auch ein Abfall des Quick-Wertes oder ein Anstieg der pTT-Zeit ist im Beobachtungszeitraum nicht erkennbar. Der Median des Quick-Wertes liegt während der Beobachtungszeit immer im Normbereich (70-100%). Die pTT ist im Median leicht verlängert. Der maximale Median liegt bei 47,1 (111,9)% am 12. Beobachtungstag. Der Verlauf der Parameter ist im Friedmann- und Wilcoxon-Test nicht signifikant.

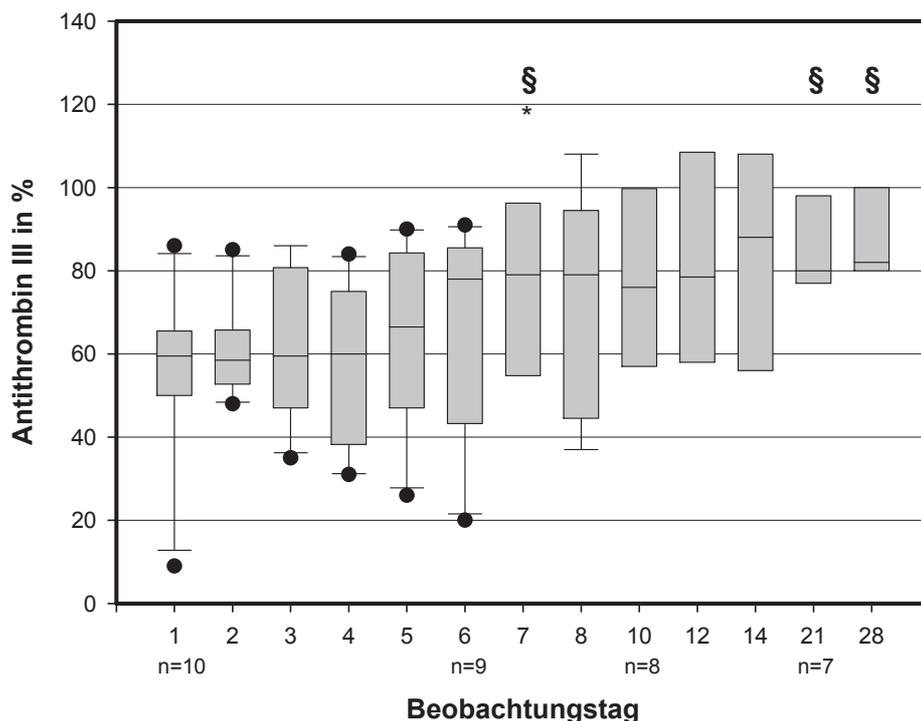


Abbildung 21: Antithrombin-III-Konzentration während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Die Abbildung 21 zeigt deutlich einen Anstieg der Antithrombin-III-Konzentration, während es bei der DIC zu einem Abfall des Antithrombin-III kommen würde. Am Tag 1 der Beobachtungszeit lag die Antithrombin-III-Konzentration im Median mit 59,5 (77)% noch unterhalb des Normwertes (72-128%), ab dem 6. Tag lag die AT-III-Konzentration im Normbereich.

Bei der DIC kommt es neben dem Thrombozyten- und Antithrombin-III-Abfall ebenfalls zu einem Abfall der Fibrinogenkonzentration. Fibrinogen ist als Gerinnungsfaktor-I das Ende der gemeinsamen Endstrecke des endogenen und exogenen Gerinnungssystems.

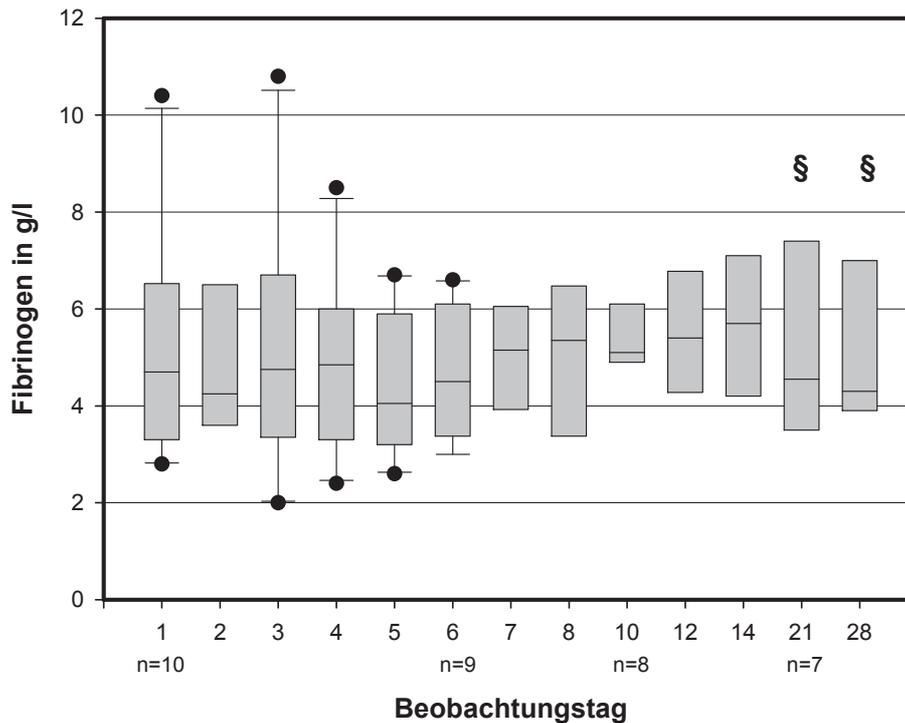


Abbildung 22: Fibrinogen während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: nicht signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Die Abbildung 22 stellt den Fibrinogenverlauf während der Beobachtungszeit dar. Seine Konzentration liegt bis zum Ende der Beobachtungszeit über dem Normbereich (1,5-3,5 g/l). Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass Fibrinogen als Akute-Phase-Protein während einer inflammatorischen Reaktion generell erhöht ist. Eine Signifikanz im Friedmann-Test zeigte sich nicht. Im Wilcoxon-Test war lediglich die Veränderung von Tag 1 zu Tag 21 und 28 signifikant.

Ein Abfall der Fibrinogenkonzentration wäre für den Fall einer DIC mit dem Anstieg der D-Dimere verbunden. Abbildung 23 zeigt, dass genau wie beim Fibrinogen signifikante Unterschiede im Wilcoxon-Test nur im Vergleich von Tag 1 zu Tag 21 und 28 auftraten.

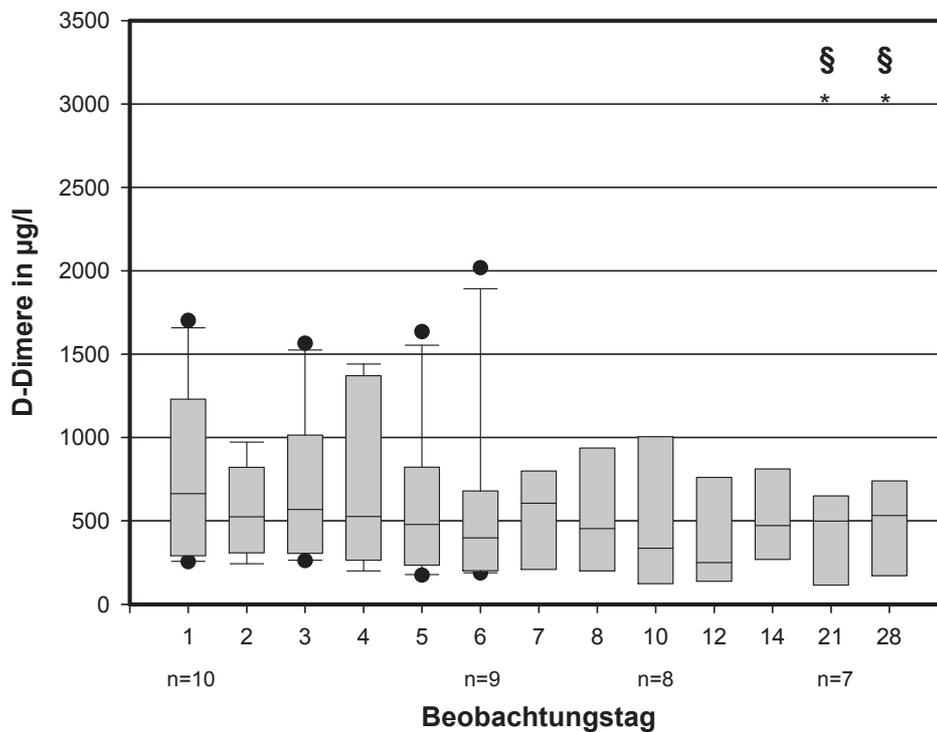


Abbildung 23: D-Dimere während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: nicht signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Eine intravasale Hämolyse veranschaulicht sich laborchemisch mit einem Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits sowie mit einem Anstieg der LDH. Keiner der drei Parameter zeigt im Friedmann-Test oder im Paarvergleich durch den Wilcoxon-Test einen signifikanten Abfall oder Anstieg der Konzentration. Die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit-Wert schwanken im 28-Tage-Verlauf nur gering.

4.5.3 Entzündungsparameter

Während der Beobachtungszeit sanken die laborchemischen Entzündungsparameter. Das CRP sank von einem Median von 154,5 (423) mg/l am Tag 1 auf einen Median von 43 (195) mg/l am Tag 28. Dieser Abfall ist im Wilcoxon-Test signifikant ($p=0,018$) (siehe Abbildung 24).

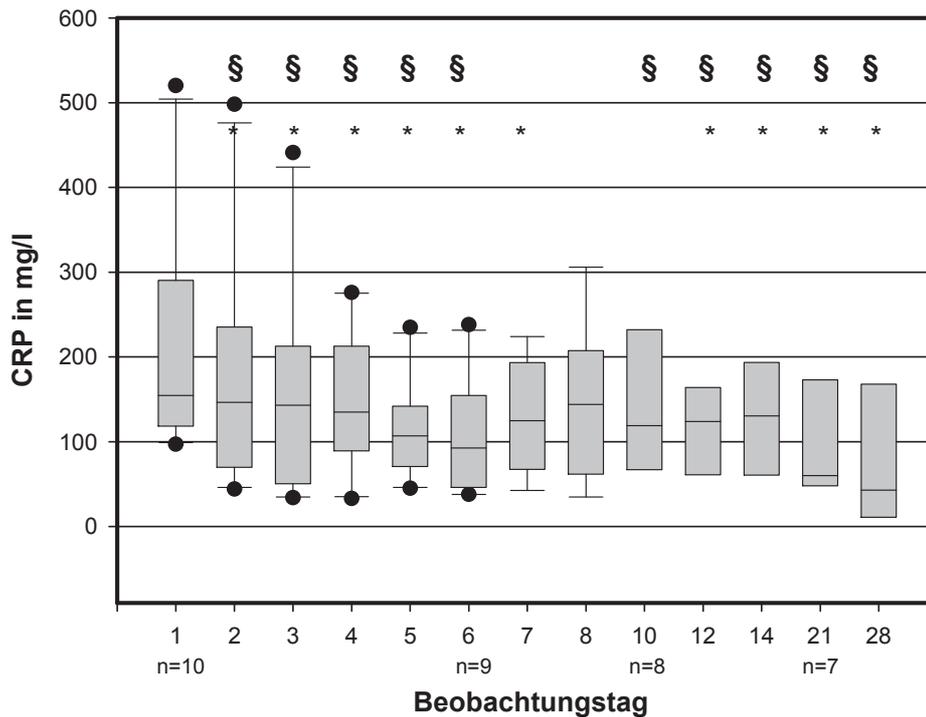


Abbildung 24: CRP während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Ebenso verhält sich die Konzentration des PCT. Auch hier findet sich ein signifikanter Abfall ($p=0,018$) der Konzentration. Im Median sinkt seine Konzentration von 3,42 (98) an Tag 1 auf 0,4 (1,19) $\mu\text{g/l}$ am Tag 28.

Der Verlauf des PCT ist in der Abbildung 25 dargestellt.

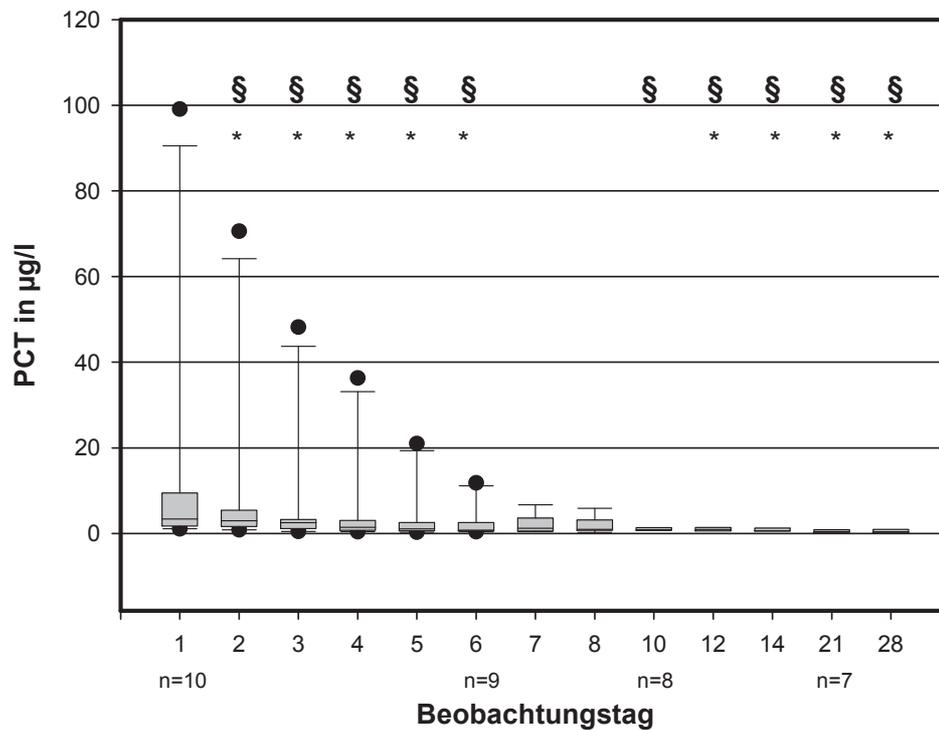


Abbildung 25: PCT während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Gegensätzlich dazu verhält sich die Expression von HLA-DR auf Monozyten. Die Fähigkeit, Antigene zu präsentieren, ist abhängig von der HLA-DR Expression. Ist die Immunkompetenz gut, so liegt die HLA-DR-Expression bei über 15.000 Moleküle/Zelle. Sinkt die Expression auf unter 5.000 Moleküle/Zelle, ist das ein Zeichen für die Paralyse des Immunsystems.

Die Expression des HLA-DR (siehe Abbildung 26) steigt signifikant an.

Am Tag 1 der Beobachtungszeit liegt die HLA-DR-Expression im Median bei 8.481,5 (7.036) Moleküle/Zelle, bis zum 12 Tag schwankt diese zwischen 9.000 und 12.500 Moleküle/Zelle. Von Tag 14 zu Tag 28 steigt die Expression deutlich an auf einen Median von 23.109 (21.063) Moleküle/Zelle. Der Friedmann-Test zeigt eine signifikante Verbesserung.

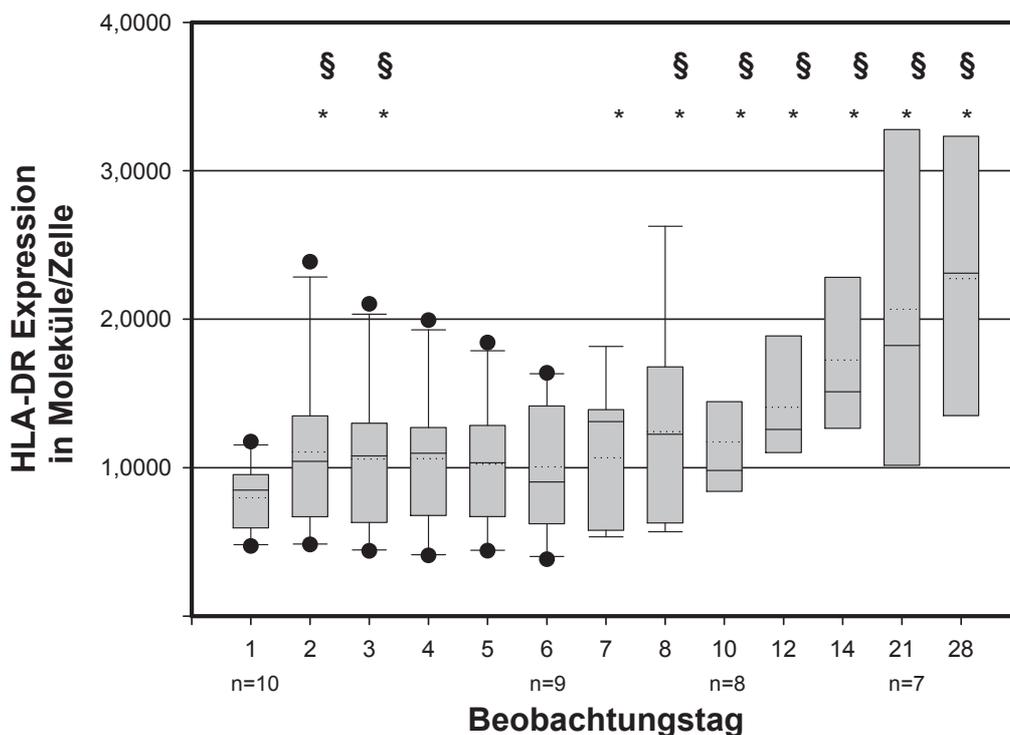


Abbildung 26 HLA-DR während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Die Abbildung 27 zeigt, dass die IL-8-Konzentration deutlich abfällt. Der Friedman-Test zeigte eine Signifikanz. Dennoch ergab der Wilcoxon-Test keinen signifikanten Abfall.

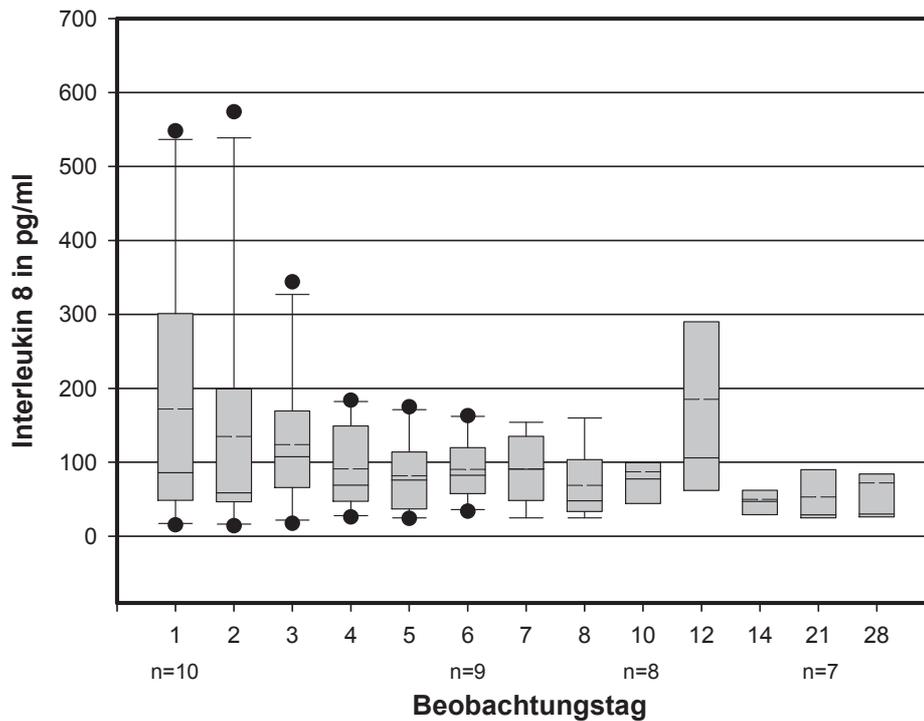


Abbildung 27: Interleukin-8-Konzentration während des Beobachtungszeitraumes
 Friedman-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Die Verläufe der Leukozytenzahl, der Interleukine IL-1 β , IL-6 und IL-10, des LBP und des TNF-alpha waren in der statistischen Auswertung nicht signifikant.

4.5.4 Leber- und Nierenfunktion

Im Median liegen die Leberenzyme ASAT und ALAT während der gesamten Beobachtungszeit im Normbereich (ASAT m< 35, w<31 U/l; ALAT m<45, w<34 U/l) oder nur kurz darüber. Die große Spannweite in den ersten Beobachtungstagen resultiert aus einer starken Erhöhung der Leberenzyme bei Patient 01. Der Friedmann-Test zeigt für beide eine Signifikanz an. Der Verlauf beider Enzyme über den Beobachtungszeitraum ist ähnlich. Im Median schwanken die Enzyme in den ersten Tagen im oberen Normbereich, zum Tag 28 sind beide Enzyme abgefallen.

Bilirubin lässt zwar auch einen Abfall der Konzentration erkennen, dennoch ließ sich im Friedmann- und Wilcoxon-Test keine Signifikanz nachweisen. Auch hier zeigt sich eine große Spannweite, die durch sehr hohe Bilirubinkonzentrationen beim Patient 04 hervorgerufen wurden.

Die Kreatininkonzentration liegt am Tag 1 mit einem Median von 102,6 (296) $\mu\text{mol/l}$ am oberen Rand des Normbereiches (M 53,1-106,2 $\mu\text{mol/l}$; W 44,3-88,2 $\mu\text{mol/l}$) und nimmt zum sechsten Tag hin kontinuierlich ab. Insgesamt schwankt der Median innerhalb des Normbereiches. Nur am achten Beobachtungstag wird der Normalwert mit einem Median von 116 (332) $\mu\text{mol/l}$ überschritten.

Der Median für die Harnstoffkonzentration liegt am Tag 1 bei 11, (27) mmol/l und damit etwas über dem Normbereich (1,66-8,3 mmol/l). In den ersten acht Beobachtungstagen kam es zu einem leichten Anstieg seiner Konzentration. Zum Ende der Beobachtungszeit nahm die Harnstoffkonzentration ab und lag am 28 Tag im Normbereich. Eine generelle Verschlechterung der Kreatinin- und Harnstoffwerte an den Folgetagen nach der Behandlung zeigte sich nicht.

Die Auswertung mit dem Friedmannstest zeigt für die Kreatininkonzentration eine Signifikanz an, bei der Harnstoffkonzentration jedoch nicht. Da die Auswertung mit dem Wilcoxon-Test weder für Kreatinin noch für Harnstoff signifikante Ergebnisse ergab, wurde auf die graphische Darstellung verzichtet.

4.5.5 Scores

Im Folgenden werden

- der APACHE-II-Score
- der SAPS II
- der MODS
- und der SOFA-Score

ausgewertet.

Die Abbildung 28 zeigt den APACHE-II-Score bei ITS-Aufnahme und über den Beobachtungszeitraum von 28 Tagen. Am ITS-Aufnahmetag ergab der Score im Median 29,5 (21) Punkte, was einer theoretischen „in-hospital-mortality“ von ca. 70% entspricht. Bereits zum Tag 1 ist die Punktezahl auf einen Median von 24 (22) gefallen, am Tag 28 ergab die Berechnung des Scores noch einen Median von 18 (23) Punkten.

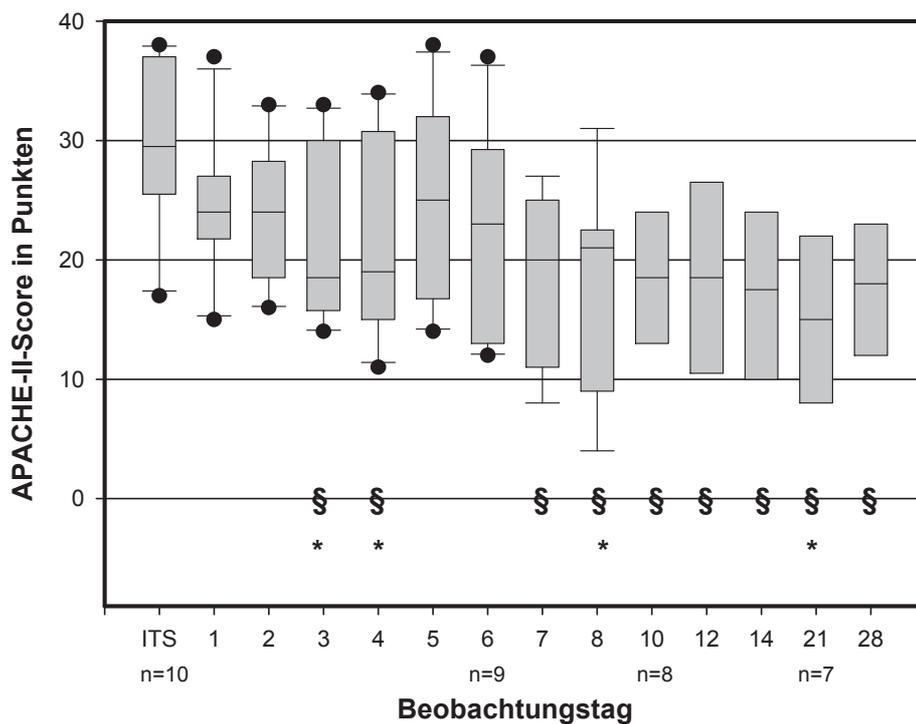


Abbildung 28: APACHE-II-Score während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Einen ähnlichen Verlauf zeigt die graphische Darstellung des SAPS II (Abbildung 29). Der Median liegt bei ITS-Aufnahme bei 61,5 (57) Punkten. Am 28. Beobachtungstag liegt der Median nur noch bei 27 (51) Punkten.

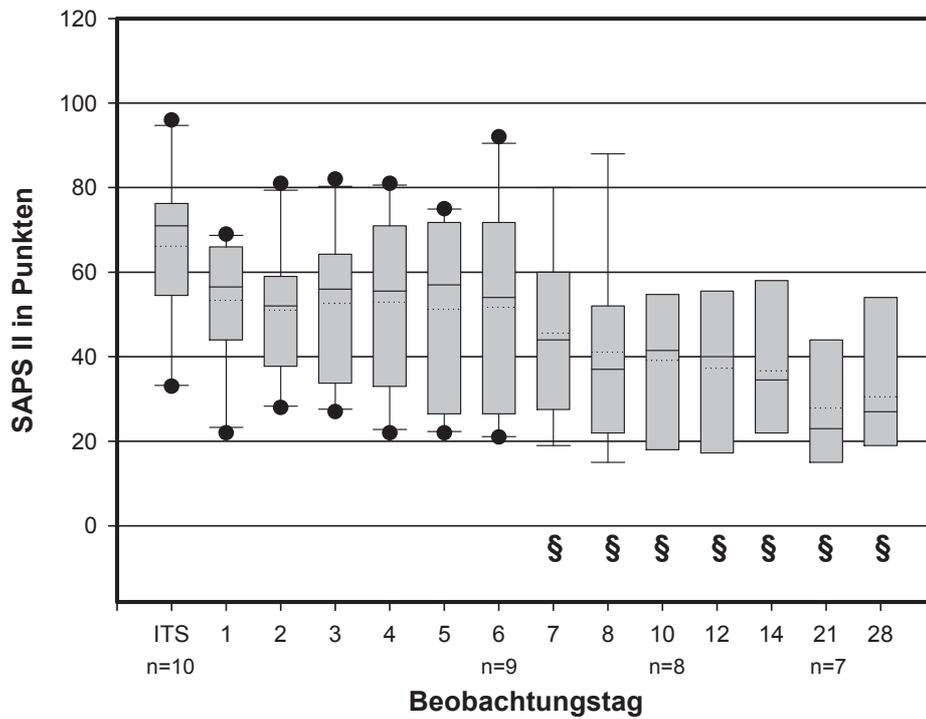


Abbildung 29: SAPS II während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Die Abbildung 30 gibt den MODS in Punkten wieder. Der Median bei ITS-Aufnahme ist 10. Im Verlauf über den Beobachtungszeitraum nimmt die Punktezahl des MODS ab und erreicht am 28. Tag einen Median von 3 (5) Punkten.

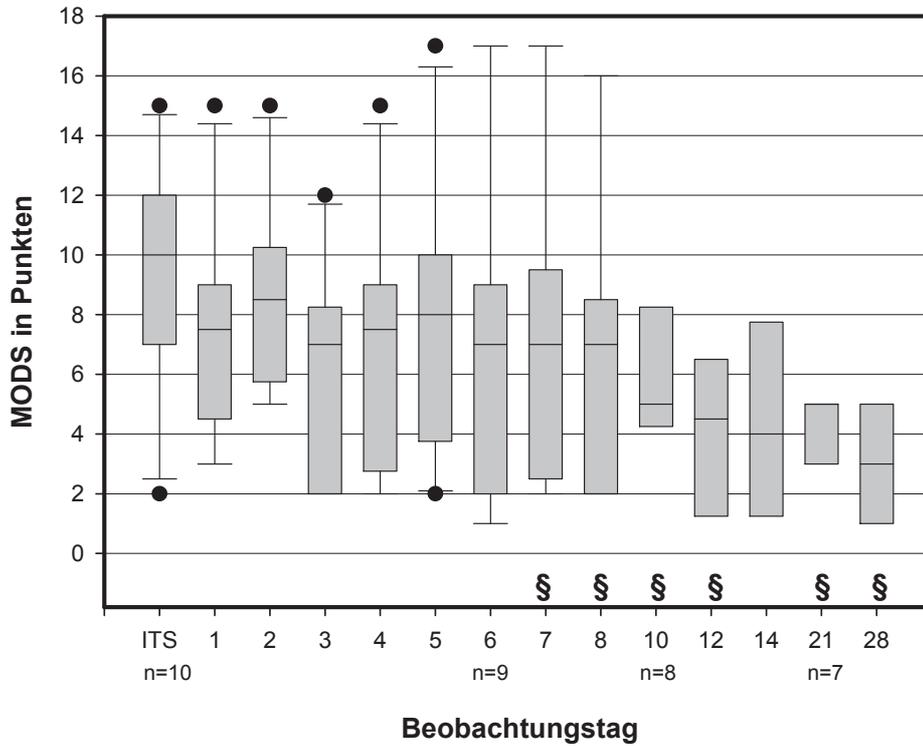


Abbildung 30: MODS während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

Bei Aufnahme auf die ITS liegt der Median des SOFA-Scores bei 12 (9) Punkten. Die Abbildung 31 zeigt, dass die Punktezahl zum 28. Tag auf einen Median von 4 (9) fällt.

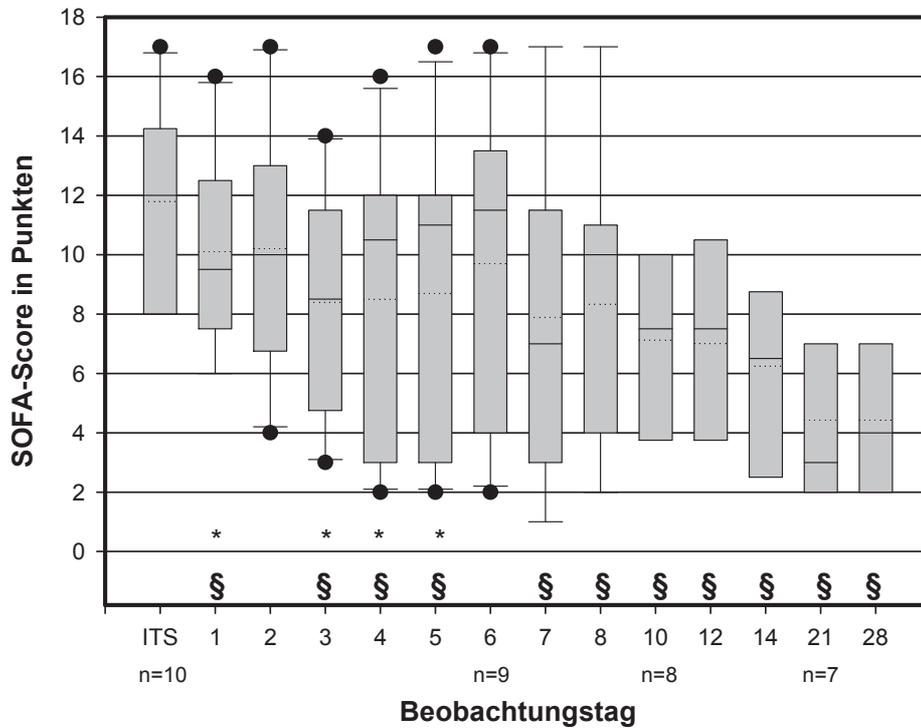


Abbildung 31: SOFA während des Beobachtungszeitraumes
 Friedmann-Test: signifikant
 §=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1
 *=Signifikanz im Wilcoxon-Test bei Vergleich der Parameter am entsprechenden Beobachtungstag in Bezug auf die Parameter an Tag 1 in der LOCF-Analyse

5. Diskussion

Trotz effektiver Maßnahmen zur Unterstützung bei Organversagen liegt die Letalität bei allen Sepsiskranken zwischen 29% und 35%, im septischen Schock bei über 60% [81].

Die wichtigsten Maßnahmen für die Verbesserung der Prognose des septischen Patienten sind eine frühe und aggressive Antibiotikatherapie und die chirurgische Sanierung des Sepsisfokus [20, 21]. Begleitend zur Standardtherapie der Sepsis schien die early goal-directed therapy, kurz hämodynamische Unterstützung, in Kombination mit der intensivierten Insulin-Therapie große Vorteile für den Krankheitsverlauf des septischen Patienten zu bieten [82]. Die in der Rivers-Studie genannten Interventionen zur early goal-directed therapy werden aber in neueren Studien als Einzelmaßnahmen sehr kritisch bewertet. Eine Transfusionstherapie sollte nur sehr restriktiv eingesetzt werden. Ob sich ein erweitertes hämodynamisches Monitoring grundsätzlich als notwendig erweist, ist derzeit nicht belegt. Eine Metaanalyse von insgesamt 11 Studien zeigte zumindest für ein Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter keinen Vorteil. Eine Erhöhung des Sauerstoffangebotes sollte individuell entschieden werden. In einer 2008 publizierten Metaanalyse zeigte sich kein Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit von Patienten, welche mit oder ohne intensivierete Insulintherapie behandelt wurden. Jedoch war das Risiko schwerer Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie signifikant erhöht [25, 30, 83].

In den vergangenen Jahren führte das bessere Verständnis über die Abläufe der Entzündungsreaktion und die komplizierten Interaktionen der Mediatoren zu verschiedenen Therapieansätzen, deren Ziel die Modulation der Immunantwort war. Dabei richtete sich das Hauptaugenmerk meist auf die Entfernung eines einzelnen Auslösers bzw. Mediators in der Entzündungsreaktion. Die meisten Konzepte, wie zum Beispiel der Einsatz von Anti-LPS- oder TNF-alpha-Antikörpern, konnten die Erfolg versprechenden Ergebnisse in großen Studien nicht bestätigen.

Auch der Einsatz von Immunglobulinen zur Neutralisierung von Endotoxin oder zur Vorbeugung einer unspezifischen Komplementaktivierung hat sich nicht als erfolgreiche Therapieergänzung bewährt [84, 85].

Extrakorporale-Therapie-Studien zeigten, dass sich durch selektive Adsorptions- und Apherese-Techniken lösliche pro- und antiinflammatorische Mediatoren reduzieren

lassen [61, 86-89]. Dennoch waren diese Methoden nicht effektiv genug, um einen signifikanten Vorteil für das Überleben zu zeigen [90].

In zwei großen Studien zum Plasmaaustausch von Busund und Stegmayr wurde gezeigt, dass eine nicht selektive Eliminierung von Sepsismediatoren zu einem besseren Überleben führt und mit einer Verbesserung der Organfunktionen einhergeht [57, 61, 65, 66, 91]. Die Ergebnisse der extrakorporalen Therapien sind viel versprechend, dennoch besteht ein großes Defizit an ausreichend großen randomisierten Studien, um die Rolle der extrakorporalen Verfahren im Sepsismanagement zu klären [89, 92].

Ein anderer Therapieansatz ist, die Dysfunktion der eigenen zellulären Immunabwehr des Sepsiskranken durch die Transfusion von gesunden Spenderleukozyten zu überbrücken. Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmatransfusionen gehören zur alltäglichen Behandlung, besonders bei intensivpflichtigen Patienten. Dennoch sind Transfusionen mit einem erhöhten Risiko verbunden, an nosokomialen Infektionen zu erkranken [93, 94]. Transfundierte Patienten bleiben zudem länger auf der Intensivstation und im Krankenhaus und haben eine höhere Mortalität als solche, die keine Transfusionen erhalten haben [95]. Durch die Verwendung von leukozytenreduzierten Konzentraten traten deutlich weniger Infektionen auf und die Mortalität konnte gesenkt werden. Auch das Risiko einer HLA- Alloimmunisierung und das Auftreten von nichthämolytischen Transfusionsreaktionen kann damit reduziert werden [96-98]. Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ist eine gefürchtete Reaktion, die besonders im Zusammenhang mit Thrombozyten- und Frischplasmatransfusionen auftritt. Ursächlich sind leukozytäre Antikörper im Transfusionskonzentrat, die sich gegen Antigene der Granulozyten richten. Die Granulozyten werden aktiviert und schädigen das Endothel in den Lungen. Innerhalb von sechs Stunden entwickelt sich daraufhin ein Lungenödem [99].

Die Effektivität von Granulozytentransfusionen bezüglich einer Überlebensverlängerung ist bis heute immer noch fraglich [100]. Bei neutropenischen Patienten konnte die Mortalität durch Granulozytentransfusionen gesenkt werden [44].

Es entstand die Idee, die phagozytotischen und immunmodulatorischen Funktionen der Leukozyten innerhalb eines extrakorporalen Kreislaufes systemisch nutzbar zu machen, ohne lokale Gewebsschäden durch Leukozyten zu verursachen.

Der Einsatz lebender Zellen in Bioreaktoren wurde schon zur Behandlung anderer Krankheiten umgesetzt. Für die Therapie des akuten Leber- bzw. Nierenversagens wurden bioartifizielle Organunterstützungssysteme entwickelt, deren Grundlage Hepatozyten bzw. Tubuluzellen der Niere waren [69, 77, 101].

Demetriou et al. untersuchten eine bioartifizielle Leber (BAL) in einer randomisierten Multicenterstudie der Phase-I an Patienten mit akutem Leberversagen. Die mit BAL behandelte Gruppe hatte einen deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe [69].

Die Arbeitsgruppe um Humes entwickelte einen Nierentubuluszellreaktor, der zur Behandlung der Sepsis mit Multiorganversagen eingesetzt werden soll. Bei diesem als RAD (Renal Tubule Assist Device) bezeichneten Bioreaktor wachsen Nierentubuluszellen als Monolayer in einem normalen Hämofilter. In einem Schweinmodell mit Gram-negativer Sepsis hatte die mit dem RAD behandelte Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe einen Überlebensvorteil. 2008 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Tumlin die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, in der das RAD an Patienten mit akutem Nierenversagen eingesetzt wurde. Die Kontrollgruppe dieser Studie wurde mit CVVH allein therapiert, die Untersuchungsgruppe erhielt zusätzlich eine Behandlung mit RAD. Als Ergebnis zeigte sich ein signifikant verbessertes Überleben im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Zusätzlich kam es in der mit RAD behandelten Gruppe zu einer schnelleren Erholung der Nierenfunktion [102].

Das Extracorporeal Immune Support System – kurz EISS – ist ein bioartifizielles Organunterstützungssystem zur Behandlung der Sepsis. Das Kernstück bildet ein rezirkulierender Kreislauf mit gesunden Spendergranulozyten.

Die extrakorporale Behandlung mit Granulozyten wurde zuvor in einem Schweinmodell mit Staphylokokkus aureus induzierter Sepsis getestet [103]. Hier zeigte die Behandlung eine signifikante Verbesserung des Überlebens nach einer Woche gegenüber der unbehandelten Gruppe und der Kontrollgruppe. Während die mittlere Überlebenszeit der Therapiekontrollgruppe und der septischen Vergleichsgruppe bei ca. 3 Tagen lag, überlebten sechs von sieben der mit EISS behandelten Tiere den Beobachtungszeitraum von sieben Tagen. Der positive Effekt der Zelltherapie zeigte sich auch bei einer Reihe anderer Parameter. Bakterien- und Endotoxinverlauf ergaben in der mit Zellen behandelten Gruppe deutlich bessere Werte als in der unbehandelten bzw. ohne Zellen behandelten Gruppe. Paraklinische

Werte, wie die Thrombozytenzahl, die Laktatkonzentration und die Retentionsparameter zeigten den Behandlungsvorteil. Dieser Effekt beruhte auf der Interaktion des Schweineplasmas mit den Spendergranulozyten im Bioreaktor [103].

Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Sicherheit des EISS-Verfahrens am Sepsispatienten zu überprüfen.

Dazu wurden 10 Patienten mit einem septischen Schock jeweils zwei Mal mit dem EISS-Verfahren behandelt und über einen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet.

Die Patientencharakterisierung erfolgte über die Grunddaten (Alter, Geschlecht und Gewicht), den wahrscheinlichen Sepsisfokus, den relevanten Vorerkrankungen sowie durch die Erfassung der mikrobiologischen Untersuchungen der gewonnenen Materialien.

Multizentrische Studien der vergangenen Jahre belegen, dass in Blutkulturen von Sepsispatienten mehr Gram-positive als Gram-negative Bakterien isoliert werden. Bei Patienten mit mikrobiologisch nachgewiesener Infektion ohne positive Blutkultur überwogen Gram-negative Keime gegenüber Gram-positiven Keimen.

Nach Erhebungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in Deutschland und Österreich ist das Verhältnis zwischen Gram-positiven und Gram-negativen Erregern als Ursache einer Sepsis leicht auf der Seite der Gram-positiven Keime. Das Keimspektrum, das in der vorliegenden Studie als möglicher Auslöser für eine Sepsis dokumentiert wurde, liegt deutlich im Gram-positiven Bereich. Bei insgesamt vier Patienten gelang ein Keimnachweis aus der Blutkultur. Die kultivierten Erreger waren ausschließlich Gram-positive Keime. Bei den mikrobiologischen Untersuchungen der anderen Kulturmedien (Trachealsekret, Urin, Abstriche etc.) wurden deutlich mehr Gram-positive Erreger nachgewiesen. Am häufigsten wuchsen die Gram-positiven Enterokokken und Koagulase negative Staphylokokken. Das Keimspektrum der Gram-negativen Bakterien war dagegen breiter als bei den Gram-positiven, Enterobakterien und *E. coli* waren die häufigsten nachgewiesenen Gram-negativen Keime.

Mit Ausnahme von Patient sieben wurden bei den übrigen Patienten *Candida*-Spezies nachgewiesen. Damit ist in Anbetracht der kleinen Patientenzahl der Anteil an Pilzinfektionen relativ hoch.

Um die Übertragung von Virusinfektionen zu überprüfen, erfolgten bei Studieneinschluss und nach 28 Tagen Serumuntersuchungen auf HIV, HBV und HCV. Bei den überlebenden Patienten konnte eine Infektion ausgeschlossen werden. Bei

den vorher verstorbenen Patienten konnte wegen fehlenden Materials keine Enduntersuchung durchgeführt werden.

Die Aussage über die Sicherheit der EISS-Therapie ergibt sich aus der Auswertung dreier Bereiche:

- der technischen Durchführung
- der Veränderung der erfassten klinischen und paraklinischen Parameter im Vorher-Nachher-Vergleich und im 28-Tage-Verlauf
- und den unerwünschten Ereignissen

Bei zwei von 20 Behandlungen traten technische Probleme auf, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung führten. Die Durchführung der EISS-Behandlung ähnelt einer konventionellen Plasmaseparation. Der Grad der Heparinisierung wird je nach Patientenzustand entschieden. Direkt zum Behandlungsbeginn erhielt der Patient 5000 IE Heparin im Bolus, dem Zellkreislauf wurden nochmals 1000 IE Heparin zugesetzt. Damit ist der Grad der Heparinisierung deutlich höher als bei einer konventionellen Dialyse, bei der meist nur 2000 IE Heparin zugesetzt werden. Während der Behandlung wird die kontinuierliche Heparinisierung mit Hilfe der ACT angepasst. Die ACT wurde stündlich bestimmt, je nach Wert auch öfter, und sollte zwischen 125 und 150 Sekunden liegen, was einer Heparinisierung bei Dialyse entspricht. Bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine erfolgt eine deutlich stärkere Heparinisierung mit ACT-Werten von 300-600 Sekunden.

Bei der ersten Behandlung (P01, Behandlung 1) kam es trotz der oben beschriebenen Heparinisierung zu einer Koagulation im Zellfilter I, daraufhin musste die Behandlung nach 1:16 h abgebrochen werden. Um einen weiteren Abbruch aufgrund einer Koagulation im Kreislauf zu verhindern, wurde bei den weiteren Behandlungen die Antikoagulation mit Heparin während der Behandlung an eine höhere ACT von 175-200 s im Zellkreislauf angepasst. Bei den folgenden 19 Behandlungen kam es nicht mehr zu Koagulationen im Kreislauf. Eine mögliche Ursache für die Notwendigkeit einer verstärkten Heparinisierung könnte auf die verbliebenen Thrombozyten im Bioreaktor zurückzuführen sein, da in den verwendeten Granulozytenkonzentraten neben den Granulozyten auch alle anderen Blutbestandteile enthalten sind. Aufgrund der inflammatorischen Reaktion in der Sepsis mit Aktivierung der Komplement- und Gerinnungskaskade, ist das Risiko für die Entstehung einer DIC oder einer Koagulation

im Kreislauf erhöht. Die Flussparameter lagen meist bei 150 ml/min im Blutkreislauf und 33 ml/min Plasmafluss im Plasmakreislauf. Der zweite Abbruch erfolgte wegen eines Druckanstieges im Zellfilter I während der zweiten Behandlung des sechsten Patienten (P06, Behandlung 2). Deshalb wurde die Behandlung nach 5h abgebrochen. Nach 3:30h war die ACT im Zellkreislauf 163 Sekunden, im Blutkreislauf 191 Sekunden. Möglicherweise hätte die Erhöhung der Heparindosis, um auch im Zellkreislauf die Ziel-ACT von 175-200 Sekunden zu erreichen, den Druckanstieg verhindert.

Weitere technische Probleme traten nicht auf.

Weder während der Behandlung noch im 28-Tage-Verlauf traten Symptome im Sinne von Transfusionsreaktionen auf.

Um die Sicherheit des Systems zu erhöhen und zu gewährleisten, dass bei der Rückinfusion des Patientenplasmas keine Spenderzellen übertragen werden, wurde zusätzlich nach dem Zellfilter I ein zweiter Zellfilter (Zellfilter II) installiert. Da die Spenderzellen nicht in den Blutkreislauf des Patienten gelangen, könnte theoretisch beim EISS-Verfahren zukünftig auf eine Bestrahlung des Granulozytenkonzentrates verzichtet werden, da die Bestrahlung lediglich die Zellteilung der in geringer Zahl vorhandenen Lymphozyten verhindern soll, um einer Graft versus Host Reaktion vorzubeugen.

Während der EISS-Behandlung kam es zu keinen negativen Einflüssen in Bezug auf das kardiovaskuläre System. Tatsächlich verringerte sich der Noradrenalinbedarf signifikant. Der MAP fiel trotzdem nicht ab. Zusammenfassend stabilisierte sich unter der EISS-Therapie der Kreislauf. Eine durch das Verfahren bedingte Hypotension, wie sie zum Beispiel bei sechs Patienten in der von Humes et al. durchgeführten Studie zum RAD-System auftrat, zeigte sich nicht.

Dass es unter einer extrakorporalen Behandlung zu einer Verbesserung der Hämodynamik kommt, konnten schon mehrere Studien über den Einsatz der CVVH oder der Hämofiltration zeigen [92, 104, 105]. Ob die Stabilisierung des Kreislaufes beim EISS-Verfahren zu einem Teil durch immunmodulatorische Interaktionen bedingt ist, kann in dieser Studie nur vermutet werden. Da es aber keine Flüssigkeitsabtrennung gibt wie bei der CVVH, muss es einen eigenen Mechanismus geben, der Zell-assoziiert ist und ggf. durch CVVH zu ergänzen wäre.

Die Homöostaseparameter zeigen im Vorher-Nachher-Vergleich mit dem Wilcoxon-Test signifikante Veränderungen, die zu einem großen Teil auf die hohe Heparinisierung während der Behandlung zurückzuführen sind. So ist die pTT nach der Behandlung im Median fast auf das Doppelte angestiegen. Am darauffolgenden Tag hatte sich die pTT wieder normalisiert. Fibrinogen und Antithrombin-III fallen im Median im Vorher-Nachher-Vergleich ab und es kommt zu einem Anstieg der D-Dimere, auch hier normalisierten sich diese Parameter bei fast allen Patienten zum Tag nach der Behandlung wieder. Betrachtet man die Verläufe der Gerinnungs- und Hämolyseparameter für jeden Patienten einzeln, zeigen sich relevante Veränderungen von einzelnen Parametern nur isoliert. Die Fibrinogenkonzentration ist bei fast allen Behandlungen zum Ende hin abgefallen. Größere Konzentrationsschwankungen wurden weder von einer Erhöhung der D-Dimere noch einem relevanten Abfall der Thrombozyten begleitet. Ein Thrombozytenabfall auf fast 50 Prozent des Ausgangswertes trat nur bei einer Behandlung (Patient 05, Behandlung 2) auf. Bei diesem Patienten sank die Thrombozytenzahl auch an den folgenden zwei Tagen weiter, daraufhin wurde am fünften Beobachtungstag ein Thrombozytenkonzentrat transfundiert. Schon nach der ersten Behandlung mussten bei diesem Patienten Thrombozyten substituiert werden, der Grund dafür war allerdings ein Thrombozytenabfall, der sich schon vor der ersten Behandlung manifestierte. Im Verlauf stabilisierte sich die Thrombozytenzahl wieder, ohne weitere Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Eine sich in diesem Zusammenhang entwickelnde D-Dimer-Erhöhung im Sinne einer intravasalen Gerinnung zeigte sich nicht. Die Entwicklung einer Thrombozytopenie in Patienten, die mit einem extrakorporalen Kreislauf behandelt wurden, ist nicht ungewöhnlich. Dass der Thrombozytenabfall des fünften Patienten durch die EISS-Behandlung bedingt war, kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Entwicklung der Thrombozytopenie aufgrund der Sepsis ist aber wahrscheinlich, da sich diese schon vor der ersten Behandlung manifestierte. Eine Studie, die die Thrombozytopenie an Sepsispatienten untersuchte, zeigte, dass sich die Thrombozytopenie bei Sepsispatienten auch ohne eine DIC manifestiert. Dabei trat eine absolute Thrombozytopenie in 77% der Fälle auf. Erneute Sepsisschübe wurden von thrombozytopenischen Verläufen begleitet.

Akute Blutungsereignisse traten während und auch nach den Behandlungen nicht auf. Zwar kam es zu einem leichten, aber signifikanten Abfall des Haptoglobins, weitere Hinweise wie ein LDH-Anstieg oder ein akuter Hb-Abfall ließen sich nicht nachweisen.

Dennoch mussten drei Patienten am Behandlungstag und sieben Patienten am Tag nach der Behandlung transfundiert werden. Ein direkter Zusammenhang mit der EISS-Behandlung ließ sich nicht herstellen, da im Vorher-Nachher-Vergleich bei diesen Patienten kein akuter Hb-Abfall auftrat.

In mehreren Studien wurde belegt, dass durch extrakorporale Verfahren die Konzentration sowohl von pro- als auch antiinflammatorischen Mediatoren gesenkt werden konnte. Auch durch die Behandlung mit dem RAD-System wurden die Zytokinkonzentrationen beeinflusst. In der Erprobung des EISS-Verfahrens im Tiermodell zeigten sich positive Effekte auf die Bakteriämie und die Zytokinkonzentration [74, 75]

In dieser Studie ergaben die Konzentrationsverläufe der im Kliniklabor gemessenen Interleukine im Vergleich vor und nach der Behandlung keine Tendenz zur Abnahme/Elimination oder Zunahme der Konzentration. Während sich bei Interleukin-1 kaum Konzentrationen messen ließen, erscheint die Konzentrationsab- oder Zunahme bei den Interleukinen -6, -8 und 10 eher unbeeinflusst. Ebenso verhält sich die Entwicklung der TNF-alpha und LBP-Konzentration. Eine eindeutige Reduktion der Zytokine wurde durch die Interaktion mit dem Granulozytenkonzentrat nicht erreicht. Hierfür ist sicherlich auch die große Schwankungsbreite der bei den verschiedenen Patienten gemessenen Werte verantwortlich, so dass die Anzahl der Patienten nicht für Signifikanzen ausreichte. Zukünftige Studien mit einer höheren Patientenzahl und mehr Zellen im extrakorporalen Kreislauf werden hier weiteren Aufschluss liefern.

Als weitere Zeichen für eine Entzündung ließen sich beim CRP, PCT und der Leukozytenzahl im Vorher-Nachher-Vergleich signifikante Veränderungen nachweisen. Das CRP war am Ende der Behandlung signifikant abgefallen. Obwohl die Halbwertszeit des PCT 24 Stunden beträgt, fiel auch dessen Konzentration signifikant ab. Zum Tag nach der Behandlung stiegen die Konzentrationen beider Parameter wieder an. Im 28-Tage-Verlauf wurde fast täglich eine Verbesserung der Entzündung deutlich. Dieser Effekt beruhte nicht auf dem Wegfall hoher Laborwerte bei den Verstorbenen, da auch die LOCF-Analyse signifikante Verbesserungen der Parameter ergab.

Die Leukozytenzahl wies nach der Behandlung einen signifikanten Anstieg auf. Im Differentialblutbild war lediglich eine prozentuale Zunahme der Monozyten deutlich.

Eine Zunahme des Prozentsatzes an Segmentkernigen und Stabkernigen ergab sich nicht. Die Zunahme der Leukozytenzahl im Patientenblut nach der Behandlung könnte die Folge einer Leukozytenrekrutierung aus anderen Organen sein. Schreibt man den Spenderleukozyten neben der Phagozytosefähigkeit eine immunmodulatorische Funktion während der Behandlung zu, so wäre durch Freisetzung von chemotaktischen Mediatoren durch die Spendergranulozyten eine Anreicherung von Leukozyten im Patientenblut möglich. Dabei ist fraglich, ob es sich um eine Rekrutierung von geschädigten Leukozyten handelt oder ob diese Leukozyten in der Lage sind, die Infektion suffizient zu bekämpfen. In zusammenhängender Betrachtung mit der Entwicklung der Entzündungsparameter wird der Leukozytenanstieg als positiv bewertet.

Die Konzentrationsabfälle der Komplementfaktoren C3/C4 sind signifikant. Beide Komplementkomponenten wirken durch ihre aktivierten Metaboliten (C3a/C4a) als Peptidmediatoren für lokale Entzündungsreaktionen, membranbindende Proteine und Opsonine. Die Abnahme der inaktiven Komplementfaktoren könnte durch eine vermehrte Spaltung in ihre aktive Form begründet sein.

Die HLA-DR-Expression stieg signifikant von Tag 1 (vor erster Behandlung) zu Tag 2 und nahm auch im 28-Tages-Verlauf deutlich zu, was für das Überleben als prognostisch günstig zu werten ist. Studien zeigen, dass die Expression in Sepsispatienten verringert ist und daraus eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber nosokomialen Infektionen resultiert. Es gibt eine Korrelation zwischen HLA-Verbesserung und Überleben [45]. Vergleicht man die Verläufe der Überlebenden und der verstorbenen Patienten so lässt sich kein genereller Unterschied feststellen. Sowohl bei den Verstorbenen als auch bei den Überlebenden sind im einzelnen Expressionszu- und -abnahmen zu erkennen. Der Verlauf der CRP- und PCT-Konzentration und die vermehrte Expression von HLA-DR sind Zeichen für die Rückläufigkeit der Infektion bzw. Entzündung sowie der Erholung der Immunkompetenz.

Während der Therapie mit dem EISS-System und auch im 28-Tage Verlauf kam es zu keiner Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion. Während des Beobachtungszeitraumes erhielten die Patienten 04, 07, 08, 09 und 10 eine CVVH. Außer bei der Patientin 09 war diese Therapie auch schon vor EISS-Behandlung notwendig. Die Patientin 09 hat allerdings angeborene Zystennieren, so dass bereits

vor der aktuellen Sepsisperiode die Aufnahme in ein chronisches Dialyseprogramm erwogen worden war.

Von 10 Patienten überlebten sieben Patienten den 28-Tages-Beobachtungszeitraum. Die Patientin 03 musste wegen einer Sigmoidperforation am 11. Beobachtungstag operiert werden und verstarb kurz nach der Operation an deren Folgen.

Die Prognose des Patienten 04 mit pneumogener Sepsis war wegen eines Leberversagens schon vor Studieneinschluss sehr schlecht. Das Leberversagen hatte sich nach einer elektiven Operation einer Narbenhernie bei vorbestehender Leberzirrhose manifestiert. Da keine Verbesserung des Allgemeinzustandes bei dem Patienten 04 zu erwarten war, wurden die Intensivleistungen eingeschränkt. Der Patient verstarb am 9. Beobachtungstag an Herz-Kreislauf-Versagen.

Der Sepsisfokus der Patientin 10 war eine MRSA-Infektion einer Thoraxwunde. In der Vorgeschichte wurde die Patientin wegen eines Mammakarzinoms zunächst operativ behandelt und erhielt eine Radiatio mit plastischer Versorgung der rechten Thoraxwand. Es entwickelte sich eine Osteoradionekrose, die eine Resektion des Sternums mit Lappenplastik erforderlich machte. Nach mehrfacher Revision der Thoraxwunde aufgrund von Nekrosen der Lappenplastik bildete sich bei der Patientin ein septisches Krankheitsbild aus. Die Patientin war hochgradig katecholaminpflichtig, zusätzlich stellte sich ein akutes Nierenversagen ein. In dieser Situation erfolgte der Einschluss in die EISS-I-Studie im Sinne einer Ultima Ratio Behandlung. Die Patientin entwickelte am 6. Beobachtungstag erneut Herzrhythmusstörungen und erlitt ein Kreislaufversagen mit anschließender Asystolie. Durch eine Reanimation ließ sich der Kreislauf nur kurzfristig aufrechterhalten, so dass die Patienten kurz darauf im Rahmen eines erneuten Herzkreislaufversagens verstarb.

Patientin 07 verstarb auf der Intensivstation nach Ablauf der Beobachtungszeit an den Folgen der Sepsis. 6 Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden, alle entweder in ein peripheres Krankenhaus oder in eine Rehabilitationseinrichtung.

Der APACHE-II Score zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme lag im Median bei 29,5 Punkten, das ergibt eine prozentuale Sterbewahrscheinlichkeit im Krankenhaus von 69%. Insgesamt verstarben 3 Patienten (30%) während der Beobachtungszeit. Die Scores zur Beurteilung der Organdysfunktion (MODS, SAPS) zeigen während des Beobachtungszeitraumes eine signifikante Verbesserung der Organfunktion. In der LOCF-Analyse der Scores mit dem Wilcoxon-Test ergeben sich allerdings kaum Signifikanzen. Ob die Verbesserung der Organfunktion mit der EISS-Behandlung

zusammenhängt, lässt sich daher in dieser Studie nicht sicher nachweisen. Hierfür müssen zukünftige kontrollierte Studien durchgeführt werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl und des Fehlens einer Kontrollgruppe liefert diese Phase-I/II-Studie keine definitiven Aussagen zur Effektivität der Behandlung, dennoch ergeben sich daraus wertvolle Anhaltspunkte, die für die Erarbeitung einer folgenden Studie hilfreich sein werden.

Für eine bessere statistische Auswertung der Ergebnisse sollte in kommenden Studien ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden. Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxon- und auch dem Friedmann-Test ist zwar bei einem Datensatz von zehn Patienten möglich, dennoch muss überlegt werden, dass der Datensatz durch verschiedene Ursachen Lücken aufweisen kann. Dies kann zum Beispiel durch vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie oder Versterben eines Patienten bedingt sein. Beide Tests lassen nur eine Aussage bei vollständigem Datensatz zu. In die Berechnungen mittels Friedmann-Tests und auch teilweise des Wilcoxon-Tests wurden in dieser Studie die Werte der Verstorbenen nicht einbezogen. Um dies zu umgehen erfolgte die nochmalige statistische Auswertung mit dem Wilcoxon-Test im Sinne einer Last Observation Carried Forward (LOCF) Analyse.

Die geringe Zahl an behandelten Patienten lässt nur eingeschränkte Aussagen in der statistischen Auswertung zu. Die statistische und graphische Auswertung im Vorher-Nachher-Vergleich erfolgte über insgesamt 20 Behandlungen. Da es sich bei zehn dieser Behandlungen um Folgetherapien handelt, sollte die nächste Studie ausreichend Patienten einschließen, um die erste und zweite Behandlung einzeln zu betrachten.

Weitere Störungen bei der Auswertung der Daten ergeben sich durch unterschiedliche Blutabnahmezeitpunkte. Während der ersten Behandlungen wurden nicht alle Parameter standardmäßig direkt vor der Behandlung des Patienten bestimmt. Einige Daten vor Behandlung wurden durch die Werte der morgendlichen Blutbestimmungen vervollständigt.

6. Zusammenfassung

Die Sepsis ist immer noch mit einer hohen Mortalität von durchschnittlich 30-60% vergesellschaftet. Neue immunmodulatorische Therapieansätze, die selektiv einzelne Sepsismediatoren entfernen, erwiesen sich als ungeeignet, um die Überlebenschancen für Sepsispatienten zu verbessern.

In der vorliegenden Dissertationsschrift geht es um die Verträglichkeit und Sicherheit eines extrakorporalen Immununterstützungssystems. Dazu erfolgte der erstmalige Einsatz eines Phagozytosebioreaktors (EISS) an zehn septischen Patienten. Alle Patienten erhielten jeweils zwei Behandlungen mit dem EISS-System.

Während der EISS-Behandlung traten keine schädlichen Auswirkungen für den Patienten auf, die auf die Behandlung mit dem EISS-System zurückzuführen sind. Klinische Zeichen einer Hämolyse oder Blutung zeigten sich nicht. Die Therapie wurde gut vertragen. Unter der Behandlung kam es zur signifikanten Stabilisation der hämodynamischen Situation der Patienten und zur signifikanten Reduktion der Vasopressorennotwendigkeit.

Die Ergebnisse über den Beobachtungszeitraum von 28 Tagen ergaben bei sieben Patienten eine Besserung der Entzündungssituation und des Organversagens, teils sogar mit signifikanten Ergebnissen. Die mit dem APACHE-II Score und dem SAPS II Score vorhergesagte Krankenhaussterbewahrscheinlichkeit betrug ca. 70% bei ITS-Aufnahme. Die tatsächlich beobachtete Krankenhausmortalität beträgt 40%. Nach 28 Beobachtungstagen waren 3 der 10 Patienten verstorben, eine Patientin verstarb nach der Beobachtungszeit auf der Intensivstation. Das entspricht einer Reduktion der vorausgesagten Krankenhausmortalität von 30%.

Diese positiven Ergebnisse ermutigen zur Durchführung weiterer klinischer Studien, die die Sicherheit und Effektivität der Behandlung mit Leukozyten in einem extrakorporalen Bioreaktor weiter untersuchen und bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Werdan, K., Schuster, H.P., Müller-Werdan, U., Sepsis und MODS. Vol. 4. 2005: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 1992. 20(6): p. 864-74.
3. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003. 31(4): p. 1250-6.
4. Höffler, D., CRP als Sepsismarker, in http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/bad_honnef_symposium_2003/symposium_2003_d.htm. 2003: Bad Honnef.
5. Trampuz, A., Zimmerli, W., Pathogenese und Therapie der Sepsis. Curriculum Schweiz Med Forum, 2003. 35: p. 811-118.
6. Brunkhorst, F.M., [Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2006. 41(1): p. 43-4.
7. Angus, D.C.M., MPH, FCCM; Linde-Zwirble, Walter T.; Lidicker, Jeffrey MA; Clermont, Gilles MD; Carcillo, Joseph MD; Pinsky, Michael R. MD, Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical Care Medicine, 2001. 29 (7): p. 1303-1310.
8. Moerer, O., Burschardi, H., The cost of sepsis. Anaesthesist, Springer Medizin Verlag, 2006. 55: p. 36-42.
9. Schmid, A., et al., Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. Eur J Health Econ, 2002. 3(2): p. 77-82.
10. Moerer, O., et al., 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): p. 1440-6.
11. Moerer, O., et al., A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care, 2007. 11(3): p. R69.
12. AWMF-Leitlinienregister Nr. 079/001, Entwicklungsstufe: 2k, Leitlinie Diagnose und Therapie der Sepsis Methodenreport. 2005, Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin und Notfallmedizin

13. Martin, G.S., et al., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003. 348(16): p. 1546-54.
14. Rosenthal, E.J.K., Epidemiology of septicemia pathogens. *Dtsch med Wochenschr*, 2002. 127: p. 2435-2440.
15. Rosenthal, E., Keimspektrum bei Bakteriämien - Ergebnisse der PEG-Blutkulturstudien, in http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/bad_honnet_symposium_2003/symposium_2003_d.htm. 2003: Honnet.
16. Groß, U., Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie Vol. 1. 2006 Stuttgart: Thieme.
17. Li, H., et al., The structural basis of T cell activation by superantigens. *Annu Rev Immunol*, 1999. 17: p. 435-66.
18. Riedemann, N.C., Krettek, Chr., Basis for the Design of New Therapeutic Strategies - Current Aspects of the Pathophysiology of Sepsis. *Klinikarzt*, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 2004. 33: p. 162-166.
19. Opal, S.M. and J. Cohen, Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med*, 1999. 27(8): p. 1608-16.
20. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): p. 296-327.
21. Garcia, J.C., et al., Impact of the implementation of a therapeutic guideline on the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the intensive care unit of a university hospital. *J Bras Pneumol*, 2007. 33(2): p. 175-84.
22. Bodmann, Antimikrobielle Therapie der Sepsis, empfehlungen einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie Journal* 2001. 10(2): p. 43-55.
23. Llewelyn, M. and J. Cohen, Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med*, 2001. 27 Suppl 1: p. S10-32.
24. Bochud, P.Y., et al., Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004. 32(11 Suppl): p. S495-512.
25. Brunkhorst, F.M., et al., Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008. 358(2): p. 125-39.
26. Martin, C., et al., Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*, 2000. 28(8): p. 2758-65.
27. Rivers, E., et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001. 345(19): p. 1368-77.

28. Annane, D., et al., Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002. 288(7): p. 862-71.
29. Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M., Immunologie 5. Auflage, Spektrum akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin 2002, Gustav Fischer, Immunologie. Vol. 5. Berlin 2002: Spektrum akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Gustav Fischer.
30. Wiener, R.S., D.C. Wiener, and R.J. Larson, Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*, 2008. 300(8): p. 933-44.
31. Yan, S.B., et al., Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest*, 2001. 120(3): p. 915-22.
32. Vincent, J.L., et al., Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med*, 2003. 31(3): p. 834-40.
33. Rudis, M.I. and D.N. Fish, Pharmacology, clinical efficacy, and safety of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy*, 2002. 22(12 Pt 2): p. 182S-195S.
34. Deans, K.J., et al., Novel therapies for sepsis: a review. *J Trauma*, 2005. 58(4): p. 867-74.
35. Bloos, F. and K. Reinhart, [New treatment approaches in sepsis]. *Zentralbl Chir*, 2002. 127(3): p. 174-9.
36. Rice, T.W., Treatment of severe sepsis: where next? Current and future treatment approaches after the introduction of drotrecogin alfa. *Vasc Health Risk Manag*, 2006. 2(1): p. 3-18.
37. Friedrich, J.O., N.K. Adhikari, and M.O. Meade, Drotrecogin alfa (activated): does current evidence support treatment for any patients with severe sepsis? *Crit Care*, 2006. 10(3): p. 145.
38. LaRosa, S.P. and S.M. Opal, Tissue factor pathway inhibitor and antithrombin trial results. *Crit Care Clin*, 2005. 21(3): p. 433-48.
39. Abraham et al, E.M., Efficacy and Safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in Severe Sepsis. *JAMA*, 2003. 290: p. 238-247.
40. Werdan, K., Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher*, 2001. 5(2): p. 115-22.
41. Opal, S.M. and A.S. Cross, Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes. *Infect Dis Clin North Am*, 1999. 13(2): p. 285-97, vii.
42. Tavares-Murta, B.M., et al., Failure of neutrophil chemotactic function in septic patients. *Crit Care Med*, 2002. 30(5): p. 1056-61.

43. Hoesel, L.M., et al., Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock*, 2005. 24(1): p. 40-7.
44. Hubel, K., et al., Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis*, 2001. 183(2): p. 321-328.
45. Price, T.H., Granulocyte transfusion: current status. *Semin Hematol*, 2007. 44(1): p. 15-23.
46. Flohe, S., et al., Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the immune response of circulating monocytes after severe trauma. *Crit Care Med*, 2003. 31(10): p. 2462-9.
47. Docke, W.D., et al., Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med*, 1997. 3(6): p. 678-81.
48. Napolitano, L.M., Immune stimulation in sepsis: to be or not to be? *Chest*, 2005. 127(6): p. 1882-5.
49. Moraes, T.J., J.H. Zurawska, and G.P. Downey, Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury. *Curr Opin Hematol*, 2006. 13(1): p. 21-7.
50. Scholz, M., et al., Neutrophils and the blood-brain barrier dysfunction after trauma. *Med Res Rev*, 2007. 27(3): p. 401-16.
51. De Nitti, C., et al., Choosing new adsorbents for endogenous ultrapure infusion fluid: performances, safety and flow distribution. *Int J Artif Organs*, 2001. 24(11): p. 765-76.
52. Ash, S.R., et al., Treatment of systemic inflammatory response syndrome by push-pull powdered sorbent pheresis: a Phase 1 clinical trial. *Ther Apher*, 2001. 5(6): p. 497-505.
53. Stegmayr, B.G., Apheresis as therapy for patients with severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Ther Apher*, 2001. 5(2): p. 123-7.
54. Hanasawa, K., et al., A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. 1984. *Ther Apher*, 2000. 4(2): p. 142-5.
55. Kojika, M., et al., Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity. *Ther Apher Dial*, 2006. 10(1): p. 12-8.
56. Tsuchida, K., et al., Blood purification for critical illness: cytokines adsorption therapy. *Ther Apher Dial*, 2006. 10(1): p. 25-31.
57. Schefold, J.C., et al., A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoabsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a. *Shock*, 2007. 28(4): p. 418-25.

58. Yonekawa, C., et al., Combining continuous endotoxin apheresis and continuous hemodiafiltration in the treatment of patients with septic multiple organ dysfunction syndrome. *Ther Apher Dial*, 2006. 10(1): p. 19-24.
59. Pascual, C., et al., A controlled study of leukocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med*, 1997. 23(7): p. 743-8.
60. Naka, T., et al., The effect of continuous veno-venous hemofiltration or direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on neutrophil respiratory oxidative burst in patients with sepsis and septic shock. *Ther Apher Dial*, 2006. 10(1): p. 7-11.
61. Tetta, C., R. Bellomo, and C. Ronco, Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: recent new trends. *Artif Organs*, 2003. 27(3): p. 202-13.
62. Grooteman, M.P. and A.B. Groeneveld, A role for plasma removal during sepsis? *Intensive Care Med*, 2000. 26(5): p. 493-5.
63. Ronco, C., et al., Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *EDTNA ERCA J*, 2002. Suppl 2: p. 7-12.
64. Bouman, C.S., et al., 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): p. 2205-11.
65. Stegmayr, B.G., et al., Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med*, 2003. 31(6): p. 1730-6.
66. Busund, R., et al., Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 2002. 28(10): p. 1434-9.
67. Rozga, J., et al., Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology*, 1993. 17(2): p. 258-65.
68. Demetriou, A.A., et al., Transplantation of microcarrier-attached hepatocytes into 90% partially hepatectomized rats. *Hepatology*, 1988. 8(5): p. 1006-9.
69. Demetriou, A.A., et al., Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*, 2004. 239(5): p. 660-7; discussion 667-70.
70. Kelly, J.H., et al., Assessment of an extracorporeal liver assist device in anhepatic dogs. *Artif Organs*, 1992. 16(4): p. 418-22.
71. Ellis, A.J., et al., Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*, 1996. 24(6): p. 1446-51.

72. Sussman, N.L., et al., The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs*, 1994. 18(5): p. 390-6.
73. Millis, J.M., et al., Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation*, 2002. 74(12): p. 1735-46.
74. Humes, H.D., et al., Cell therapy with a tissue-engineered kidney reduces the multiple-organ consequences of septic shock. *Crit Care Med*, 2003. 31(10): p. 2421-8.
75. Humes, H.D., et al., Renal cell therapy is associated with dynamic and individualized responses in patients with acute renal failure. *Blood Purif*, 2003. 21(1): p. 64-71.
76. Tumlin J, W.R., Williams W, Murray P, Tolwani AJ, Vinnikova AK, Szerlip HM, Ye J, Paganini EP, Dworkin L, Finkel KW, Kraus MA, Humes HD, Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2008. 19: p. 1034-40.
77. Humes, H.D., et al., Initial clinical results of the bioartificial kidney containing human cells in ICU patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 2004. 66(4): p. 1578-88.
78. Sauer, M.A., et al., Safety Evaluation for a Cell-based Immune Support System in an Ex Vivo Rat Model of Gram-negative Sepsis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2009. 13(5): p. 444-450.
79. Mitzner, S.R., et al., Use of human preconditioned phagocytes for extracorporeal immune support: introduction of a concept. *Ther Apher*, 2001. 5(5): p. 423-32.
80. Thomas, L., *Labor und Diagnose*. 1998, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH: Frankfurt/Main.
81. Angus, D.C., et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001. 29(7): p. 1303-10.
82. Otero, R.M., et al., Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*, 2006. 130(5): p. 1579-95.
83. Brunkhorst, F.M. and K. Reinhart, [Supportive and adjunctive sepsis therapy]. *Internist (Berl)*, 2009. 50(7): p. 817-24, 826-7.
84. Kreymann, K.G., et al., Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*, 2007. 35(12): p. 2677-85.
85. Nasraway, S.A., The problems and challenges of immunotherapy in sepsis. *Chest*, 2003. 123(5 Suppl): p. 451S-9S.

86. Ronco, C., et al., Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif*, 2004. 22(1): p. 164-74.
87. Venkataraman, R., S. Subramanian, and J.A. Kellum, Clinical review: extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care*, 2003. 7(2): p. 139-45.
88. Kellum, J.A. and R. Bellomo, Hemofiltration in sepsis: where do we go from here? *Crit Care*, 2000. 4(2): p. 69-71.
89. House, A.A. and C. Ronco, Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury. *Blood Purif*, 2008. 26(1): p. 30-5.
90. Cole, L., et al., A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med*, 2002. 30(1): p. 100-6.
91. Ronco, C., et al., A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med*, 2002. 30(6): p. 1250-5.
92. Bouman, C.S., et al., Hemofiltration in sepsis and systemic inflammatory response syndrome: the role of dosing and timing. *J Crit Care*, 2007. 22(1): p. 1-12.
93. Gunst, M.A. and J.P. Minei, Transfusion of blood products and nosocomial infection in surgical patients. *Curr Opin Crit Care*, 2007. 13(4): p. 428-32.
94. Banbury, M.K., et al., Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*, 2006. 202(1): p. 131-8.
95. Taylor, R.W., et al., Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2006. 34(9): p. 2302-8; quiz 2309.
96. Bilgin, Y.M., et al., Is increased mortality associated with post-operative infections after leukocytes containing red blood cell transfusions in cardiac surgery? An extended analysis. *Transfus Med*, 2007. 17(4): p. 304-11.
97. Blajchman, M.A., The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. *J Trauma*, 2006. 60(6 Suppl): p. S83-90.
98. Dzik, W.H., Leukoreduction of blood components. *Curr Opin Hematol*, 2002. 9(6): p. 521-6.
99. Muniz, M., et al., Patient-specific transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang*, 2008. 94(1): p. 70-3.
100. Ofran, Y., et al., Granulocyte transfusions for neutropenic patients with life-threatening infections: a single centre experience in 47 patients, who received 348 granulocyte transfusions. *Vox Sang*, 2007. 93(4): p. 363-9.
101. Allen, J.W., T. Hassanein, and S.N. Bhatia, Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology*, 2001. 34(3): p. 447-55.

102. Tumlin, J., et al., Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2008. 19(5): p. 1034-40.
103. Sauer, M., et al., Extracorporeal cell therapy with granulocytes in a pig model of Gram-positive sepsis. *Crit Care Med*, 2009. 37(2): p. 606-13.
104. Murray, P. and J. Hall, Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(3 Pt 1): p. 777-81.
105. Marenzi, G., et al., Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003. 58(1): p. 59-64.

8. Anhang

8.1 Messwerte und ausgewählte Parameter

Tabelle 12: Übersicht über die Behandlungszeiten, die behandelte Gesamtplasmamenge und die Zahl der benutzten Spendergranulozyten im Kreislauf (X1 Koagulation im Filter, X2 Technische Probleme des extrakorporalen Kreislaufes, Druck im Zellkreislauf stieg auf > 400 mmHg)

Patient	Behandlung	Beobachtungstag	Behandlungszeit	Granulozytenzahl Gpt/l	Behandeltes Gesamtplasma in l	vorzeitiger Abbruch
P01	1	1	01:16	1,98	2,5	X1
P01	2	3	06:02	0,9	11,2	
P02	1	1	06:05	2	11,94	
P02	2	3	06:03	1	11,35	
P03	1	1	06:00	0,9	6,84	
P03	2	4	05:45	1	11,94	
P04	1	1	05:49	1,2	6	
P04	2	3	06:05	0,8	11,45	
P05	1	1	06:00	1,5	10	
P05	2	3	06:02	1,5	11,65	
P06	1	1	06:10	1,6	10,45	
P06	2	4	05:00	1,32	6,05	X2
P07	1	1	06:00	1,7	10,92	
P07	2	4	06:00	1,2	9,96	
P08	1	1	06:00	2,2	7,58	
P08	2	4	06:00	1,7	9,75	
P09	1	1	06:00	0,7	10,92	
P09	2	4	06:00	1,5	10,92	
P10	1	1	06:00	1,8	8,71	
P10	2	4	06:00	1,7	10,6	
Mittelwert			05:42	1,41	9,523	
Standardabweichung			01:04	0,434	2,509	
Standardfehler des Mittelwertes			00:14	0,097	0,561	

Tabelle 13: Basisparameter Patient 01

Tag	Parameter	Einheit	ITS-Aufnahm	1 vor Behandlung		1 nach Behandlung		2	3	3 vor Behandlung		3 nach Behandlung		4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
				1 vor Behandlung	2 vor Behandlung	1 nach Behandlung	2 nach Behandlung			3 vor Behandlung	4 vor Behandlung	3 nach Behandlung	4 nach Behandlung										
	MAP	mmHg		97	92	101	97	93	77	83	78	81	73	82	83	70	70	73	112	80			
	Puls	/min		120	108	95	80	75	88	72	80	125	80	115	100	90	75	65	100	100			
	Temperatur	°C		39			38,2	37,6			39	38,5	38,6	39,4	38,5	37	37,2	37,2	37,2	36,5			
	ZVD	cm H ₂ O		5	5	12	10	8	8	11	10	7	8	13	11	5	3	10	6	6			
	Hk	%		0,33	0,32	0,34	0,31	0,3	0,29	0,3	0,28	0,32	0,33	0,3	0,25	0,31	0,33	0,33	0,3	0,28			
	Hb	g/dl		6,7	6,8	7,2	6,6	6,4	6,2	6,5	5,8	6,8	6,7	6,1	5,1	6,5	6,2	6,7	6,2	5,9			
	Leukozytenzahl	Gpt/l		5,78	9,37	14	21,7	29,2	27,6	43,3	35,5	35,6	30,2	26,6	22,8	18,9	11,5	11,9	10,5	19,7			
	Thrombozytenzahl	Gpt/l		57	58	101,8	45	53	60	69	105	169	210	248	285	284	331	439	331	517			
	Quick	%		97	96	97	98	98	100	100	100	93	97	91	95	97	99	97	91	90			
	INR			1,05	1,07	1,06	1,05	1,05	1,07	1,03	1,08	1,1	1,11	1,12	1,14	1,06	1,09	1,06	1,18	1,13			
	pTT	s		55	49,9	67,5	49,1	48,8	46,6	56,7	43,6	38,9	35,6	40	42,3	38,2	37,1	36,3	38,8	34,2			
	AT-III-Konzentration	%		62	54	51	52	77	78	64	68	88	85	91	79	77	75	92	79	80			
	Fibrinogen	g/l		10,4	9,9	9,5	10,2	10,8	10,8	9,5	8,5	6,7	6,6				7,2	8		7			
	D-Dimere	µg/l		1220	1220	1266	973	691	537	750		296	223	290	380	336	249	261	303	532			
	Haptoglobin	g/l			2,49	2,29			2,8	2,35													
	K	mmol/l		3,8	3,6	3,7	3,2	3,9	3,9	4	4,2	3,9	4,9	4,1	4,2	4,2	4,2	4,6	3,4	4,1			
	Na	mmol/l		145	146	147	143	149	149	144	146	142	151	149	147	139	140	131	138	137			
	Ca	mmol/l		1,75	1,81	1,86	1,76	1,99	1,98	1,93	1,86	1,79	1,75	1,75	1,7	1,75	1,87	1,9	2,08	1,93			
	pH			7,34	7,34	7	7,3	7,35	6,35	7,3	7,24	7,33	7,25	7,36	7,35	7,43	7,36	7,45	7,51	7,34			
	Bicarbonat	mmol/l		22,7	22,7	20,3	21,7	24,8	23,4	22,5	22,5	25,2	16	27,3	27,5	30,9	30	31,2	30,8	21,1			
	Laktat	mmol/l		2,4	1,7	2,5	2,3	1,9	1,9	1,5	1	1	0,7		0,7	0,9	0,7	1,4	1	0,9			
	Harnstoff	mg/dl		12,5	13,4	13,7	16,8	22,2	22,2	26,8	26,9	32,3	25,9	20,7	23,3	17,1	14,4	9,8	6	7,1			
	Kreatinin	µmol/l		165	168	182	184	161	161	175	171	166	132	111	146	99	87	79	58	51			
	Bilirubin	mg/dl		18,4	18,4	25,5	19	17,7	18	20,3	14,4	17	13,1	12,6	12	10,3	8,8	7,5	7	7,3			
	ALAT	U/l		293			191	141			108	100	80	65	50	47	38	38	35	17			

Parameter	Tag		1	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
	Einheit	ITS- Aufnahm																	
ASAT			600			301	164			97	75	45	42	39	43	33	36	26	9,7
LDH			593	665	656	674	761	876	851	784	735	551	628	500	502	341	366	274	206
CRP			520	520	501	498	441	441	368	269	134	90	164	162	239	141	169	193	168
PCT			99,1	99,1	59,6	70,6	48,2	48,2	35,4	36,3	21	11,8	6,7	5	2,2	1,1	0,6	0,9	0,4
C3				0,65	0,57			0,9	0,61										
C4				0,13	0,13			0,19	0,17										
TNF-alpha			11,2	11,2	13,3	12,7	35,3	35,3	13,3	66,6	10,5	15	30,3	33,5	11,5	10,8	16,5	9,5	9
IL-1ß							61	6,1	0	9,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-6			4599	4599	3350	2022	574	574	311	278	207	156	132	146	90	70,3	39,7	32	176
IL-8			434	434	312	192	168	168	117	112	97	109	102	73	74	118	47	18,5	26
IL-10			36	36	123	38	22,3	22,3	14	10	7	7	12	9	5	0	0	0	0
LBP			238	238	171	354	254	254	97	123	68	49	75	102	69	51	63	97	66
HLA-DR			6010	6010	5116	5090	4387	4387	4245	4079	4392	3818	5445	7751	9324	13001	13266	15478	15359
Noradrenalin			36,2	0,47	0,36	22,6	26,4	0,16	0,16	15,4	11,6	5,3	9,9	14	0	0	0	0	0
Dopamin			600			600	600			600	600	600	600	600	300	100	392,5	0	0
Dobutamin			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EK			0	0	0	0	0	0	0	600	0	0	0	600	0	0	0	0	600
FFP			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AT-III			0	0	0	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TK			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GCS			3			3	3			3	3	3	6	8	11	13	14	15	15
APACHE II			27			27	30			34	32	30	24	23	12	10	10	8	13
SOFA			14			16	13			12	11	12	11	11	7	6	6	2	2
MODS			9			11	9			7	8	7	10	7	5	4	3	4	1
SAPS II			3			3	3			3	3	3	6	8	11	13	14	15	15

Tabelle 14: Basisparameter Patient 01 - Fortsetzung

Tabelle 15: Basisparameter Patient 02

Parameter	Tag	Einheit	ITS-Aufnahme	1 vor Behandlung	1 nach Behandlung	2	3	3 vor Behandlung	3 nach Behandlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP		mmHg		97	86	83	85	103	89	98	103	86	85	88	88	81	103	98	80
Puls		/min		145	140	128	130	137	138	145	137	102	115	95	80	68	92	62	75
Temperatur		°C		38,9		37,3	37,3	38,7	38,8	38,5	38,7	38,8	38,5	37,7	37,6	36,8	37,6	37,4	36,4
ZVD		cm H ₂ O		13	12	11	10	8	8	13	8	8	3	10	4	10			
Hk		%		7	0,32	0,33	6,3	0,38	0,29	5,1	5,4	4,6	4,9	4,6	5,3	4,7	6,8	7,5	8,1
Hb		g/dl		0,34	6,5	0,3	0,32	7,8	5,8	0,26	0,27	0,23	0,23	0,22	0,25	0,22	0,33	0,37	0,4
Leukozytenzahl		Gpt/l		22,7	31,2	19,4	18,3	14,5	27,6	18,7	16,8	16,3	15,4	14,8	14,9	12,6	17	10,6	10,1
Thrombozytenzahl		Gpt/l		406	482	483	586	476	586	616	727	729	744	749	790	737	744	491	447
Quick		%		83	66	80	71	54	42	48	46	100	101	111	105	100	107	89	90
INR				1,27	1,47	1,31	1,41	1,54	1,87	1,73	1,7	1,03	1,06	0,99	0,99	1,07	1,02	1,21	1,19
PTT		s		33,9	63,9	31,9	35,4	33,8	67,1	40,1	39,7	32,3	30	29,4	29,7	30,7	27,3	23,7	29,5
AT-III-Konzentration		%		61	56	64	79	78	66	63	77	84	87	103	118	116	117	98	108
Fibrinogen		g/l		7,8	7	6,8	7,9	5,8	6,2	6,3	6,5	6	5,4	5	4,9	5,1	6,1	3,4	4
D-Dimere		µg/l		400	594	525	466	461	518	526	661	575	729	527	482	465	472	507	410
Haptoglobin		g/l			3,21		2,89	2,63	2,25	1,93	2,19	2,36	2,73	3,04	2,95	3,11			
K		mmol/l		4	3,9	3,8	4	4,1	3,8	4	4,1	4	4	3,9	3,8	3,5	3,3	2,8	4,4
Na		mmol/l		149	151	149	149	148	147	146	145	144	142	144	135	134	136	141	139
Ca		mmol/l		1,15	1,67	1,7	1,82	1,74	1,67	1,68	1,74	1,77	1,83	1,84	1,96	1,12	2,01	2,13	2,28
pH				7,32	7,31	7,32	7,33	7,33	7,32	7,34	7,34	7,84	7,34	7,43	7,32	7,38		7,5	
Bicarbonat		mmol/l		19,8	20	20,7	21,2	20,7	20,1	19,9	18,9	19,9	18,7	18	18. Mai	21,9		32,3	
Laktat		mmol/l		1,1	1,4	1,5	1,3	1,4	1,2	1,1	1,6	1,8	1,2	0,6	0,7	0,7	0,9	3,2	1,98
Harnstoff		mg/dl		8,8	11,3	12	12,9	12,9	10,8	8,8	5,9	6,4	5,9	4,1	1,5	0,5	0,24	0,5	0,8
Kreatinin		µmol/l		75	73,9	71,4	53	53	49,4	53	46	50	44	42	43	35	51	51	48
Bilirubin		mg/dl		17,6	11,9	13,2	9,7	6,3	10,2	5,6	10,4	9,6	8,3	8,5	9,9	8,6	23,6	16,5	13,6
ALAT		U/l		22		19	21	21		24	32	34	30	36	34	23	18	84	41
ASAT		U/l		23		17	25	25		28	45	35	37	31	33	18		109	39
LDH		U/ml		537	427	393	367	379	349	311	383	328	346	323	311	259	293	432	250
CRP		mg/l		266	217	152	125	125	133	153	128	111	93	85	64	107	124	29	8
PCT		µg/l		1,9	0,76	0,9	0,48	0,5	0,41	0,6	0,3	0,6	0,5	0,3	0,1	0	0,1	0,084	0,11
C3		g/dl			0,44			0,96	0,57										

Tabelle 16: Basisparameter Patient 02 - Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	ITS-Aufnahme	1	1 vor Be-handlung	1 nach Be-handlung	2	3	3 vor Be-handlung	3 nach Be-handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
C4		g/dl			0,13	0,12				0,2											
TNF-alpha		pg/ml		49,6	49,6	21,7	28,6	8,4	9	8,3	7,9	8,6	8,7	5,8		10,8	5,9	5,9	9,7	8,1	
IL-1β		pg/ml		0	0	0	0	12,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-6		pg/ml		35,3	35,3	47,8	64,6	100	147	140	125	78,9	63,7	43,8	32,6	43,1	53,8	53,8	8,3	7,3	
IL-8		pg/ml		66	66	61	51	174	56	88	85	85	77	83	39	42	25	25	29	30	
IL-10		pg/ml		16	16	10	10	7	8	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
LBP		µg/ml		52	52	46	32	27	26	25	28	27	29	22	19	19,9	31	31	12,4	15	
HLA-DR		Moleküle/Zelle		9487	9487	7984	11588	10601	10601	8293	11115	8784	7712	14169	13820	11673	14508	24252	36247	32329	
Noradrenalin		mg/d		7,68		0,059	7,68	3,12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Noradrenalin		µg/kg/min			0,059	0,059			0,059	0											
Dopamin		mg/d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dopamin		µg/kg/min																			
Dobutamin		mg/d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
EKKL		ml		0	0	0	0	0	0	0	0	300	240	286	0	0	300	0	0	0	
FFP		ml		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AT-III		IE		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TK		ml		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
GCS		Punkte		5			5	11			11	11	15	15	15	15	15	15	15	15	
APACHE II		Punkte		24			19	15			11	14	13	8	4	9	6	3	5	2	
SOFA		Punkte		9			8	7			4	4	2	1	2	1	0	1	1	0	
MODS		Punkte		8			6	4			5	4	1	0	2	0	1	1	0	0	
SAPS II		Punkte		52			49	34			22	25	22	19	15	15	14	6	11	6	

Tabelle 17: Basisparameter Patient 03

Parameter	Einheit	Tag		1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	17
		ITS- Aufnahme	1															
MAP	mmHg		84	70	79	75	72	73	70	72	68	62	65	72	65	62	63	
Puls	/min		70	87	114	90	90	80	103	94	85	85	85	85	90	80	105	
Temperatur	°C		37,2			37,1	37,8	36,5			36,7	36	36	37	36,9	35,6	36,2	
ZVD	cm H2O		11	13	17	12	10	8	10	10	14	15	18	131	14	8	13	
Hk	%		5,8	0,27	0,29	5,7	5,7	5,6	0,28	0,29	5	5,8	5,6	6,3	5,8	5,2	6,6	
Hb	g/dl		0,28	5,8	6,1	0,27	0,28	0,27	6,1	6,3	0,24	0,27	0,27	0,29	0,28	0,25	0,31	
Leukozyten- zahl	Gpt/l		3,12	3,21	5,59	3,87	3,83	6,65	3,62	7,1	5,88	5,8	6,05	10	9,71	10,8	15,3	18,3
Thrombo- zytenzahl	Gpt/l		73	63	51	47	51	46	59	61	52	72	91	99	44	51	78	42
Quick	%		96	94	77	91	87	71	71	61	62	46	69	72	60	45	41	43
INR			1,13	1,14	1,34	1,18	1,16	1,32	1,32	1,45	1,43	1,72	1,35	1,4	1,54	1,77	1,9	1,85
PTT	s		36	35,9	88,4	41,2	34,2	42,3	42,3	73	46,9	50,8	42,2		53	55,9	60,5	70,6
AT-III-Kon- zentration	%		47	46	36	48	49	33	33	37	26	20		37	28	21	16	
Fibrinogen	g/l		4,2	4,2	3,6	3,6	4,1	4,1	4,1	3,1	3,4	4,2		6,4	5,1	3,2	4,2	
D-Dimere	µg/l		296	296	797	327	294	251	251	297	241	206		309	299	211	269	
Haptoglobin	g/l		0,9	0,9	0,67			0,97	0,97	0,77			1,53					
K	mmol/l		3,6	4	4,5	4	3,8	4	3,6	4,5	3,8	4	4	3,9	4,3	4,2	3,9	
Na	mmol/l		139	140	141	133	134	133	133	137	132	134	134	135	134	136	135	
Ca	mmol/l		1,12	1,67	1,72	0,94	1,1	1,14	1,23	1,77	1,17	1,57	1,57	1,31	1,26	1,2	1,18	
pH			7,45	7,41	7,4	7,51	7,43	7,4	7,41	7,41	7,42	7,39	7,39	7,39	7,32	7,38	7,3	
Bicarbonat	mmol/l		24,4	24,1	25,6	25,2	25	25	24,7	24,7	24,8	25,6	25,6	23,1	24,9	22,4	19,9	
Laktat	mmol/l		1,5	1,5	1,3	1,6	1,6	1,2	1,4	1,6	1,7	1,6	1,6	2,5	2,5	4,1	4,6	
Harnstoff	mg/dl		5,2	5,2	5,29	5,3	6,3	7	7	7,34	7,7	8,6	8,2	10,1	11,2	12,2	9,7	10
Kreatinin	µmol/l		42	42	41	42	47	42	42	41,9	48	57	61	82	108	139	144	163
Bilirubin	mg/dl		10,4	10,4	10,9	10,8	14,4	7,9	7,9	10,6	11,6	20,8	11,8	13,9	12,8	17,9	20,1	25,3
ALAT	U/l		15			20	27	19			18	21		31	36	21	25	
ASAT	U/l		21			29	33	17			17	16		32	41	30	32	
LDH	U/ml		191	191	263	211	194	177	177	175	151	142	122	141	145	130	165	169
CRP	mg/l		149	149	115	141	161	194	194	182	166	174	200	247	212	168	243	
PCT	µg/l		13,6	13,6	6,38	6,3	3,1	1,8	1,8	1,13	1,2	1,6	1,5	1,3	0,9	1,4	1,4	
C3	g/dl		0,69	0,69	0,46			0,7	0,7	0,4								

Tabelle 18: Basisparameter Patient 03 - Fortsetzung

Parameter	Tag		ITS-Aufnahme	1 vor Be-handlung	1 nach Be-handlung	2	3	4	4 vor Be-handlung	4 nach Be-handlung	5	6	7	8	10	12	14	17
	Einheit																	
C4	0,13	0,13		0,11				0,13	0,13	0,12								
TNF-alpha	9,4	9,4		18. Jan		10,1	13,5	13,5	13,5	15,6	15,2	14,1	18,9	20,3	17,6	23,8	26,1	
IL-1ß											6,1	100	0	100	480	100	600	
IL-6	95,2	95,2		182		98	1002	245	245	922	568	932	1834	597	2142	3108	846	
IL-8	35	35		36,2		36	61	26	26	53	54	88	90,7	48	48	180	89	
IL-10	21	21				14	26	18	18	49	20	40	36,2	37	37	54	59	
LBP	36	36		33,8		37	44	40	40	40	39	31	51,6	56	56	35	111	
HLA-DR	9108	9108		8778		13430	14179	7474	7474	8406	7350	6375	5329	5867	8095	11040	12438	
Noradrenalin	1,57					1,05	1,38	0,43			0,11	2,88	39	5,19	4,61	8,8	10,4	
Noradrenalin		0,0166		0,0166					0	0								
Dopamin	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dopamin	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dobutamin	252					252	63,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dobutamin		2,9		2,9					0	0	0	0	0	0	0	0	0	
EKKL	0	0		0		0	274	0	0	0	600	0	0	0	0	603	0	
FFP	422	0		0		0	0	0	0	0	0	657	0	0	0	0	0	
AT-III	0	0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TK	0	0		0		0	0	0	0	0	0	211	233			263		
GCS	3	3				4	4	5	5		5	5	5	9	5	3	3	3
APACHE II	23	23				24	30	23	23		28	22	21	16	25	27	26	38
SOFA	10	10				12	10	12	12		11	11	6	10	12	11	13	16
MODS	7	7				10	7	8	8		9	9	8	7	10	8	11	13
SAPS II	57	57				55	64	58	58		62	61	60	37	64	61	59	77

Tabelle 19: Basisparameter Patient 04

Parameter	Tag	Einheit	1	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
MAP		mmHg	73	76	86	80	67	72	80	67	70	67	63	57						
Puls		/min	90	82	80	80	65	77	104	161	85	80	85	90						
Temperatur		°C	38,2			35,8	35,2			37,8	35,5	37,4	36,5	35,8						
ZVD		cm H ₂ O	17	19	20	23	15	15	20	20	20	24	20							
Hk		%	5,6	0,28	0,28	5,6	5,6	0,27	0,31	5,6	5	5,2	5,7	5,6						
Hb		g/dl	0,28	5,6	5,7	0,28	0,29	5,6	6,4	0,28	0,26	0,26	0,28	0,28						
Leukozyten- zahl		Gpt/l	10,5	10,5	13	9,61	9,46	9,46	14,3	11,8	8,9	7,93	6,45	7,3						
Thrombo- zytenzahl		Gpt/l	87	85	83	79	70	67	68	84	76	74	72	65						
Quick		%	55	51	44	50	55	51	56	67	66	69	70	69						
INR			1,62	1,58	1,78	1,61	1,52	1,59	1,61	1,38	1,39	1,44	1,34	1,35						
PTT		s	35,2	34,2	64,9	36	45,1	38,9	53,2	33,9	60,6	39,6	45	49,1						
AT-III-Kon- zentration		%	51	63	63	59	47	47	44	49	48	35	44	37						
Fibrinogen		g/l	2,8	2,7	2,5		2,3	2,3	2,7	2,4	2,6	3	2,8	3,1						
D-Dimere		µg/l	1702	1682	1702		1564	1564	1684	1421	817	648	823	797						
Haptoglobin		g/l	0,44	0,44	0,34		<0,06	<0,06	<0,06											
K		mmol/l	4,6	4,1	4,4	4,4	4,7	3,6	4,5	5,1	4,4	4,5	4,1	4,2						
Na		mmol/l	145	144	145	143	139	141	139	139	141	139	138	142						
Ca		mmol/l	1,98	2,01	1,95	1,98	2,14	2,09	2,04	2,06	2,22	2,25	2,43	2,35						
pH			7,44	7,43	7,38	7,44	7,39	7,52	7,53	7,33	7,32	7,42	7,39	7,38						
Bicarbonat		mmol/l	27,3	27	25,6	14,1	26,2	27,1	27	25	23,4	24,2	23,5	21,8						
Laktat		mmol/l	1,8	1,8	2,2		1,6	1,6	1,8	1,3				1,9						
Harnstoff		mg/dl	32,2	35,1	37,8	34,9	22,9	22,8	27	28,1	22,2	19,1	15,2	15,8						
Kreatinin		µmol/l	203	192	191	187	128	128	124	149	128	134	121	149						
Bilirubin		mg/dl	124	120	139	137	156	148	167	168	214	214	235	237						
ALAT		U/l	42			44	40			35	31	33	52	54						
ASAT		U/l	68			61	54			50	57	80	150	166						
LDH		U/ml	281	281	304	275	267	267	314	237	217	215	219	204						
CRP		mg/l	97	97	72	66	53	53	47	54	86	95	125	144						
PCT		µg/l	8,1	8,1	5,64	5,2	3,5	3,5	3,45	4,7	4,2	5,49	5,8	5,9						
C3		g/dl	0,42	0,42	0,38		0,43	0,43	0,34											

Tabelle 20: Basisparameter Patient 04 - Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	1	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
C4		g/dl	0,07	0,07	0,069		0,07	0,07	0,08											
TNF-alpha		pg/ml	20,9	20,9	21	0	13	13	23,6	22	15	17,9	17,7	16,6						
IL-1β		pg/ml			0	12,1	0	0	0	0	0	0	0	0						
IL-6		pg/ml	30,4	30,4	12,1	43,1	41,5	41,5	135	257	85	196	188	307						
IL-8		pg/ml	15,3	15	12,5	14,3	17,4	17,4	40,4	49,7	24	56,6	40,8	32,7						
IL-10		pg/ml	95,6	96	82,5	39,4	53,4	53,4	61,2	44,4	17,9	16,6	12,8	13,9						
LBP		µg/ml			42,9	30,3	21,7	21,7	23,9	40,3	67,7	52	62	68,4						
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	7855	7855	6602	9272	11390	11390	10799	13544	10867	13590	13480	12258						
Noradrenalin		mg/d	2,5	0,02	0,01	0,15	2,5	0	0,03	7,5	2,5	3,15	3,4	5						
Noradrenalin		µg/kg/min																		
Dopamin		mg/d	250			250	500			500	500	520	570	500						
Dopamin		µg/kg/min		1,9	1,9			3,7	3,7											
Dobutamin		mg/d	0			0	0			0	0	0	0	0						
EKKL		ml	0			0	0			600	600	600	0	0						
FFP		ml	400			900	1500			1800	1200	1400	400	0						
AT-III		IE	1000							0	0	0	0	0						
TK		ml	0			0	0			0	0	0	0	0						
GCS		Punkte	3	3		3	3	3		3	3	3	3	3						
APACHE II		Punkte	27	27		33	33	33		30	32	29	27	31						
SOFA		Punkte	16	16		17	14	14		16	17	17	17	17						
MODS		Punkte	15	15		15	12	12		15	17	17	17	16						
SAPS II		Punkte	66	66		81	82	82		81	75	77	80	88						

Tabelle 21: Basisparameter Patient 05

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP		mmHg	63	72	85	73	105	87	63	67	85	78	75	67	90	73	72	73
Puls		/min	120	112	105	85	94	78	95	85	85	95	100	100	110	90	105	110
Temperatur		°C	35,5		37,1	36,6			36,1	36,6	36,5	37,2	36,2	37	37,1	35,8	35,1	37,7
ZVD		cm H ₂ O	8	10	12	8	11	9	8	5	5	7	6	3	7	15		
Hk		%	0,31	0,29	0,28	0,33	0,34	0,31	0,34	0,3	0,3	0,29	0,26	0,27	0,26	0,3	0,25	0,24
Hb		g/dl	6,5	5,9	5,8	7,2	7,1	6,7	7,4	6,4	6,5	6,3	5,4	5,5	5,4	6,2	5,2	4,8
Leukozyten- zahl		Gpt/l	20,4	20,4	26	14	14	15,2	9,54	13,3	16,1	17,4	17	22,7	15,6	10,4	15,8	17,6
Thrombo- zytenzahl		Gpt/l	114	79	59	70	57	31	25	31	43	74	70	118	168	184	470	441
Quick		%	63	37	51	74	81	75	85	97	94	101	104	114	110	101	100	103
INR			1,42	2,07	1,59	1,37	1,29	1,36	1,18	1,11	1,15	1,02	1	0,97	1	1,06	1,08	1,05
PTT		s	44,9	250	147,2	48	53,4	103,5	48,8	51,5	45,9	43,6	45,3	43,8	42,8	44,8	45,4	41,6
AT-III-Kon- zentration		%	9	82	60	35	35	29	40	44	48	60	60	72	61	56	80	81
Fibrinogen		g/l	3,4	3,4	3,2	6	6	5,1	5,8	5,7	6,4	7,4	7	6,3	4,8	3,8		3,9
D-Dimere		µg/l	1079	1045	1006	820	1169	1090	1320	1634	2018	824	2506	3156	2953	2598	650	740
Haptoglobin		g/l		0,65	0,62		1,13	0,83										
K		mmol/l	3,9	4,3	4,3	3,8	4,2	4,1	5,6	4,2	4,1	4	3,5	4,3	3,9	4,4	5	4,1
Na		mmol/l	145	148	147	145	149	148	146	148	149	150	149	151	142	141	133	126
Ca		mmol/l	1,18	1,85	1,78	Jan 00	1,91	1,74	1,89	1,89	1,94	2,03	1,94	1,95	1,82	1,78	1,96	1,83
pH			7,36	7,37	7,35	7,48	7,41	7,4	7,41	7,42	Jan 00	7,65	7,44	7,41	7,47	7,4	7,49	7,53
Bicarbonat		mmol/l	22,5	23,9	22,2	24,3	23,3	23,3	22,3	24,7	25,5	22,2	27,1	15,5	23,3	24,4	24,7	23,3
Laktat		mmol/l	2	2,3	2,1	1,8	1,2	1,7	1,5	1,7	1,8	2,3	1,4	1,7	1,1	1,2		1,1
Harnstoff		mg/dl	6,9	6,9	8,82	9,3	10,2	11,7	11,8	12,7	10,5	10	9,3	7,5	4,6	3,6	3	1,2
Kreatinin		µmol/l	66	66	71,7	72	78	73	79	84	78	71	64	64	32	31	38	31
Bilirubin		mg/dl	13,9	13,6	18,3	15	16,3	15,6	17,2	13,1	12,5	14,8	7,4	11,6	5,9	7,2	5,6	2
ALAT		U/l				30	25		26	29	21	24	23	30	37	48	39	28
ASAT		U/l				33	31		38	32	30	35	26	40	57	73	64	37
LDH		U/ml	217	217	243	196	223	184	198	198	266	365	309	331	324	265	234	198
CRP		mg/l	160	160	137	163	193	153	165	133	148	187	168	124	49	49	81	52
PCT		µg/l	2,4	2,4	2,11	2,8	3,2	1,76	1,7	1,4	0,9	1,2	1	0,8	3,3	0,9	0,3	0,162
C3		g/dl		0,55	0,38		0,73	0,47										

Tabelle 22: Basisparameter Patient 05 - Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
C4		g/dl		0,12			0,12	0,09											
TNF-alpha		pg/ml	29,2	19,5	14,1	16,9	16,9	12,5	16,5	12	11,8	13,9	15,06	12	7,4	9,4	7,1	14,8	
IL-1β		pg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7,8	
IL-6		pg/ml	1112	1756	1235	545	545	189	220	171	349	336	104	256	103	52,7	62,6	90,6	
IL-8		pg/ml	74	56	57	110	110	49	53	67	70,6	128	111	86,3	94,4	62,2	37	71	
IL-10		pg/ml	16	22	36	37	37	12	22	24	57	67	78	155	88,6	69,3	11	24	
LBP		µg/ml	48	58	78	84	84	111	58	72	64	109	79,1	519	40	28,6	109	60	
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	4711	4468	4818	5110	5110	4277	4692	4761	5739	6114	5684	8060	11002	14556	23332	23109	
Noradrenalin		mg/d	22,72		8,97	4,64			5,68	3,76	3,52	5,44	4,16	2,88	0,96	1,22	0	0	
Noradrenalin		µg/kg/min		0,27			0,06												
Dopamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dopamin		µg/kg/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dobutamin		mg/d	260		200	215			175	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dobutamin		µg/kg/min		2,5			2,5												
EKKL		ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	275	278	0	0	606	
FFP		ml	417	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AT-III		IE	0	2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TK		ml	0		295	0			0	0	275	0	0	0	0	0	0	0	
GCS		Punkte	3		3	3			5	5	5	3	5	8	8	5	8	11	
APACHE II		Punkte	24		26	20			15	27	24	26	21	21	23	25	22	21	
SOFA		Punkte	12		12	8			12	12	13	12	11	8	9	9	6	5	
MODS		Punkte	9		10	8			9	8	9	9	7	4	5	7	5	2	
SAPS II		Punkte	56		57	64			60	70	60	60	54	44	42	55	44	27	

Tabelle 23: Basisparameter Patient 06

Parameter	Tag	Einheit	ITS-Aufnahme	1	1 vor Behandlung	1 nach Behandlung	2	3	3 vor Behandlung	3 nach Behandlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP		mmHg		87	89	79	73	80	77	72	75	73	77	80	80	73	80	103	93	93
Puls		/min		90	88	97	95	90	110	115	91	100	90	90	90	95	90	90	65	100
Temperatur		°C		37,5			37,8	38	38,8			37,4	37	37,6	38	37,8	38,4	38	37,8	39
ZVD		cm H ₂ O		16	18	20	18	9	13	13	13	16	14	12	18	15	14	10	24	16
Hk		%		0,29	0,3	0,3	0,27	0,33	0,31	0,31	0,33	0,3	0,29	0,25	0,3	0,26	0,3	0,31	0,34	0,27
Hb		g/dl		5,7	6,1	6,2	5,4	6,5	6,2	6,3	6,4	5,8	5,8	4,9	6	5,3	6,1	6,3	6,6	5,2
Leukozytenzahl		Gpt/l		2,5	2,5	2,09	1,91	3,74	5,62	5,62	6,82	6,31	6,5	6,26	8,12	6,89	8,7	13,9	19,5	13,7
Thrombozytenzahl		Gpt/l		137	151	128	125	150	161	154	149	142	162	155	199	231	281	345	570	356
Quick		%		88	61		79	87	87	85	80	92	94	85	86	77	84	81	91	92
INR				1,21	1,44		1,25	1,22	1,23	1,25	1,23	1,16	1,15	1,18	1,23	1,26	1,26	1,22	1,18	1,17
PTT		s		35	73,8	57,8	41,2	37	36,8	36,7	37,6	37,8	38,4	40,2	43,2	48,4	42,4	40	39,5	40,8
AT-III-Konzentration		%		54	72	54	53	47	31	63	56	60	46	53	52	52	57	64	69	66
Fibrinogen		g/l		6,1	6	5,2	4,8	5,4	5,1	5,1	4,7	5,2	5,8	5,6	6,5	6,1	7,1	7,1	8,1	7,5
D-Dimere		µg/l		927	927	991	729	672	1441	1441	1296	821	765	703	984	1005	1069		686	629
Haptoglobin		g/l			2,67	2,23			2,33		2,03									
K		mmol/l		4	3,7	4,3	4,1	3,7	4,2	4,7	4,5	4,3	4,5	3,8	4,1	4,2	3,4	3,5	3,9	3,6
Na		mmol/l		146	144	147	151	143	141	139	137	138	142	140	139	139	139	140	138	144
Ca		mmol/l		1,75	1,74	1,67	1,72	1,83	1,82	1,8	1,77	1,82	1,89	1,82	1,91	1,85	1,98	1,88	1,85	1,98
pH				7,46	7,41	7,64	7,48	7,46	7,37	7,34	7,35	7,37	7,37	7,42	7,42	7,41	7,46	7,46	7,47	7,53
Bicarbonat		mmol/l		29,4	28,6	28,5	29,7	29,3	27,9	27,1	26,2	4,5	28,1	29,2	30,9	32,1	31,1	28,6	33,6	45,8
Laktat		mmol/l																		
Harnstoff		mg/dl		9,67	9,7	8,5	7,6	6,13	5,65	5,7	5,95	6,48	6,73	7,01	6,43	10,3	10,1	9,27	7,19	7,73
Kreatinin		µmol/l		79,1	79	71	72	70	70,5	71	55,7	65,6	58,1	64,3	73,1	71,8	76,8	54,6	36,9	48,9
Bilirubin		mg/dl		77	87,6	77,1	68,6	80	74,6	77,3	71,4	71,9	60,8	55,6	71,7	66	103	65,9	34,2	28,2
ALAT		U/l		47,7			34,2	38,5	41,6			35,1	37,6	32,5	19,8	22,4	29,3	29,7	34,7	26,7
ASAT		U/l		32,5			22,9	33,1	36,7			30,8	29,8	25,3	20,2	21,1	39,4	28	25,2	22,9
LDH		U/ml		242	242	242	193	180	185	185	184	184	153	140	166	142	194	254	234	234
CRP		mg/l		363	375	330	281	272	276	276	241	235	238	224	306	284	270	202	173	203
PCT		µg/l		3,23	3,23	2,98	3,13	1,97	1,15	1,2	1	0,865	0,718	0,653	0,809	1,08	0,822	0,586	0,335	0,411
C3		g/dl			0,9	0,71			1,18	0,85										

Tabelle 24: Basisparameter Patient 06 Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	3 vor Be- handlung	3 nach Be- handlung	4	5	6	7	8	10	12	14	21	28
C4		g/dl		0,16	0,13		0,18	0,14										
TNF-alpha		pg/ml	9,4	9,4	9	6,6	8	9	9,8	8,8	8,8	10,9	13,2	11,3	11	12	16	16,9
IL-1β		pg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5,8	0
IL-6		pg/ml	430	430	394	299	273	273	285	195	264	578	445	192	133	36,3	112	42,2
IL-8		pg/ml	548	548	401	574	184	184	146	106	94,9	142	96,4	104	74,2	56,5	90	84,2
IL-10		pg/ml	16,6	17	23,4	13,4	19,3	19,3	30,3	18	19,6	24,9	22,2	12	16,7	17,9	6,6	11,2
LBP		µg/ml	268	268	146	236	135	135	79,5	68	106	86,1	230	114	156	48,8	52,8	60,7
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	5740	5740	5165	8365	9839	9839	6842	9771	8195	6632	6678	9316	9374	11751	8460	12310
Noradrenalin		mg/d	10		15	8	5	0,074	0,065	3	3,875	1,5	0	0	0	0	0	0
Noradrenalin		µg/kg/min		0,13	0,11		0,074	0,065										
Dopamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
Dopamin		µg/kg/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dobutamin		mg/d	1500		1500	1250	1250	1250		1250	1155	900	545	250	15	0	0	0
Dobutamin		µg/kg/min		11,1	11,1			10,2										
EKKL		ml	0		600	0	0	0		0	0	600	0	530	0	0	0	600
FFP		ml	900		600	600	600			0	800	600	1200	600	0	0	0	0
AT-III		IE	1000				2000			0	0	0	0	0	0	0	0	0
TK		ml	0		0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
GCS		Punkte	3		3	3	3			3	3	3	3	3	3	3	15	13
APACHE II		Punkte	24		24	20	18			27	26	20	22	19	28	24	15	18
SOFA		Punkte	11		11	9	10			12	15	11	10	10	11	9	2	4
MODS		Punkte	9		9	7	8			10	9	7	10	9	7	6	3	5
SAPS II		Punkte	66		48	54	53			58	50	44	48	54	67	56	23	28

Tabelle 25: Basisparameter Patient 07

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP		mmHg	80	85	90	90	87	70	80	77	93	77	80	60	72	83	73	73
Puls		/min	110	90	90	85	70	80	85	75	100	80	95	125	95	105	65	80
Temperatur		°C	37,4		36,6	36,4	36,7			36,2	37,5	37,3	38,4	37,7	36,6	36,8	37,2	36,8
ZVD		cmH ₂ O	14	12	7	8	8	8	10	6	3	5	3	6	10	12	6	12
Hk		%	0,32	0,32	0,31	0,28	0,33	0,3	0,32	0,29	0,35	0,32	0,31	0,23	0,29	0,3	0,34	0,32
Hb		g/dl	6,7	6,7	6,4	5,7	6,8	6,4	6,6	6	7,4	6,7	6,5	4,9	6,3	6,2	6,8	6,9
Leukozyten- zahl		Gpt/l	21,1	18	26,3	24,3	24,6	21,3	28,2	21	19,7	21,2	25,5	26,3	28,3	14,6	7,54	10,7
Thrombo- zytenzahl		Gpt/l	262	247	216	188	138	141	150	130	137	147	196	278	229	160	154	366
Quick		%	102	80	93	109	110	92	92	97	88	66	67	75	86	104	91	94
INR			1,06	1,12	1,1	1	1	1,11	1,11	1,12	1,15	1,39	1,37	1,36	1,24	1	1,18	1,15
PTT		s	35,8	41,8	72,8	46,6	50,9	114,3	70,9	53	56,6	78,8	77,9	64,8	51,4	39	51	46
AT-III-Kon- zentration		%	65	60	62	52	57	63	57	61	76	71	81	81	82	88	77	83
Fibrinogen		g/l	4,4	4,9	5,6	6,3	5,9	5,7	5	4,5	4,8	4,9	5,7	5,3	5,7	5,7		5,2
D-Dimere		µg/l	277	326	244	392	277	276	403	245	203	163	127	89	108	300		171
Haptoglobin		g/l		2,38				2,35	2,59									
K		mmol/l	3,9	4,4	4,4	4,6	4,5	4,4	4,5	4,1	4,1	3,9	3,7	4,2	3,9	3,7	3,8	3,5
Na		mmol/l	138	140	138	137	137	134	135	137	136	135	136	142	142	139	138	122
Ca		mmol/l	1,64	1,74	1,66	1,89	1,76	1,67	1,69	1,83	1,81	1,71	1,58	1,72	1,64	1,75	1,66	1,93
pH			7,35	7,34	7,33	7,31	7,31	7,31	7,31	7,34	7,41	7,34	7,44	7,35	7,39	7,51	7,47	7,48
Bicarbonat		mmol/l	19,7	18,7	20,7	22,2	22,2	22,2	19,6	22,4	23,8	22,2	24,5	22,9	23,2	30,7	33,2	28,8
Laktat		mmol/l	19,7	3,8	20,7	22,2	22,2	1,2	1,4	22,4	23,8	22,2	24,5	22,9	23,2	30,7	33,2	28,8
Harnstoff		mg/dl	16,3	16,3	13,4	10,5	9,8	12,1	14,3	11,7	12	15,9	17,7	26	21,7	9,2	21,6	31,9
Kreatinin		µmol/l	126	135	88	91	78	86	92	78	60	99	116	144	111	62	121	184
Bilirubin		mg/dl	6,3	6,9	11,2	6,2	11,1	10,2	12,6	10,1	10,3	10,8	12,7	9,5	11,9	9,6	10,4	10,6
ALAT		U/l	29		34	31	32			27	28	26	26	25	20	20	13	6
ASAT		U/l	32		37	31	35			36	34	33	36	23	17	19	19	16
LDH		U/ml	229	280	293	289	286	256	301	280	273	228	293	283	286	320	305	286
CRP		mg/l	146	182	179	190	117	88	81	57	38	89	70	45	97	137	48	11
PCT		µg/l	1,4	1,2	1,4	1,7	1,2	1,23	1,17	1	0,7	1,3	1	1,5	1,4	1,47	1,3	1
C3		g/dl		0,38				0,78	0,38									

Tabelle 26: Basisparameter Patient 07 - Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	1	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
C4		g/dl		0,2	0,17				0,31	0,15										
TNF-alpha		pg/ml	21,8	18,1	20,1	17,1	9,8	23,4	25,9	21,6	21	20,2	26,9	10,8	20,9	22,7	28,7	22,4	21	
IL-1β		pg/ml	6,5	0	6,9	5,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
IL-6		pg/ml	138	80,1	211	174	87,5	63,3	40,5	29,4	41	250	67,3	58,3	52,6	131	91,2	42,3	28,8	
IL-8		pg/ml	257	263	304	221	78	44	76,6	68,6	38	58	56	25	81	620	40	25,2	23	
IL-10		pg/ml	15	11	13	13	13	36	14,1	15,1	19	25	22	21	23	46	32	27,4	9	
LBP		µg/ml	24	20	22	14,6	30	16	24,2	29,2	7,1	8	11	12	8	11,8	24	3,9	4	
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	6224	6224	6566	7228	12585	12203	12203	13069	12770	15851	13100	18694	10283	12137	18536	32785	29054	
Noradrenalin		mg/d	23			115,2	14,4	0	0	0	0	10,5	21,6	20,3	28,4	41,4	21,2	25	8	
Noradrenalin		µg/kg/min		0,15	0,05				0	0										
Dopamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dopamin		µg/kg/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dobutamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
EKKL		ml	0			0	600	0			600	0	0	600	1109	519	508	0	0	
FFP		ml	0			0	0	0			0	0	0	0	925	941	461	0	0	
AT-III		IE	0			0	1000	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
TK		ml	0			0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
GCS		Punkte	14			10	13	13			11	10	12	13	11	10	10	10	10	
APACHE II		Punkte	15			16	18	15			19	13	10	12	27	24	21	14	23	
SOFA		Punkte	6			9	8	6			3	6	7	6	10	9	8	10	9	
MODS		Punkte	5			5	2	2			2	2	2	2	6	5	8	5	5	
SAPS II		Punkte	43			51	45	45			34	38	34	34	55	58	56	47	54	

Tabelle 27: Basisparameter Patient 08

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP		mmHg	60	70	66	87	60	57	62	87	67	87	63	69	74	72	83	87
Puls		/min	110	114	110	85	95	101	109	100	76	108	50	110	95	110	105	95
Temperatur		°C	36,8		36,5	36,7	36,9			37,3	36	36,2	36	36	36	36,3	37,1	36,8
ZVD		cm H ₂ O	10	8	9	13	9	8	9	13	6			19	1	6	20	18
Hk		%	0,28	0,28	0,3	0,3	0,29	0,28	0,29	0,29	0,27	0,32	0,29	0,29	0,31	0,29	0,32	0,32
Hb		g/dl	5,7	5,6	6,1	5,9	5,8	5,6	6	5,9	5,5	6,4	5,9	5,7	5,9	5,7	6	6,3
Leukozyten- zahl		Gpt/l	11	10,6	18	10,1	9,95	10,5	21,7	16,3	10,8	8,62	10,7	6,54	6,09	7,82	14,1	11,8
Thrombo- zytenzahl		Gpt/l	127	127	117	131	157	158	163	202	221	246	252	261	224	214	230	208
Quick		%	81	94	69	94	91	92	65	97	86	90	56	89	95	93	102	99
INR			1,22	1,08	1,35	1,08	1,18	1,11	1,4	1,12	1,17	1,19	1,6	1,21	1,08	1,09	1,06	1,09
PTT		s	57,3	27,8	94	53,1	51,8	27,8	102	28,4	28,9	37	85,8	54,4	52,1	35,3	48,9	32,6
AT-III-Kon- zentration		%	86	91	85	86	74	85	78	90	87	98	86	75	92		95	82
Fibrinogen		g/l	5	4,8	3,9	3,7	3,4	3,1	2,9	3,3	3,5	4,3	3,9	4,9	4,1		5,3	4,3
D-Dimere		µg/l	255	288	475	291	200	212	250	216	187	182	164	124	138		115	144
Haptoglobin		g/l		2,41	1,99			1,88	1,85									
K		mmol/l	3,9	4,4	4,6	4	4,3	4,7	4,1	4,5	4,3	5,1	4,7	4,3	4,3	4,2	4	4,1
Na		mmol/l	141	138	140	136	139	141	132	137	137	143	140	129	135	138	140	141
Ca		mmol/l	1,9	1,89	1,82	1,89	1,97	1,95	1,78	1,9	1,82	1,85	1,59	1,92	1,87	1,2	2,17	2,09
pH			7,38	7,39	7,4	7,41	7,42	7,34	7,42	7,41	7,31	7,36	7,41	7,4	7,37	7,42	7,23	7,31
Bicarbonat		mmol/l	23,6	24,4	24,7	26,7	26,3	25,9	26,2	26,1	25,8	25,4	27,1	25,9	26,1	28,9	24,5	23,1
Laktat		mmol/l	0,6	0,7	0,7	0,6	0,65	1,1	0,7		1,1	0,7	0,9	0,5		0,7	0,7	0,8
Harnstoff		mg/dl	13,2	15,5	17,9	10,2	8,2	10,3	12,5	15,7	24,2	30,2	34,8	10,5	6,5	6,6	5,32	10,5
Kreatinin		µmol/l	196	223	224	161	139	174	197	241	321	367	374	145	113	200	108	124
Bilirubin		mg/dl	15,5	9,6	11,2	10,5	9,3	7,2	10,8	10,8	7,6	15,7	6,8	7,6	11,6	10,4	7	12
ALAT		U/l	9,1			8,6	8			16,6	15,9	14,5	15	14	11		11,1	4
ASAT		U/l	13,2			12,9	18			13	8,9	8,5	8	11	12		13,9	19
LDH		U/ml	214	217	274	226	221	265	240	248	215	264	241	242	239	259	261	311
CRP		mg/l	117	101	69,8	71	43	32,9	33,2	45	37,9	42,5	35	76	45	28	60	43
PCT		µg/l	3,61	3,72	3,61	2,7	1,4	0,82	0,66	0,69	0,53	0,45	0,7	0,7	0,6	0,7	0,76	1,3
C3		g/dl		0,85	0,59			1,15	0,6									

Tabelle 28: Basisparameter Patient 08 - Fortsetzung

Parameter	Tag	Einheit	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28
C4		g/dl	0,24	0,21				0,29	0,23									
TNF-alpha		pg/ml	9,1	10,7	8,5	9,1	10,7	11,3	12,6	14	12,8	10,1	11,7	8,6	7,8		7,6	15,3
IL-1β		pg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9,6		0	0
IL-6		pg/ml	9,2	12,6	6,2	11,5	11,8	8,4	14,1	9,2	11,2	7,6	50,4	8,2		10,1	18,6	20,4
IL-8		pg/ml	98	155	93	114	165	168	148	138	153	154	160	218			146	243
IL-10		pg/ml	0	9,9	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0		26	17
LBP		µg/ml	44	34,5	64	39	19,7	19,7	21,7	29	29,3	24,2	21,1	26	21,1	19,7	45	25
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	11747	13189	23864	21027	19933	14144	13002	13058	12957	13632	14890	15362	20328	15661	10152	13509
Noradrenalin		mg/d	8	0,028	0,72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2,82
Noradrenalin		µg/kg/min																
Dopamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	350	220	88	0	0	0
Dopamin		µg/kg/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	350	220	88	0	0	0
Dobutamin		mg/d	360		255	190	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dobutamin		µg/kg/min		2,9														
EKKL		ml	0		0	0	0			0	600	0	0	0	0	0	0	0
FFP		ml	0		0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
AT-III		IE	0		0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
TK		ml	0		0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
GCS		Punkte	15		15	15	15			15	15	15	15	15	15	15	10	10
APACHE II		Punkte	23		20	17	18			17	20	18	22	18	12	20	23	23
SOFA		Punkte	6		3	5	2			2	4	3	6	3	3	2	7	7
MODS		Punkte	3		6	2	2			4	2	3	3	5	1	1	5	5
SAPS II		Punkte	27		28	33	21			22	28	39	34	27	18	26	37	46

Tabelle 29: Basisparameter Patient 09

Parameter	Tag		ITS-Aufnahme	1 vor Behandlung		1 nach Behandlung		2	3	4	4 vor Behandlung		4 nach Behandlung		5	6	7	8	10	12	14	21	28
	Einheit	1		2	1 nach Behandlung	2	3				4	4 vor Behandlung	4 nach Behandlung										
MAP	mmHg	98	102	97	107	103	103	103	103	103	108	116	102	102	103	108	88	103		108	85	100	127
Puls	S/min	80	84	129	135	110	85	85	110	85	148	116	85	85	70	97	68	70	68	97	93	82	76
Temperatur	°C	36,6			37,1	36,5	36,8		36,5	36,8			36,6		36,1	36,5	36,1	36,8	36,3	36,5	36	37,2	36,2
ZVD	cm H ₂ O	9	7	10	10	9	7	10	9	7	11	9	8										
Hk	%	0,29	0,29	0,32	0,26	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,3	0,25	0,25	0,32	0,33	0,32		0,3	0,33	0,32	0,3	0,31
Hb	g/dl	5,6	5,9	5,6	5,5	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	6	6,2	5,2	5,3	6,6	6,8	6,6		6,1	6,8	6,5	6,2	6,4
Leukozytenzahl	Gpt/l	14,1	14,2	26,5	12,6	10,8	12,3	12,6	10,8	12,3	12,4	26,3	14,9	11,6	11,8	9,15	11,8		10,7	9,15	6,13	4,36	4,6
Thrombozytenzahl	Gpt/l	287	341	360	328	276	281	328	276	281	291	307	276	286	296	264	296		323	264	227	152	184
Quick	%	93	89	34	79	74	90	79	74	90	91	59	84	89	36	82	36	62	101	82	107	74	100
INR		1,15	1,14	2,21	1,31	1,3	1,19	1,31	1,3	1,19	1,12	1,47	1,19	1,14	2,29	1,28	1,44	1,44	1,07	1,28	1,01	1,29	1,03
PTT	s	31,7	31,9	250	28,7	40	39,7	28,7	40	39,7	31,4	130,2	37	34,9	>250	142,6	>250	>250	33,7	142,6	31,5	86,1	33,4
AT-III-Konzentration	%	58	58	64	58	67	78	58	67	78	85	88	83	91	99	114	108	108	106	114	108	100	100
Fibrinogen	g/l	3	3	2,4	1,9	2	3	1,9	2	3	3,4	2,6	2,9	3	3,2	5,8	3,2	3,2	4,4	5,8	4,7	3,8	3,8
D-Dimere	µg/l	1263	1263	1271	823	964	901	823	964	901	1029	947	827	651	509	812	509			812	498	498	899
Haptoglobin	g/l		1,88	1,78							1,56	1,39											
K	mmol/l	4,4	4,3	4	3,9	3,5	3,9	3,9	3,5	3,9	3,6	4,2	3,7	3,5	3,7	3,9	4,2	4,2	3,9	3,9	4,1	4	3,9
Na	mmol/l	142	145	146	146	134	141	146	134	141	140	142	136	136	136	134	140	140	136	134	137	137	129
Ca	mmol/l	1,28	2,04	2,08	1,91	1,74	1,97	1,91	1,74	1,97	1,86	1,91	1,8	2	2,03	2,06	2,12	2,12	2,06	2,06	2,18	2,32	2,06
pH		7,44	7,43	7,42	7,45	7,46	7,44	7,45	7,46	7,44	7,44	7,41	7,39	7,45	7,38	7,37	7,38	7,38	7,37	7,34	7,36	7,47	
Bicarbonat	mmol/l	29	27,1	26,7	27,7	29	27,4	27,7	29	27,4	27,4	27	24,9	27,7	27	26,5	27	27	26,5	24,3	25,2	28	
Laktat	mmol/l	0,7	0,6	1,1	0,7	0,8	0,5	0,7	0,8	0,5	0,5		1,7	0,5	0,7	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,6	0,7	0,9
Harnstoff	mg/dl	18,9	18,9	21,8	24,6	17,8	20	24,6	17,8	20	21	20,8	22,2	14	16,1	11,1	12,3	12,3	11,1	12,5	10,6	5,8	4,7
Kreatinin	µmol/l	338	338	385	407	327	391	407	327	391	398	407	433	309	392	314	329	329	314	354	305	313	251
Bilirubin	mg/dl	39,9	39,7	38,5	21,2	18,3	18,7	21,2	18,3	18,7	18,6	15,3	13,7	13,6	15	17,9	13,2	13,2	2,06	18,1	16,7	15,4	10,6
ALAT	U/l	30			39	39	30	39	39	30			21	17	17,3	17,4	19,3	19,3	17,4	16,6	11,6	14,3	9,7
ASAT	U/l	26			63	68	45	63	68	45			27	31	40	39,9	51,5	51,5	39,9	29,6	21,2	19,4	17,3
LDH	U/ml	149	149	164	168	155	162	168	155	162	196	193	135	153	186	210	198	198	210	229	204	318	212
CRP	mg/l	119	97	78	44	34	110	44	34	110	121	107	80	49	46	114	53,5	53,5	114	152	95,8	50,9	31
PCT	µg/l	5,34	5	4,7	4,2	3,2	2,5	4,2	3,2	2,5	2,2	2,17	2,04	1,51	1,21	0,9	1,08	1,08	0,9	0,6	0,53	0,44	0,57
C3	g/dl		0,73	0,37							0,71	0,4											

Tabelle 30: Basisparameter Patient 09 - Fortsetzung

Parameter	Tag		ITS-Aufnahme	1 vor Behandlung	1 nach Behandlung	2	3	4	4 vor Behandlung	4 nach Behandlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
	Einheit																			
C4				0,12	0,12				0,12	0,11										
TNF-alpha				13,5	13,6	11	10,3	12,9	12,2	9,1	9,5	9,8	10	16,8	13,3	14	12,8	11,9	18,7	
IL-1β				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-6				8,1	8,1	8,8	19,8	24,7	22,7	15	13,5	14,5	14,7	17	19,1	25,2	24,9	22	25,6	
IL-8				53,2	44,5	60,8	67,7	48,3	49,7	34,6	34	33,8	25	34,2	43,1	<5	29,1	24,9	28,9	
IL-10				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LBP				24	20,2	16,2	20,2	28,6	29,5	26	22,5	21,1	16,3	32,4	61,9	29,4	20,6	23,5	22,5	
HLA-DR				9658	12921	13636	6706	10819	10819	12017	18416	16380	18167	26266	21794	21134	27580	18229	33373	
Noradrenalin				0,73	0,014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Noradrenalin				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dopamin				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dopamin				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dobutamin				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EKKL				0			0	0			0	0	600	0	0	0	0	0	0	0
FFP				0			0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AT-III				0			0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TK				0			0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GCS				15		15	15	15			15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
APACHE II				18		17	14	18			16	12	12	6	16	14	10	10	12	12
SOFA				8		4	3	3			3	4	3	2	6	6	4	3	4	4
MODS				3		5	2	3			3	3	3	2	5	2	2	2	3	3
SAPS II				34		31	31	34			27	21	21	15	15	21	21	15	19	19

Tabelle 31: Basisparameter Patient 10

Parameter	Einheit	Tag															
		1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28
MAP	mmHg	63	73	76	70	60	53	63	60	53	47						
Puls	/min	85	84	88	85	75	75	87	78	70	70						
Temperatur	°C	36,5			36,6	35,6	36,6			36,8	35,8						
ZVD	cm H ₂ O	109	18	20	18	13	15	14	20	20	26						
Hk	%	0,23	0,25	0,28	0,28	0,28	0,27	0,28	0,18	0,29	0,26						
Hb	g/dl	4,7	5,2	5,8	5,6	5,6	5,4	5,4	3,7	5,8	5,4						
Leukozyten- zahl	Gpt/l	7,71	7,81	12,1	9,42	9,05	10	10,2	50	9,58	8,92						
Thrombo- zytenzahl	Gpt/l	153	128	113	100	89	84	70	63	49	42						
Quick	%	87	86	75	81	85	76	73	56	67	68						
INR		1,17	1,17	1,29	1,23	1,18	1,28	1,38	1,51	1,46	1,44						
PTT	s	36,7	32,1	39,6	39	39,5	42,4	40,1	76,2	54,8	40,1						
AT-III-Kon- zentration	%	67	72	62	71	86	84	84		72	80						
Fibrinogen	g/l	5	4,2	3,7	3,6	4	4,6	4,5		3,6	3,8						
D-Dimere	µg/l	396	396	546	431	310	306	302		174	195						
Haptoglobin	g/l		1,2	1,08				1,1	1,03								
K	mmol/l	3,4	3,8	4,3	3,8	4,2	4,2	3,8		4,3	4,4						
Na	mmol/l	135	138	138	137	140	137	137		136	143						
Ca	mmol/l	1,9	1,98	1,97	1,93	2,02	1,85	1,97		1,84	1,86						
pH		7,32	7,32	7,39	7,34	7,32	7,2	7,21	7,22	7,26	7,28						
Bicarbonat	mmol/l	25,3	24,4	24,7	24,8	23,7	22	21,9	20,8	21,8	22						
Laktat	mmol/l																
Harnstoff	mg/dl	6,97	5,9	6,84	6,82	8,39	10,2	9,8	11,6	10,2							
Kreatinin	µmol/l	46,4	40,8	51,6	49,2	42,6	43,2	36,5	46,9	44,2	41,5						
Bilirubin	mg/dl	10,5	15,3	16,7	15	13,1	11,4	15,7	19,1	15	23,3						
ALAT	U/l	36,2			48	41,9	29,2			25,8	22,9						
ASAT	U/l	91,6			151	74,5	32,6			26,1	36,5						
LDH	U/ml	247	247	243	257	181	201	187	184	165	192						
CRP	mg/l	229	176	131	127	97,2	101	98,5	87,2	75,4	76,2						
PCT	µg/l	1,12	1,12	1,16	0,869	0,539	0,405	0,412	0,415	0,405	0,408						
C3	g/dl		1,13	0,734				1,03	0,903								

Tabelle 32: Basisparameter Patient 10 - Fortsetzung

Parameter	Tag		1	1 vor Be- handlung	1 nach Be- handlung	2	3	4	4 vor Be- handlung	4 nach Be- handlung	5	6	7	8	10	12	14	21	28	
	Parameter	Einheit																		
C4		g/dl		0,261	0,223				0,219	0,212										
TNF-alpha		pg/ml	12,2	12,2	4,7	<4	<4	4	4	6,7	<4									
IL-1β		pg/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
IL-6		pg/ml	38,2	38,2	20	26,6	25,6	43,6	32,3	32,7	56,4	69,8								
IL-8		pg/ml	141	141	47,5	50	105	144	89,9	70,6	175	163								
IL-10		pg/ml	8,1	8,1	13,9		0	7,9	7,9	10,7	0	0								
LBP		µg/ml	21,6	21,6	23,2	21,4	30,8	40,2	40,2	18,1	46,7	20,6								
HLA-DR		Moleküle/ Zelle	9179	9179	8444	13203	10978	12427	12293	11149	12217	9881								
Noradrenalin		mg/d	15			7	10	15			20	19								
Noradrenalin		µg/kg/min		0,208	0,164				0,178	0,178										
Dopamin		mg/d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
Dopamin		µg/kg/min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
Dobutamin		mg/d	750			500	500	500	500		500	229								
Dobutamin		µg/kg/min		11,9	8,9				7,4	7,4										
EKKL		ml	520			0	0	520			0	0								
FFP		ml	1200			1154	640	1000			1240	929								
AT-III		IE	0			0	0	0			0	0								
TK		ml	0			0	0	0			0	0								
GCS		Punkte	3			3	3	3			3	3								
APACHE II		Punkte	17	37		32	33	33			38	37								
SOFA		Punkte	8	9		9	11	11			12	13								
MODS		Punkte	2	7		8	8	9			10	12								
SAPS II		Punkte	33	63		56	58	69			71	92								

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Formen und diagnostische Kriterien des Multiorganversagens, Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter [1].	2
Tabelle 2:	Dominierende Infektionsfokusse bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock, aufgelistet nach ihrer Häufigkeit nach [13]	5
Tabelle 3:	Erregerspektrum der Sepsis in Deutschland und Österreich 2000/01 nach [14].	5
Tabelle 4:	Parameter, die am Einschlußtag, an den Beobachtungstagen 1- 8, 10,12,14, 21, 28 und ggf. am Todestag erfasst wurden, zugeordnet zum jeweiligen Organsystem.	21
Tabelle 5:	Parameter, die vor und nach der EISS-Therapie erfasst wurden, zugeordnet zum jeweiligen Organsystem	21
Tabelle 6:	Überblick der rekrutierten Patienten bezüglich der Basisdaten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht und der Liegezeit auf der Intensivstation. Das Gewicht basiert bei einem Teil der Patienten auf Schätzwerten.	29
Tabelle 7:	Patientenbeschreibung mit Grund der ITS-Aufnahme, prädisponierenden Vorerkrankungen sowie Überleben und ggf. Todesursache.	30
Tabelle 8:	Verteilung der SIRS-Kriterien bei Studieneinschluss	31
Tabelle 9:	Übersicht über die Organversagen bei Studieneinschluss.	31
Tabelle 10:	Überblick über den wahrscheinlichen Sepsisfokus, Erregerbestimmungen ausgewählter Materialien	34
Tabelle 11:	Übersicht über die Therapie mit Katecholaminen beim jeweiligen Studienpatienten.	36
Tabelle 12:	Übersicht über die Behandlungszeiten, die behandelte Gesamtplasmamenge und die Zahl der benutzten Spendergranulozyten im Kreislauf.	IX
Tabelle 13:	Basisparameter Patient 01	X
Tabelle 13:	Basisparameter Patient 01 - Fortsetzung	XI
Tabelle 14:	Basisparameter Patient 02	XII
Tabelle 14:	Basisparameter Patient 02 - Fortsetzung	XIII
Tabelle 15:	Basisparameter Patient 03	XIV

Tabelle 15:	Basisparameter Patient 03 - Fortsetzung	XV
Tabelle 16:	Basisparameter Patient 04	XVI
Tabelle 16:	Basisparameter Patient 04 - Fortsetzung	XVII
Tabelle 17:	Basisparameter Patient 05	XXVIII
Tabelle 17:	Basisparameter Patient 05 - Fortsetzung	XIX
Tabelle 18:	Basisparameter Patient 06	XX
Tabelle 18:	Basisparameter Patient 06 Fortsetzung	XXI
Tabelle 19:	Basisparameter Patient 07	XXII
Tabelle 19:	Basisparameter Patient 07 - Fortsetzung	XXIII
Tabelle 20:	Basisparameter Patient 08	XXIV
Tabelle 20:	Basisparameter Patient 08 - Fortsetzung	XXV
Tabelle 21:	Basisparameter Patient 09	XXVI
Tabelle 21:	Basisparameter Patient 09 - Fortsetzung	XXVII
Tabelle 22:	Basisparameter Patient 10	XXVIII
Tabelle 22:	Basisparameter Patient 10 - Fortsetzung	XXIX

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Sepsispathogenese (modifiziert nach [18, 19])	8
Abbildung 2:	Schematischer Aufbau des EISS-Kreislaufes	24
Abbildung 3:	Aufgebautes EISS-System während der Behandlung eines Patienten	25
Abbildung 4:	Noradrenalinverbrauch vor und nach der EISS-Behandlung	37
Abbildung 5:	ZVD vor und nach der EISS-Behandlung	38
Abbildung 6:	Thrombozytenzahl vor und nach der EISS-Behandlung,	40
Abbildung 7:	Fibrinogen vor und nach der EISS-Behandlung	41
Abbildung 8:	Antithrombin-III vor und nach der EISS-Behandlung	42
Abbildung 9:	D-Dimere vor und nach der EISS-Behandlung	43
Abbildung 10:	pTT vor und nach der EISS-Behandlung	44
Abbildung 11:	Quick vor und nach der EISS-Behandlung	45
Abbildung 12:	Haptoglobin vor und nach der EISS-Behandlung	46
Abbildung 13:	LDH vor, nach und am Tag nach der EISS-Behandlung	47

Abbildung 14:	C3 vor und nach der EISS-Behandlung	48
Abbildung 15:	C4 vor und nach der EISS-Behandlung	48
Abbildung 16:	CRP vor und nach der EISS-Behandlung	49
Abbildung 17:	Leukozytenzahl vor und nach der EISS-Behandlung	50
Abbildung 18:	Noradrenalinverbrauch während des Beobachtungszeitraumes	52
Abbildung 19:	Dobutaminverbrauch während des Beobachtungszeitraumes	53
Abbildung 20:	Thrombozytenzahl während des Beobachtungszeitraumes	54
Abbildung 21:	Antithrombin-III-Konzentration während des Beobachtungs- zeitraumes	55
Abbildung 22:	Fibrinogen während des Beobachtungszeitraumes	56
Abbildung 23:	D-Dimere während des Beobachtungszeitraumes	57
Abbildung 24:	CRP während des Beobachtungszeitraumes	58
Abbildung 25:	PCT während des Beobachtungszeitraumes	59
Abbildung 26:	HLA-DR während des Beobachtungszeitraumes	60
Abbildung 27:	Interleukin-8-Konzentration während des Beobachtungszeitraumes	61
Abbildung 28:	APACHE-II-Score während des Beobachtungszeitraumes	63
Abbildung 29:	SAPS II während des Beobachtungszeitraumes	64
Abbildung 30:	MODS während des Beobachtungszeitraumes	65
Abbildung 31:	SOFA während des Beobachtungszeitraumes	66

8.4 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
ACT	Acute Clotting Time
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASAT	Aspartat-Aminotranferase
AT-III	Antithrombin-III
BE	Base Excess
C.	Candida
Ca	Kalzium
cm H₂O	Zentimeter Wassersäule
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-Reaktives Protein
CVVHDF	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
DIC	Dissiminierte Intravasale Gerinnung
DK	Dauerkatheter
dl	Deziliter
E. coli	Escherichia coli
ELAD	Extracorporeal Liver Assistent Device-System
Ew	Einwohner
FiO₂	Fraction of inspired Oxygen
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
h	Stunde
HES	Hydroxy-Ethyl-Stärke
HLA	Human Leucocyte Antigen
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
IU	International Units

K	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LBP	Lipopolysaccharid
LDH	Laktatdehydrogenase
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mEq	Milli Equivalent
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
Na	Natrium
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
PaO₂	Sauerstoffpartialdruck
PaCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positive EndExpiratory Pressure
pH	pondus Hydrogenii
pTT	Partielle Thromboplastinzeit
RAD	Renal Tubule Assist Device
s	Sekunde
SAPS II	Simplified Acute Physiologic Score II
ScvO₂	Systemische Sauerstoffsättigung
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Spp.	Species
Staph.	Staphylokokkus
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
ZVD	Zentraler Venendruck

9. Thesen

1. Die Mortalität der Sepsis liegt zwischen 29-35%, im septischen Schock sogar bei 60%. Die Sepsis spielt dabei nicht nur in der älteren multimorbiden Bevölkerung eine beträchtliche Rolle, sie betrifft auch eine Vielzahl von jungen Patienten, ohne prädisponierende Erkrankungen.

2. Bei Sepsiskranken kommt es zur Dysregulation des Immunsystems. Zunächst entwickelt sich eine generalisierte inflammatorische Antwort des Organismus auf eine initial lokal begrenzte Infektion. Folgen sind eine Beeinträchtigung der Endothelzellfunktion, Hypoperfusion von Organen und Gewebhypoxie. Die Dysregulation der Sepsis kann bis zum Multiorganversagen mit septischen Schock führen.

3. Die Behandlung der Sepsis ist trotz intensiver Forschung und Fortschrittes im Bereich der supportiven und adjunktiven Therapie noch sehr unbefriedigend.

4. Zur Behandlung der Sepsis wurde in Rostock ein bioartifizielles extrakorporales Immununterstützungssystem – kurz EISS (Extracorporeal Immune Support System) - entwickelt, das während der Immunparalyse des Sepsispatienten die phagozytische als auch immunmodulatorische Funktion überbrücken soll.

Separiertes Patientenplasma wird in einem rezirkulierenden extrakorporalen Kreislauf mit gesunden Spendergranulozyten in Kontakt gebracht. Anschließend wird das Patientenplasma durch einen Zellfilter von den Granulozyten getrennt und dem Patienten wieder rückinfundiert.

5. In tierexperimentellen Studien im Ratten- und Schweinmodell zeigte der Einsatz des EISS-Verfahrens positive Ergebnisse bezüglich des Überlebens.

6. In der vorliegenden Promotionsschrift wird die Sicherheit der EISS-Therapie am Sepsiskranken Patienten im Rahmen einer Phase-I/II-Studie untersucht. Die Hauptkriterien für den Nachweis der Sicherheit sind: längerdauernde hämodynamische Komplikationen, DIC innerhalb von 24 h nach Beginn einer Einzelbehandlung,

Hämorrhagische Diathese, schwere Hämolyse und schwere allergische Reaktion. Nebenzielkriterien sind: komplikationsfreie technische Durchführung, Bestimmung der 28-Tage-Mortalität, Beobachtung aller Organfunktionen.

7. Dazu wurden zehn Patienten im septischen Schock jeweils zwei Mal mit dem EISS-Verfahren behandelt und über einen Zeitraum von 28 Tagen hinsichtlich ihres klinischen Zustandes und der Entwicklung von Laborparametern beobachtet, sowie die technische Durchführung bewertet.

8. Insgesamt wurden 2 Behandlungen aufgrund technischer Komplikationen vorzeitig abgebrochen. Alle anderen Behandlungen verliefen technisch einwandfrei. Weder während der Behandlung noch im 28-Tages-Verlauf traten Symptome im Sinne von Transfusionsreaktionen auf.

9. Unter der EISS-Therapie kam es zu einer Stabilisierung des Kreislaufes. Tatsächlich verringerte sich der Noradrenalinbedarf signifikant, während der MAP stabil blieb.

10. Klinische Zeichen einer Hämolyse oder Blutung zeigten sich während der Behandlung nicht. Ein signifikanter pTT-Anstieg ist Ausdruck der Heparinisierung des Patienten während des extrakorporalen Kreislaufes. Im Median fallen Antithrombin-III und Fibrinogen ab und es kommt zu einem Anstieg der D-Dimere. Diese Kombination könnte auf eine DIC hinweisen. Betrachtet man die Parameter für jeden Patienten einzeln, so zeigen sich die Veränderungen nur isoliert. Bei keinem Patienten wurde eine DIC nach EISS beobachtet.

11. Ein Thrombozytenabfall wurde nur bei einem Patienten beobachtet, dieser deutete sich schon vor der ersten Behandlung an. Im Laufe der Beobachtungszeit stabilisierte sich die Thrombozytenzahl wieder. Ein kombinierter Anstieg mit den D-Dimeren trat nicht auf. Akute Blutungsereignisse traten während und auch nach den Behandlungen nicht auf. Zwar kam es zu einem leichten aber signifikanten Abfall des Haptoglobins, weitere Hinweise wie ein LDH-Anstieg oder ein akuter Hb-Abfall ließen sich nicht nachweisen

12. Bei den Entzündungsmarkern CRP, PCT und der Leukozytenzahl ließen sich im Vorher-Nachher-Vergleich der 20 Behandlungen signifikante Veränderungen nachweisen. CRP und PCT waren am Ende der Behandlung signifikant abgefallen. Die Leukozytenzahl wies nach der Behandlung einen signifikanten Anstieg auf. Im 28-Tage-Verlauf nahm die Konzentration von CRP und PCT ab. Dagegen nahm die Expression von HLA-DR vom Tag 1 (vor Behandlung) zu Tag 2 sowie im 28-Tage-Verlauf deutlich zu, was für die Immunkompetenz und das Überleben als prognostisch günstig zu werten ist.

13. Von 10 Patienten überlebten sieben Patienten den 28-Tage-Beobachtungszeitraum. Ein Patient verstarb nach Ablauf der Beobachtungszeit auf der Intensivstation an den Folgen der Sepsis. 6 Patienten wurden in ein peripheres Krankenhaus oder eine Rehabilitationseinrichtung entlassen.

14. Der APACHE II Score zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme lag im Median bei 29,5 Punkten, das ergibt eine prozentuale Krankenhaussterbewahrscheinlichkeit von 69%. Insgesamt verstarben 3 Patienten (30%) während der Beobachtungszeit. Die Scores zur Beurteilung der Organdysfunktion (MODS, SOFA) zeigen während des Beobachtungszeitraumes eine signifikante Verbesserung der Organdysfunktion.

15. Eine negative Beeinflussung der Patienten durch das EISS-Verfahren war in dieser Studie nicht nachzuweisen. Die Krankenhausmortalität war um 39% geringer als durch den APACHE-II-Score vorausgesagt.

16. Da es sich bei der EISS-1-Studie um eine kleine nicht-randomisierte Studie handelt, stehen alle Ergebnisse unter dem Vorbehalt der Bestätigung durch eine prospektiv kontrollierte randomisierte klinischen Studie.

10. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe sowie nur unter Benutzung der angegeben Quellen und Hilfsmittel erstellt worden ist. Die den benutzen Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere weiterhin, dass diese Arbeit nicht vorher und auch nicht gleichzeitig bei einer anderen als der genannten Fakultät zur Eröffnung eines Promotionsverfahrens eingereicht worden ist.

Rostock, im Januar 2010

Katharina Kaftan

11. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Steffen Mitzner danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas.

Als Betreuer standen mir Herr Professor Dr. med. S. Mitzner, Leiter des Forschungslabors Detoxikation, und Herr. Dr. med. J. Altrichter, Geschäftsführer der Artcline GmbH, zur Seite.

Herrn Matthias Suraj danke ich für die Anleitung und praktische Durchführung während der Behandlung am Patientenbett.

Dr. med. Martin Sauer, Dr. med. Martin Gloger, Dr. med. Jörg Henschel und Dr. med. Dierk Vagts hatten als Prüfarzte der jeweiligen Intensivstation beim Patienteneinschluss und Fragen immer ein offenes Ohr.

Zuletzt, aber nicht weniger wichtig möchte ich meiner Familie für ihre Unterstützung in vielerlei Hinsicht danken.