

Aus der Sektion für Nephrologie der Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten
des Zentrums für Innere Medizin der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Vergeben von: Prof. Dr. med Jan Stange

Optimierung universeller Entgiftungseigenschaften von Leberunterstützungsverfahren

*Untersuchung neuer Membranen am in-vitro-Modell des Molecular
Adsorbent Recirculating System (MARS) und der Multiple Pass Albumin
Dialysis (MPAD)*

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Nele Maria Dammeier, geb. am 02.03.1983 in Köln

aus Tübingen

im

März 2011

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Jan Stange, Universität Rostock

2. Gutachter: PD Dr. Michael Steiner, Universität Rostock

3. Gutachter: PD Dr. Jens Nürnberger, Klinik für Nephrologie Schwerin

Datum der Einreichung: 09.03.2011

Datum der Promotionsverteidigung: 11.12.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Notwendigkeit der Entgiftung von Patienten im Leberversagen.....	1
1.1.1	Leberversagen	1
1.1.2	Mortalität.....	1
1.1.3	Pathophysiologie des Leberversagens.....	2
1.1.4	Bedeutung von Albumin im Leberversagen	4
1.2	Leberersatzsysteme.....	5
1.2.1	Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)	5
1.2.2	Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)	8
1.2.3	Prometheus.....	9
1.2.4	Selective Plasma Exchange Technology (SEPET)	10
1.3	Die Dosis von Entgiftungsverfahren.....	10
1.3.1	Das Harnstoffmodell	11
1.3.2	Problematik einer entsprechenden Dosis für die Leberdialyse	13
1.4	Limitationen des MARS	13
1.5	Möglichkeiten der Verbesserung von MARS.....	14
1.5.1	Eigenschaften von Membranen.....	14
1.5.2	Membranen in Leberdetoxifikationsverfahren.....	15
1.5.3	Mechanismen der Entgiftung von albumingebundenen Substanzen in Leberdetoxifikationsverfahren	16
1.5.4	Vergleich von Verfahren mit unterschiedlichen Membranen anhand von Prometheus und MARS	17
1.6	Ziel der Arbeit.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Versuchsplanung.....	19
2.2	Herstellung der Lösungen für die einzelnen Kompartimente.....	20
2.2.1	Versuchsaufbau des MARS-Modells.....	21

2.2.2	Versuchsaufbau des MPAD-Verfahrens	23
2.3	Versuchsdurchführung.....	24
2.4	Biochemische Analysen.....	25
2.5	Darstellung der Messwerte.....	26
2.5.1	Clearanceberechnungen	27
2.5.2	Berechnung des Gradienten über die Membran	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	MARS-Modell: TS-1.8UL und Large-Pore versus MARS-Flux.....	29
3.1.1	Ammoniak.....	29
3.1.2	Kreatinin	31
3.1.3	Harnstoff	32
3.1.4	Direktes Bilirubin.....	34
3.1.5	Gallensäure	35
3.1.6	BSP	37
3.1.7	Indirektes Bilirubin	39
3.1.8	Albumin	40
3.1.9	Antithrombin III.....	41
3.2	Konzentrationsgradient über die Membran: TS-1.8UL und Large-Pore versus MARS-Flux.....	42
3.2.1	Ammoniak - Konzentrationsgradient.....	42
3.2.2	Kreatinin - Konzentrationsgradient.....	43
3.2.3	Harnstoff - Konzentrationsgradient.....	44
3.2.4	Direktes Bilirubin - Konzentrationsgradient.....	44
3.2.5	Gallensäure – Konzentrationsgradient	45
3.2.6	BSP - Konzentrationsgradient.....	46
3.2.7	Indirektes Bilirubin – Konzentrationsgradient.....	47
3.3	Multiple Pass Albumin Dialysis (MPAD) im Vergleich zum Standard-MARS-Versuch	48
3.3.1	Ammoniak.....	48
3.3.2	Kreatinin	50

3.3.3	Harnstoff	51
3.3.4	Direktes Bilirubin.....	52
3.3.5	Gallensäure	53
3.3.6	BSP	55
3.3.7	Indirektes Bilirubin	56
3.3.8	Albumin	58
3.3.9	Antithrombin III.....	58
3.4	Gradient über die Membran: MPAD- im Vergleich zur Standard-MARS-	
	Versuchsreihe	59
3.4.1	Konzentrationsgradient - Ammoniak.....	59
3.4.2	Konzentrationsgradient - Kreatinin.....	60
3.4.3	Konzentrationsgradient - Harnstoff.....	61
3.4.4	Konzentrationsgradient - Direktes Bilirubin	61
3.4.5	Konzentrationsgradient - Gallensäure.....	62
3.4.6	Konzentrationsgradient - BSP.....	63
3.4.7	Konzentrationsgradient - Indirektes Bilirubin	63
3.5	Konzentrationen im Mittelkreislauf des MPAD-Versuchsaufbaus.....	64
3.5.1	Konzentration von Ammoniak im Mittelkreislauf.....	64
3.5.2	Konzentration von Harnstoff im Mittelkreislauf.....	65
3.5.3	Konzentration von Kreatinin im Mittelkreislauf.....	66
3.5.4	Konzentration von Albumin im Mittelkreislauf.....	67
3.5.5	Konzentration von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf	68
3.5.6	Konzentration von Gallensäure im Mittelkreislauf.....	69
3.5.7	Konzentration von BSP im Mittelkreislauf.....	70
3.5.8	Konzentration von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf	71
4	Diskussion	73
4.1	Auswirkungen der Porengröße auf wasserlösliche Substanzen.....	73
4.2	Auswirkungen der Porengröße auf die Entfernung albumingebundener	
	Substanzen.....	74

4.2.1	Adsorption albumingebundener Substanzen an Dialysemembranen im MARS-Verfahren	76
4.2.2	Allgemeine Prinzipien der Oberflächendiffusion	77
4.2.3	Auswirkungen der Porengröße der Membranen auf Adsorption und Oberflächendiffusion	78
4.2.4	Auswirkung der Porengröße auf den Verlauf von Plasmaproteinen am Beispiel von Albumin und Antithrombin III.....	81
4.3	MPAD im Vergleich zum Standard-MARS-Versuch.....	82
4.3.1	Entfernung wasserlöslicher Substanzen durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren.....	83
4.3.2	Verlauf von Albumin: Vergleich des MPAD-Verfahrens und der Standard-MARS-Verfahrens	85
4.3.3	Entfernung albumingebundener Substanzen durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren.....	86
4.3.4	Einflussfaktoren auf die Entfernung albumingebundener Substanzen	90
4.3.5	Verlust von Plasmaproteinen am Beispiel von Antithrombin III.....	91
4.4	Fehlerbetrachtung.....	91
4.5	Fazit.....	92
5	Zusammenfassung	94
6	Literaturverzeichnis	97
7.1	Tabellen.....	106
7.1.1	Tabellen für den Abschnitt Material und Methoden.....	106
7.1.2	Tabellen für den Abschnitt Ergebnisse	109
7.2	Thesen	160
7.3	Eidstattlicher Erklärung.....	164

1 Einleitung

1.1 Notwendigkeit der Entgiftung von Patienten im Leberversagen

1.1.1 Leberversagen

Leberversagen ist definiert als Ausfall der Funktionen der Leberzellen und die dadurch entstehende Symptomtrias: Hepatische Enzephalopathie, Ikterus und Koagulopathien. Leberversagen kann ins sekundäre Multiorganversagen mit tödlichem Ausgang führen. Neben den schon oben erwähnten Symptomen treten dabei Lungenversagen, hepatorenales Syndrom/Nierenversagen, Sepsis und schwere hämodynamische Störungen auf [30].

Leberversagen wird in folgende zwei Gruppen eingeteilt:

- akutes Leberversagen
- akute Dekompensation eines bestehenden chronischen Leberleidens [40; 96].

1.1.2 Mortalität

Die Mortalität beider Formen des Leberversagens ist hoch [7; 40; 96]. Für das schwere akute Leberversagen liegt die Mortalität zwischen 40-80 % [96], ohne Transplantation sogar bei 82-97 % [33]. Mit unterstützender Intensivtherapie liegt die 30-Tage-Sterblichkeit bei 30-50 % [47]. Die Mortalitätsrate der akuten Dekompensation einer bestehenden Lebererkrankung ohne Transplantation wird mit über 70 % angegeben [64].

Trotzdem ist in beiden Gruppen eine spontane Rekompensation der Leberfunktion auch ohne Transplantation möglich, wobei Patienten mit chronischem Leberleiden natürlich nur das vor der Dekompensation bestehende Niveau erreichen können. Bei chronisch leberkranken Patienten im Endstadium ist Transplantation die einzige Therapieoption.

Ein gute Überwachung und Behandlung auf einer Intensivstation ist unabdingbar bei der Behandlung von Patienten im Leberversagen. Die orthotopische Organtransplantation ist auch bei Patienten im akuten Leberversagen die Therapie der Wahl [96]. Allerdings ist dies durch die eingeschränkte Verfügbarkeit von Spenderlebern nur bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten möglich. Im Jahr 2008 wurden nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation 1067 Lebertransplantationen (davon 7 Dominospenden) nach postmortalen Spende und 55 Teil-Lebertransplantationen nach Lebendspende durchgeführt. Damit verringerte sich die Anzahl der Spenden geringfügig gegenüber dem Jahr 2007. Es besteht eine große Differenz zwischen der Anzahl der Patienten auf der Warteliste und den möglichen Eingriffen [31]. Dadurch ergeben sich lange Wartezeiten, bis ein Patient ein Spenderorgan erhält, und viele Patienten versterben innerhalb dieser Zeit.

Um die Mortalität zu senken bzw. um die Chancen dieser Patienten auf ein Organ zu erhöhen, wurden verschiedene Leberersatzsysteme entwickelt. Ziel der Ersatzverfahren ist, die Zeit bis

zur Transplantation oder zur Rekompensation zu überbrücken und schließlich die Überlebenszeit zu verlängern [6; 40; 61; 96].

1.1.3 Pathophysiologie des Leberversagens

Durch den Ausfall der Leberfunktion ist einerseits die Synthese von Plasmaproteinen gestört. Dazu gehören unter anderen Albumin, Faktoren des Komplementsystems, wichtige Gerinnungsfaktoren oder Inhibitoren der Gerinnungskaskade; dies zeigt sich z.B. an der verlängerten Prothrombinzeit [99]. Dadurch ergeben sich gravierende Komplikationen, wie Blutungen oder eine erhöhte Thromboseneigung durch Störungen im plasmatischen Gerinnungssystem [30; 61].

Andererseits ist die Entgiftung von sowohl wasserlöslichen Substanzen, wie z.B. Ammoniak, Harnstoff, Phenylalanin oder Tyrosin, als auch albumingebundenen Substanzen gestört. Darunter zählen Bilirubin, Gallensäuren, endogene Opioide, mittellangkettige Fettsäuren, Tryptophan und seine Metaboliten, Schwermetalle, endogene Vasodilatoren und Zytokine [57; 59; 97]. Obwohl die Pathophysiologie des Leberversagens und seiner Komplikationen noch nicht ausreichend geklärt ist, nimmt die Akkumulation der Toxine eine wichtige Stellung ein. Nach der „Toxinhypothese“ ist der Großteil der Organschäden durch die Toxine bedingt [82; 83].

Dies sei an folgenden Beispielen genauer erläutert:

Die Entstehung der hepatischen Enzephalopathie ist multifaktoriell und zu einem großen Teil unklar, doch scheinen Veränderungen im Ammoniakstoffwechsel sowohl beim akuten Leberversagen als auch bei der Dekompensation eines chronischen Leberleidens eine herausragende Rolle zu spielen. Hyperammonämie bedingt Änderungen des Glutamat-Ammoniak-Stoffwechsels. Durch eine daraus resultierende Erhöhung der extrazellulären Glutamatkonzentration bzw. der intrazellulären Glutaminkonzentration entstehen osmotische Effekte, die zur Ödembildung führen [14; 89; 90]. Es konnte gezeigt werden, dass Störungen im oxidativen Glukosestoffwechsel mit erhöhter Laktatbildung bei akutem Leberversagen zur Entwicklung des Hirnödems beitragen. In diesem Zusammenhang ist die vermehrte Expression von Glucosetransporter, insbesondere GLUT 1 in Endothelien und Astrozyten, an der Blut-Hirn-Grenze von Bedeutung. Diesem Transporter wird eine eventuelle Funktion als Wasserkanal zugeschrieben, sodass die Expressionssteigerung durch erhöhte Permeabilität für Wasser folglich eine Hirnödembildung fördern könnte. Der exakte Mechanismus der Expressionssteigerung von GLUT 1 bleibt unklar, es wird jedoch von einem Zusammenhang mit dem Ammoniakstoffwechsel ausgegangen. Bélanger et al. wiesen eine vermehrte Expression von GLUT 1 an Astrozytenkulturen unter pathologisch hohen Ammoniakkonzentrationen nach [4]. Dies zeigt die Schlüsselrolle von Ammoniak bei der Entstehung der Hepatoenzephalopathie, die jedoch auch von anderen Faktoren beeinflusst wird.

Die Störung der Autoregulation der Gehirndurchblutung bedingt ebenfalls eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks sowie des zerebralen Blutvolumens und fördert die Gefahr einer Herniation mit meist tödlichem Ausgang [14; 91]. Es hat sich zudem gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine den Effekt von Ammoniak auf das Gehirn modulieren [90; 91]. Weitere albumingebundene Substanzen, Phenole und kurze und mittellange Fettsäuren, scheinen einen synergistischen Effekt mit Ammoniak zu haben. Endogene Benzodiazepine sind neben Ammoniak an den Störungen von Neurotransmittern besonders im GABAergen-System mitverantwortlich [53; 96; 99].

Kardiovaskuläre Dysfunktion und das hepatorenale Syndrom sind als weitere Beispiele für gravierende Komplikationen zu nennen, die im Zusammenhang mit albumingebundenen Toxinen stehen. Die Kreislaufsituation bei Patienten im Leberversagen ist charakterisiert durch erhöhten Druck im Pfortaderkreislauf bei reduzierter vaskulärer Resistenz mit einem erniedrigten mittleren arteriellen Druck (MAD) im Systemkreislauf und einer kompensatorisch erhöhten Herzfrequenz, einem erhöhten totalen Plasmavolumen und einem erhöhten kardialen Index. Die genaue Pathophysiologie ist noch nicht ausreichend erklärt, jedoch scheint das Missverhältnis von endogenen vasodilatatorischen Substanzen, z.B. Stickoxiden (NO) und seinen Derivaten, von großer Bedeutung zu sein [47; 61; 99]. Stickoxide liegen im Plasma als Nitrosothiol an Albumin gebunden vor [61]. Einerseits ist die intrahepatische Synthese von Stickoxiden vermindert, dadurch kann die Vasokonstriktion im Pfortadersystem nicht kompensiert werden. Andererseits sind NO und seine Derivate in den Pfortaderkollateralen und im Splanchnikusgebiet erhöht und führen dementsprechend hier zu einer Erweiterung der Gefäße. Die Vasodilatation bedingt eine Dezentralisierung des Volumens mit Hypervolämie in der Peripherie, akzentuiert im Splanchnikusgebiet, und relativer Hypovolämie im zentralen thorakalen Kompartiment. Das effektive zirkulierende Volumen sinkt und kompensatorische Mechanismen werden aktiviert. Dazu zählen auf hormoneller Ebene sowohl Wasser- und Natriumretention über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) als auch Vasokonstriktion durch Angiotensin, Vasopressin, weitere endogene Vasokonstriktoren und Sympathikusaktivierung. Der Sympathikus steigert zudem die Herzfrequenz und wirkt modulierend auf die hormonellen Kompensationsmechanismen. Durch prolongierte Vasokonstriktion entstehen weitere Organschäden bis zum Multiorganversagen. Außerdem bewirken die Kompensationsmechanismen auch die Steigerung des vaskulären Widerstands im Pfortadersystem und fördern damit die Bildung von Aszites. Dies führt wieder zur Verminderung des effektiven zentralen Volumens mit erneutem Kompensationsbedarf. Es ergibt sich ein *circulus vitiosus* [47; 15; 99]. Die Entwicklung einer spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP), die besonders bei Patienten mit Aszites auftritt, kann die Kreislaufage durch Ausschüttung weiterer vasoaktiver Substanzen weiter verschlechtern [8].

Die hämodynamische Dysregulation spielt eine herausragende Rolle bei der Entwicklung des hepatorenenalen Syndroms. Durch ausgeprägte Vasokonstriktion der renalen Arterien, Hypotension und Volumendefizit im zentralen Kreislauf werden die Nieren minderperfundierte. Dies führt zur weiteren Ausschüttung von lokal vasokonstriktiven Substanzen und schließlich zur Ausbildung eines intrarenalen circulus vitiosus. Es resultiert ein funktionelles Nierenversagen, das zur Oligurie bzw. Anurie führen kann. Zusätzlich kann eine Ischämie die Nieren weiter schädigen [8; 58]. Des Weiteren scheinen Gallensäuren und Bilirubin zytotoxisch auf Tubuluszellen der Niere zu wirken, denn es konnte gezeigt werden, dass die Entfernung dieser Substanzen eine Tubulusnekrose vermindert [57]. Die Zytotoxizität von Gallensäuren konnte auch für eine Reihe weiterer Zellen nachgewiesen werden. Dazu zählen neben Erythrozyten, Mastzellen, gastralen und intestinalen Zellen auch Hepatozyten und Gallengangzellen. Dabei steigt die Zytotoxizität mit der Lipophilie der Gallensäuren [5]. Gallensäuren scheinen auch mitverantwortlich für den Pruritus bei cholestatischen Patienten zu sein [61]. Bilirubin hat sich zytotoxisch in Bezug auf neutrophile Granulozyten gezeigt [96]. Außerdem vermindert Hyperbilirubinämie die Proliferation von Osteoblasten, und fördert demnach die Entstehung von Osteoporose bei Patienten mit Ikterus [36]. Des Weiteren führt die Akkumulation der Toxine neben einer direkten Schädigung der Leberzellen auch zur Verminderung der Regenerationsfähigkeit der Leber [6; 29; 60].

1.1.4 Bedeutung von Albumin im Leberversagen

Wie oben beschrieben, hat die Akkumulation der Toxine im Leberversagen eine herausragende Bedeutung für die Morbidität und Mortalität im Leberversagen. Abgesehen von Ammoniak, ist der Großteil der Substanzen, sind albumingebunden und nicht-dialysierbar mit konventioneller Dialyse [83; 84; 94]. Dabei wird angenommen, dass die freie, nicht an Albumin gebundene Fraktion der Toxine hauptverantwortlich für die Schäden und den klinischen Verlauf des Leberversagens ist [41; 42; 60; 88]. Klammt et al. haben ein Verfahren zur Einschätzung der Bindungskapazität der Diazepam-Bindungsstelle (Bindungsstelle II nach Sudlow) am Albumin entwickelt. Außerdem wiesen sie eine signifikante Korrelation einer erniedrigten Bindungskapazität mit der Erhöhung des Schweregrades von der Lebererkrankung, gemessen anhand des MELD-Scores und des Child-Turcotte-Pugh-Scores, nach [41; 42]. Bei stark albumingebundenen Substanzen wirkt sich eine geringe Abnahme der Bindungskapazität enorm auf den Anstieg der freien Toxinkonzentration im Blut des Patienten aus. So führt eine Verminderung der Bindung eines Stoffes von 98% auf 96% zu einer Verdopplung des freien aktiven Anteils des Toxins, bei gleichbleibender Gesamtkonzentration [88].

Der Erkrankungsgrad korreliert auch gut mit dem Quotienten Toxin zu Albumin. Untersucht wurde dies für Bilirubin. Patienten mit schwererem Erkrankungsgrad haben ein höheres molares Verhältnis von Toxin zu Albumin [42]. Bei Patienten mit Leberversagen ist die

Albuminsynthese reduziert und die Konzentration von den albumingebundenen Substanzen durch die geringere Ausscheidung über die Leber erhöht. Albumin hat neben der Funktion als wichtigstes Transportprotein weitere Aufgaben. Es hält den onkotischen Druck im Plasma aufrecht und soll durch Bindung von steroid-ähnlichen Substanzen Steroidrezeptoren schützen und durch Abfangen von Radikalen oxidative Schäden z.B. an Membranen (Lipidperoxidation) vermeiden [60]. Die intravenöse Applikation von Albumin bei leberinsuffizienten Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis und/oder hepatorenalem Syndrom hat gute Erfolge bei der Verbesserung der Hämodynamik und der Verlängerung des Überlebens gezeigt. Die Wirkung ist nicht allein durch die Volumengabe zu erklären, denn bei der Infusion von anderen Lösungen, z.B. Plasmaexpandern ist der Effekt geringer. Albumin scheint bei der Entgiftung von Patienten mit Leberversagen eine herausragende Rolle zu spielen. Dies hat zur Entwicklung von auf Albumindialyse basierenden Systemen geführt [41; 60; 83; 84; 89; 94]. Die Entgiftung von albumingebundenen und wasserlöslichen Substanzen steht bei diesen Verfahren im Vordergrund. Ziel dieser Verfahren ist es, die Komplikationen durch die Akkumulation der Toxine zu vermeiden bzw. zu lindern, die Regenerationsfähigkeit der Leber zu verbessern und schließlich dadurch und durch die Entlastung der Leber auch die Syntheseleistung zu steigern [6; 57; 60; 61; 94].

1.2 Leberersatzsysteme

Es gibt unterschiedliche Ansätze in der Entwicklung von Leberersatzverfahren.

Dazu zählen Systeme, die auf extrakorporaler Entgiftung wasserlöslicher und albumingebundener Toxine basieren. Verfahren, die zusätzlich Albumin regenerieren, sind das Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), die Single Pass Albumin Dialysis (SPAD), die Fraktionierte Plasma Separation and Adsorption (FPSA - Prometheus) und die Selective Plasma Exchange Therapy (SEPET) [60; 76; 91].

Auf weitere ältere Detoxifikationsverfahren, wie Hämoadsorption oder Blut- und Plasma-Austausch wird in Rahmen dieser Arbeit nicht genauer eingegangen. Biologische Verfahren und Kombinationen von biologischen und nicht-biologischen Verfahren versuchen sowohl die Synthese als auch die Entgiftungsfunktion der Leber zu ersetzen [59]. Auch diese Verfahren werden in diesem Rahmen nicht behandelt.

1.2.1 Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)

Das Albumindialyse-Verfahren MARS wurde 1993 klinisch eingeführt [59; 60] und ist mittlerweile das weltweit am häufigsten im klinischen Alltag eingesetzte Leberunterstützungsverfahren [59; 60; 61]. Außerdem ist es diejenige der Leberdialyse-Methoden, die in Studien am besten untersucht ist [60].

Das MARS-Verfahren integriert Dialyse, Hämofiltration und Adsorption.

Das Patientenblut wird gegen ein albuminhaltiges Dialysat dialysiert. Das Prinzip besteht aus drei verschiedenen Kreisläufen: dem Patientenkreislauf, einem geschlossenen Albuminkreislauf und einem offenen Dialysekreislauf [60]. Das Patientenblut fließt im Gegenstromprinzip durch eine nicht-albuminpermeable High-Flux-Dialysemembran (MARS-Flux; Fresenius) gegen einen 12-15%ige albuminhaltige Lösung. Die Blutflussgeschwindigkeit beträgt 150-250 ml/min, die Flussgeschwindigkeit des Albumindialysats 150 ml/min. In diesem Kompartiment treten sowohl wasserlösliche als auch albumingebundene Substanzen vom Patientenblut ins Albumindialysat über. Zur Regeneration wird das Albumindialysat im Albuminkreislauf im Gegenstromprinzip durch eine konventionelle Low-Flux-Dialysemembran (DiaFlux; Fresenius) gegen bikarbonat-gepuffertes Dialysat geleitet. Von den wasserlöslichen Substanzen gereinigt, fließt das Albumindialysat anschließend durch einen unbeschichteten Aktivkohleabsorber (DiaMARS AC 250, Gambro) und einen Anionenaustauscher (DiaMARS IE 250, Gambro) und schließt den Albuminkreislauf. Das Albumin wird vom Großteil der albumingebundenen Substanzen gereinigt und wird nun regeneriert wieder zur Dialyse genutzt. Der Albuminkreislauf wird vor Behandlungsbeginn ein bis zwei Stunden durch Vorzirkulation des Albumindialysats vorbereitet, die Membran wird auf diese Weise mit Albumin imprägniert [7; 60; 84; 96].

In verschiedenen Studien können signifikante Clearances für sowohl wasserlösliche als auch für proteingebundene Substanzen im Patientenblut durch das MARS-Verfahren gezeigt werden. Zu den wasserlöslichen Substanzen gehören unter anderen Ammoniak, Harnstoff, oder Kreatinin. Proteingebundene Substanzen sind unter anderen: Bilirubin, Gallensäuren, Nitritoxide, mittellangkettige und kurzkettige Fettsäuren, Tryptophan, Diazepam, Kupfer oder aromatische Aminosäuren [6; 29; 47; 57; 60; 61; 84; 96]. Der Plasmaspiegel von anderen physiologisch wichtigen Proteinen (Albumin, α -1-Glucoprotein, α -1-Antitrypsin, α -2-Makroglobulin, Transferrin) und von Hormon-Transportproteinen (Thyroxin-Bindungsprotein) und der Hormonhaushalt bleiben unverändert [84].

Durch Anwendung des MARS-Verfahrens können verschiedene klinische Auswirkungen erzielt werden. Klinische Effekte sind besonders gut für Patienten mit akuter Dekompensation eines chronischen Leberleidens untersucht. Eine große Anzahl von Studien wurde dazu durchgeführt, darunter sind einige randomisierte klinische Studien; der Großteil dieser Studien ist allerdings unkontrolliert und die Patientenzahl ist klein. In dieser Patientengruppe können eine Verbesserung der zerebralen Funktion [6; 28; 53; 57; 60; 61; 83; 91] der Hämodynamik [6; 15; 47; 57; 58; 60; 68; 79; 83] der renalen Funktion bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom [8; 29; 57; 58; 59; 83] und eine Funktionssteigerung der Lebersynthese [57; 60; 61] nachgewiesen werden. Insgesamt können Verbesserungen des MELD-Scores und des Child-Turcotte-Pugh-Scores gezeigt werden [57; 64].

Bei Patienten mit akutem Leberversagen gibt es nur wenige kontrollierte Studien. In verschiedenen Studien und Fallberichten werden eine Verbesserung der zerebralen Funktion mit einer Reduktion des Hirnödems und des intrakraniellen Drucks [6; 84], eine Verbesserung der Kreislaufsituation [60; 70; 79; 82] und das erfolgreiche Überbrücken zur spontanen Selbstheilung der Leber oder zur Transplantation beschrieben [6; 7; 82; 90]. Außerdem kann eine Verbesserung der Lebersynthesfunktion anhand der gesteigerten Synthese von Faktor VII als Marker nachgewiesen werden [7].

Der pathophysiologische Mechanismus der Wirkung von MARS ist bis jetzt noch nicht vollständig klar. Neben der Entgiftung von Ammoniak scheinen die Erhöhung des Fischer-Indexes und die Verbesserung der Hämodynamik eine entscheidende Bedeutung für die Wirkung von MARS auf die zerebrale Funktion zu haben [83; 91]. Eine Erklärung für den Effekt auf den Kreislauf und die Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom liegt ebenfalls noch nicht vor. Die Entgiftung von plasmatischen Stickoxiden und deren Metaboliten könnte jedoch einen Einfluss haben. Außerdem kann ein signifikanter Abfall von endogenen vasoaktiven Substanzen, darunter Substanzen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Noradrenalin und Vasopressin, nachgewiesen werden. Es ist aber nicht eindeutig klar, ob der Abfall durch die Entfernung dieser Substanzen in der MARS-Behandlung direkt oder reaktiv durch die Verbesserung der Hämodynamik oder als Kombination dieser Wirkungen zustande kommt [47; 57; 84]. Mit MARS ist es möglich die Albuminbindungskapazität zu erhöhen und dadurch die freie Toxinkonzentration zu erniedrigen [42]. Wie in Abschnitt 1.1.3 beschrieben, wirken Gallensalze und Bilirubin zytotoxisch auf Hepatozyten und Tubuluszellen der Niere. Die Entfernung dieser Substanzen sollte sich demnach positiv auf die Nierenfunktion, die Lebersynthesfunktion und die Leberregeneration auswirken [57].

Die Auswirkungen des MARS-Verfahrens auf das Überleben von Patienten sind bis jetzt noch nicht hinreichend geklärt und die Datenlage ist widersprüchlich.

In zwei kleinen randomisierten kontrollierten Studien kann ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit akuter Dekompensation bei bestehender Lebererkrankung (mit hepatorenalem Syndrom bzw. Hyperbilirubinämie) durch die MARS-Behandlung nachgewiesen werden [29; 56]. In einer größeren prospektiven kontrollierten Studie mit 149 Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung wird ebenfalls eine signifikant höhere kumulative 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in der mit MARS behandelten Patientengruppe beschrieben. Das untersuchte Patientenkollektiv ist allerdings nicht randomisiert und das Stadium der Grunderkrankung ist relativ niedrig [32]. In einer kontrollierten Single-Center-Studie untersuchen Kantola et al. den Überlebensvorteil für Patienten mit akutem Leberversagen. Sie zeigen einen starken Trend zur Verbesserung der Überlebensrate für Patienten ohne bekannte Ätiologie, der jedoch nicht signifikant ist [37]. In

einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit akutem Leberversagen nach kardiogenem Schock wird ebenfalls ein Überlebensvorteil in der mit MARS behandelten Patientengruppe beschrieben, der jedoch auch keine Signifikanz erreicht [20]. In einer größeren randomisierten Multicenter-Studie bei Patienten im akuten Leberversagen wird ein starker Trend zur Verbesserung des 6-Monats-Überlebens durch das MARS-Verfahren gezeigt. Transplantatfreies Überleben steht signifikant im Zusammenhang mit der Durchführung von mindestens drei MARS-Behandlungen [77]. In anderen hauptsächlich nicht randomisierten Studien kann keine Reduktion der Mortalität durch das MARS-Verfahren gezeigt werden. In einer unkontrollierten Single-Center-Studie wird eine hohe Mortalität bei Patienten mit akuter Dekompensation einer Alkohol bedingten Lebererkrankung trotz MARS-Behandlung festgestellt [102]. Ähnliche Ergebnisse werden in einer größeren ebenfalls unkontrollierten prospektiven Studie in Finnland für das Transplantat-freie Überleben bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung gleicher Ätiologie beschrieben [38]. In einer weiteren nicht randomisierten Studie wird weder für Patienten mit akutem Leberversagen noch für Patienten mit akuter Dekompensation eines bestehenden Leberleidens ein Einfluss von MARS auf das transplantatfreie Überleben beschrieben [100]. In beiden letztgenannten Studien fällt jedoch ein positiver Effekt des MARS-Verfahrens auf das Überleben von Patienten nach Lebertransplantation auf gegenüber Patienten, die ohne vorhergehende MARS-Behandlung eine Leber erhalten haben. Ein abschließendes Urteil ist somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Große randomisierte Multi-Center-Studien in Europa (Relief-Trial) und den USA werden aktuell zur Klärung dieser Frage durchgeführt. Die Ergebnisse stehen noch aus [6; 60].

1.2.2 Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)

SPAD funktioniert ebenfalls nach dem Prinzip der Albumindialyse. Dabei wird Albumin in einem offenen System im Gegenstrom durch das Dialysatkompartiment der Membran im Blutkreislauf geleitet. Die dazu verwendete Albuminlösung hat eine Konzentration von 2-5% und die Flussrate beträgt 12-44 ml/min. Die Albuminlösung wird nach einem Durchlauf verworfen. Die Studienbasis zu diesem Verfahren ist schmal. In in-vitro-Studien werden unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zum MARS-Verfahren beobachtet. Sauer et al. beschreiben höhere Entfernungsraten für Bilirubin und ähnliche Entfernungsraten von Gallensäuren [78] durch die Single Pass Albumin Dialysis, während Peszynski et al. eine Überlegenheit des MARS-Verfahrens in der Entfernung von albumingebunden Substanzen, wie Bilirubin und Gallensäure zeigen [68]. In zwei Einzelfallvorstellungen ist bei Patienten mit Morbus Wilson und Multiorganversagen ein Überbrücken zur Transplantation mit Hilfe von SPAD beschrieben worden [10; 46]. Es kann eine signifikante Entfernung von Bilirubin und Kupfer nachgewiesen werden [10]. Bei einem weiteren Patienten mit akutem Leberversagen mit

hepatorenalem Syndrom kann die Zeit bis zur Lebertransplantation erfolgreich überbrückt werden [71]. Des Weiteren können zwei von drei Patienten mit Leberzirrhose bis zur Lebertransplantation am Leben erhalten werden [60]. In einer retrospektiven klinischen Vergleichsstudie zwischen MARS und SPAD beschreiben Korten et al. ähnliche Entgiftungsraten für diese beiden Verfahren. Bilirubin kann signifikant gesenkt werden [45]. In dieser und einer weiteren retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wird das SPAD-Verfahren als sicher eingestuft. Allerdings kann kein signifikanter Überlebensvorteil durch das SPAD-Verfahren gegenüber der Intensiv-Versorgung nachgewiesen werden [39]. SPAD ist kostengünstiger als das MARS-Verfahren. Das MARS-Verfahren wird jedoch als sicherer angesehen, da signifikant weniger Stabilisatoren, die bei der Herstellung von Albumin verwendet werden, wie Oktanoat, ins Patientenblut übertreten. Dies wird auf die Adsorber im Mittelkreislauf zurückgeführt [43].

1.2.3 Prometheus

Das Prometheus-System verwendet das FPSA-Konzept. FPSA steht für Fractionated Plasma Separation and Adsorption. Es wurde 1999 erstmalig von Falkenhagen et al. beschrieben. Es besteht aus zwei in Reihe geschalteten Membranen. An der ersten Membran wird eine albuminhaltige Plasmafraktion vom Blut des Patienten getrennt. Diese fließt in einen zweiten Kreislauf. Die Flussrate der Blutseite beträgt 150-300 ml/min. Die dazu verwendete Membran AlbuFlow (Fresenius Medical Care AG) ist albumindurchlässig (Siebkoeffizient = 0,6). Die Proteindurchlässigkeit (Cut-off) beträgt ca. 250 kDa. Die Plasmaalbuminfraktion wird durch zwei Adsorber geleitet. Prometh 01 (Fresenius Medical Care AG) besteht aus neutralem Harz und Prometh 02 (Fresenius Medical Care AG) ist ein Anionenaustauscher. In diesem zweiten Kreislauf, der eine Flussgeschwindigkeit von 300 ml/min hat, sollen die albumingebundenen Substanzen entfernt werden. Die gereinigte Plasmaalbuminfraktion wird dann wieder dem ersten Kreislauf zugeführt. Das Patientenblut wird anschließend durch eine High-Flux Membran (FX50, Fresenius Medical Care AG) konventionell dialysiert. Die Flussgeschwindigkeit des Bikarbonatdialysats beträgt 500 ml/min. In diesem Schritt sollen die wasserlöslichen Substanzen entfernt werden. Zur Antikoagulation wird entweder unfraktioniertes Heparin oder Zitrat verwendet. Die Behandlung dauert generell ca. 6 Stunden [21; 47; 60; 74; 75]. Das Prometheus-Verfahren wurde in verschiedenen kleineren Studien untersucht, es sind daher nur begrenzte Daten zugänglich [89]. In einer ersten unkontrollierten Studie von Rifai et al. an elf Patienten kann ein signifikanter Abfall von wasserlöslichen und albumingebunden Substanzen nachgewiesen werden [74]. Dies wird in anderen unkontrollierten Studien bestätigt [21; 65; 89]. Zu den wasserlöslichen Substanzen zählen Harnstoff, Stickstoff und Kreatinin. Es konnte ein signifikanter Abfall von Gallensäuren [60] und Bilirubin gezeigt werden [21]. Rifai et al. können in ihrer Studie keine signifikante Verbesserung anderer klinischer Parameter, z.B. des

Grades der Hepatoenzephalopathie oder des Child-Turcotte-Pugh-Scores nachweisen. In Bezug auf die Hämodynamik wird sogar ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks festgestellt. Ein erfolgreiches Überbrücken zur Lebertransplantation durch Prometheus-Behandlung kann in einigen Fällen gezeigt werden [74]. Grodzicki et al. beschreiben in einer unkontrollierten Studie mit 114 Patienten sowohl eine Verbesserung der biochemischen Parameter durch das FPSA-Verfahren als auch eine verminderte Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Leberversagen [27]. In einer weiteren retrospektiven Studie wird ein Vorteil des Prometheus-Verfahrens bei Patienten mit akutem Leberversagen gegenüber Patienten mit akuter Dekompensation eines chronischen Leberleidens festgestellt. Eine große Studie (Helios Studie) ist dazu durchgeführt worden; allerdings sind die Ergebnisse bis jetzt nicht veröffentlicht [65].

1.2.4 Selective Plasma Exchange Technology (SEPET)

Dieses Blutreinigungsverfahren (SEPET, Arbios Systems, Inc. Los Angeles, CA, USA) verwendet ebenfalls das Prinzip der Plasmafiltration. Das Patientenblut wird durch eine albumindurchlässige Membran geleitet. Die Membran ist dementsprechend außerdem für einige Inflammationsmediatoren, auf die Leberregeneration inhibitorisch wirkende Substanzen und viele Toxine durchlässig, soll aber wichtige Proteine, Immunglobuline, Komplementfaktoren, Gerinnungsfaktoren und auf die Leberregeneration modulierende Faktoren (z.B. TGF- β 1) mit einem Molekulargewicht über 100 kDa zurückhalten. Im Verfahren werden Standard-Dialysemaschinen verwendet. Die entfernte Plasmafraktion wird mit einer Elektrolytlösung, 5 %iger Albuminlösung und Fresh-Frozen-Plasma substituiert [76; 91]. Ho et al. zeigen in einer Tierstudie an Schweinen die Entfernung von leberrelevanten Toxinen (Ammoniak, Bilirubin, Gallensäuren) unter Rückhaltung von wichtigen Substanzen (HGF) und eine Verbesserung der Leberfunktion mit dem Funktionstest mit Indozyaningrün [33]. Eine Durchführbarkeitsstudie wird positiv bewertet. Hier werden vor allem eine Verbesserung des Grades der Hepatoenzephalopathie und die klinische Sicherheit des Verfahrens gezeigt. Das System ist in weiteren klinischen, randomisierten und kontrollierten Studien genauer zu untersuchen[1].

1.3 Die Dosis von Entgiftungsverfahren

Für die Dialyse bei Patienten mit Nierenversagen ist es schon seit Jahrzehnten möglich, eine Dosis für die Entgiftung anzugeben. Dabei ist zu beachten, dass die Dialysebehandlung eine langfristige Behandlung ist und ihr Erfolg vor allem an der Verlängerung von Lebenszeit gemessen wird. Die Prognose hinsichtlich der Überlebenszeit verbessert sich mit Verlängerung der Dialysezeit der Einzelbehandlung und Steigerung der Dialysefrequenz [80].

1.3.1 Das Harnstoffmodell

Um eine individuelle Dosis für Dialyse zu ermöglichen sollte ein einfaches Modell entwickelt werden, das die Vorgänge des Transports eines Stoffes über die Membran während der Dialyse veranschaulicht. Die Ausscheidung eines Stoffes hängt nicht allein von der Dialyse über die Membran, sondern auch von der Verteilung des Stoffes im Körper und der Nachlieferung ins Plasma ab. Mit Harnstoff hat man ein Molekül gefunden, dass sich relativ gut für die Entwicklung eines solchen Modells eignet. Als Marker für die Quantifizierung von Nierendialyse wird Harnstoff aus folgenden Gründen verwendet. Harnstoff ist bei urämischen Patienten erhöht. Obwohl bekannt ist, dass verschiedene Substanzen für die toxischen Organschäden im Nierenversagen verantwortlich sind, korreliert die Blutkonzentration von Harnstoff relativ gut mit dem Erkrankungsgrad [50]. Harnstoff hat ein geringes molekulares Gewicht (60 Da), ist elektrisch neutral, gut wasserlöslich, diffundiert schnell zwischen den verschiedenen Kompartimenten und über die Dialysemembran. Es ist chemisch inert und liegt nur in gelöster Form im Körperwasser vor. Das Verteilungsvolumen ist die Gesamtkörperflüssigkeit. Des Weiteren ist die Konzentration einfach aus Blut und Dialysat zu bestimmen und die Harnstoffkonzentration korreliert mit dem Proteinabbau bzw. der Proteinzufuhr. Je nach Proteinaufnahme entstehen im menschlichen Körper täglich 20 ± 5 g Harnstoff, der über die Nieren ausgeschieden werden muss. Es ist möglich anhand der Harnstoffkinetik auch Aussagen über die Harnstoffbildung (Generation G) durch Proteinabbau und über die Eiweißaufnahme zu machen [23; 50; 80]. Da eine gleichmäßige Verteilung des Harnstoffes im gesamten Körperwasser auch während einer Dialyse in guter Näherung angenommen wird, ist es möglich die Harnstoffkinetik an einem Ein-Kompartiment-Modell zu erklären. Harnstoff wird mit einer Clearance K_D dialysiert und mit einer residuellen renalen Clearance R ausgeschieden und mit der Generationsrate G nachgebildet. Die Gesamtclearance K ist die Summe aus Dialyseclearance K_D und der renalen Clearance R [23].

Unter der Annahme, dass die renale Clearance gleich Null ist, ergibt sich für die Berechnung der Harnstoffgenerationsrate zwischen zwei Dialysen folgende Gleichung

$$G = \frac{(\Delta C \cdot V)}{T} \quad (1)$$

mit G für die Generationsrate von Harnstoff in mmol/l, ΔC für die Differenz der Harnstoffkonzentrationen zwischen zwei Dialysen in mmol/l, mit V in l für das Verteilungsvolumen, das dem Gesamtkörperwasser entspricht, und T für die Zeit zwischen zwei Dialysebehandlungen.

Die Stoffmengenänderung von Harnstoff im Verteilungsvolumen V während einer Dialyse im Ein-Kompartiment-Modell wird als Differenz von Generation und Ausscheidung mit folgender

Differentialgleichung (3) beschrieben, wobei die Stoffmenge als Produkt von Konzentration C mit Volumen V dargestellt wird.

$$\frac{d}{dt} \cdot (V \cdot C) = -K \cdot C + G \quad (3)$$

Diese Gleichung ergibt aufgelöst die Konzentration als Funktion der Behandlungszeit. Dabei ergibt sich unter Annahme $V = \text{konstant}$, das bedeutet ohne Berücksichtigung einer möglichen Ultrafiltration während der Dialyse, die Gleichung (4)

$$C_t = \left(C_0 - \frac{G}{K} \right) \cdot e^{\left(\frac{-K \cdot t}{V} \right)} + \frac{G}{K} \quad (4)$$

mit C_t für die Blutkonzentration zu den jeweiligen Zeitpunkten t , C_0 für die Blutkonzentration zum Zeitpunkt t_0 , t für die Dialysezeit, K für die Gesamclearance und G für die Generationsrate.

Eine geringe Ultrafiltration bis zu wenigen Litern ändert das Ergebnis kaum und eine Vernachlässigung ist dementsprechend zulässig.

Da die Harnstoffneubildung G während einer Dialyse sehr viel kleiner als die Gesamclearance K ist, kann man die Formel noch weiter vereinfachen [23].

$$C_t = C_0 \cdot e^{\left(\frac{-K \cdot t}{V} \right)} \quad (5)$$

Den Exponenten $\frac{K \cdot t}{V}$ bezeichnet man als „normierten Behandlungsindex“. Sowohl für das Ein-Kompartiment-Modell als auch für das Zwei-Kompartiment-Modell lässt sich der Quotient durch komplexe Formeln (z.B. die Daugirdas-Formel im ersten oder die Daugirdas-Schneditz Formel im zweiten Fall) bestimmen.

In den European Best Practise Guidelines wird als Dosis für das Zwei-Kompartiment-Modell ein Richtwert von $\frac{K \cdot t}{V} \geq 1,2$ und für das Ein-Kompartiment-Modell ein Richtwert von $\frac{K \cdot t}{V} \geq 1,4$ angegeben. Vereinfacht wird im klinischen Alltag auch $\frac{K \cdot t}{V} \geq 1$ genutzt [23; 50; 80]. Die Dosis des „Medikament Dialyse“ ist damit die Dauer und Frequenz der Dialysebehandlung und wird an der Entfernung von Harnstoff gemessen. Allerdings gilt, dass die individuelle Dosis der Dialyse immer an den klinischen Allgemeinzustand sowie an den aktuellen Krankheitszustand des Patienten angepasst werden muss und die ärztliche Bewertung und Erfahrung letztlich entscheidet. Die Bestimmung der Dosis sollte aber in die Entwicklung eines Dialysetherapieplans mit einwirken, mit dem Ziel eine Verlängerung der Lebenszeit bei geringer Komplikationsrate zu erreichen.

1.3.2 Problematik einer entsprechenden Dosis für die Leberdialyse

Für die Leberdialyse ist es bisher nicht möglich, eine Dosis anzugeben. Der bestmögliche Zeitpunkt zum Beginn der Therapie, die Intensität und der Modus der Behandlung sind umstritten. Mitzner schlägt eine flexible und individuelle Handhabung der Dosis vor, um Komplikationen zu vermindern [61].

Zudem benötigt man einen Marker, der für die Quantifizierung der Albumindialyse dienen könnte. Veränderungen des Markers sollten gut mit dem klinischen Verlauf und der Prognose des Patienten korrelieren. Die von Klammt et al. eingeführte Albumin-Bindungskapazität hat eine starke positive Korrelation mit dem MELD-Score gezeigt [42; 61]. Als Marker für den Schweregrad von Leberversagen werden Bilirubin [96], die Albumin-Bindungskapazität (ABiC) [61] oder der Quotient $C_{Bilirubin}/C_{Albumin}$ [94] diskutiert.

1.4 Limitationen des MARS

Es ist zurzeit noch umstritten, ob durch Anwendung des MARS-Verfahrens bei Patienten mit Leberversagen ein Überlebensvorteil gegenüber der Standard-Intensivmedizin gewonnen werden kann (s. Abschn. 1.2.1). Bis jetzt konnte nur ein Kurzzeitüberlebensvorteil für bestimmte Patientenkollektive in kleinen randomisierten Studien nachgewiesen werden. So ist es aktuell noch nicht möglich, allgemeingültige Indikationen, geschweige denn eine adäquate Leberdialyse-Dosis zu definieren. Ein Grund ist das noch weiter zu optimierende Effektivität-Risikoverhältnis, das sich unter anderem durch das Verhältnis von Toxin clearance zur Komplikationsrate erklärt.

Es hat sich gezeigt, dass die Clearances vor allem für stark albumingebundene Substanzen, z.B. für unkonjugiertes Bilirubin, gering sind. Außerdem nehmen die Clearances mit der Zeit ab. Die Abnahme ist dabei umso stärker, je höher die Albuminaffinität des jeweiligen Stoffes ist [6; 21]. Durch geringe Clearances und die Abnahme der Clearances mit der Zeit kann die Effektivität der Behandlung nur durch Erhöhung der Behandlungsfrequenz gesteigert werden. Dadurch steigt aber auch die Wahrscheinlichkeit möglicher Komplikationen [61]. Eine beschriebene Komplikation ist ein Abfall der Thrombozyten [28; 100]. Patienten mit Leberversagen haben schon durch die Erkrankung Gerinnungsstörungen, die zu gefährlichen Blutungen führen können [21; 60; 97]. Blutungen unter einer MARS-Behandlung treten selten auf, stehen aber im Zusammenhang mit der Behandlungsanzahl [61]. Außerdem können, wie bei jedem Dialyseverfahren, Thrombosen im extrakorporalen Kreislauf entstehen, die einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung erfordern. Das Risiko dieser Komplikation steigt mit der Dauer der einzelnen Behandlung [97].

Zusammengefasst besteht die Notwendigkeit, das Verfahren weiter zu optimieren, um die Effektivität bei der Entfernung von Toxinen zu erhöhen, Behandlungszeiten zu verkürzen,

Komplikationen zu vermindern, um in Zukunft eine adäquate Dosis für die Albumindialyse bestimmen zu können und die Mortalität von Patienten mit Leberversagen zu senken.

1.5 Möglichkeiten der Verbesserung von MARS

Ein Patient kann durch Steigerung der Toxin-Clearances durch das MARS-Verfahren effektiver behandelt werden. Durch Erhöhung der Clearances kann die Behandlungszeit optimiert werden, und es können dadurch auch mögliche Komplikationen vermindert werden.

Faktoren, die maßgebliche Bedeutung bei der Entfernung von albumingebundenen Substanzen haben, sind die Membran, die den Übertritt von Toxinen aus dem Patientenblut ins Albumin gewährleistet, und die Adsorber, die den Toxingehalt dieses Albumins möglichst gering halten, um das Konzentrationsgefälle Blut-Albumindialysat aufrechtzuerhalten. Die Sättigung der Adsorber wirkt limitierend auf die Entfernung der albumingebundenen Substanzen. Eine optimale Membran ermöglicht eine komplette Entfernung der albumingebundenen Toxine, hält aber wichtige Plasmaproteine im Blut des Patienten zurück. Der optimale Adsorber adsorbiert Toxine bei unterschiedlichen Konzentrationen über einen langen Zeitraum, ohne die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf zu beeinflussen oder Plasmaproteine, die doch in den Mittelkreislauf übergetreten, sind zu entfernen.

1.5.1 Eigenschaften von Membranen

Vereinfacht dargestellt, wird der Stofftransport bei konventioneller Dialyse durch Diffusion und im geringen Maße durch Konvektion bestimmt. Adsorptionsprozesse an die Membran, osmotische Gradienten und Konzentrationspolarisationen spielen ebenfalls eine Rolle.

Der Stofftransport bei Diffusion erfolgt durch die Brown'sche Molekularbewegung. Die Diffusion der Stoffe über die semipermeable Membran folgt in erster Linie dem Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialysat. Dies wird thermodynamisch durch das Fick'sche Gesetz beschrieben. Die transportierte Stoffmenge pro Zeit ist abhängig vom Konzentrationsgradienten, der Membranoberfläche und der Stärke der Membran. Die Diffusionsgeschwindigkeit wird außerdem von der Temperatur, der Flussgeschwindigkeit im Dialysator und der Teilchengröße beeinflusst. Je kleiner das Teilchen, desto schneller kann es über die Membran diffundieren. Außerdem kann die Diffusion noch von Wechselwirkungen mit anderen Stoffen abhängen.

Bei der Dialyse kann neben Diffusion auch Ultrafiltration auftreten. Bedingt durch eine hydrostatische Druckdifferenz fließt Lösungsmittel vom Ort des höheren Druckes zum Ort des niedrigeren Druckes. Dabei werden im Ultrafiltrat vorhandene Teilchen transportiert. Dieser als Konvektion bezeichnete Stofftransport ist somit von der Konzentration im Lösungsmittel und der Menge des Ultrafiltrats abhängig. Die Konvektionsgeschwindigkeit hängt von der Übertritts-Geschwindigkeit des Lösungsmittels ab. Bei Ultrafiltration werden kleinmolekulare

Teilchen frei filtriert, größere jedoch je nach Porengröße der Membran zurückgehalten. Das Ausmaß der Filtration dieser Stoffe wird durch den Siebkoeffizienten beschrieben. Der Siebkoeffizient ist der Quotient aus der Konzentration des Stoffes im Ultrafiltrat und der Konzentration im Plasma. Bei einem Siebkoeffizienten von 1 wird der Stoff frei filtriert, bei 0 komplett zurückgehalten. Der Siebkoeffizient wird experimentell in vitro bestimmt, allerdings kann er sich während einer Dialysebehandlung des Patienten durch Adsorption und Sedimentation von Proteinbestandteilen und Blutzellen an die Membran vermindern [23; 24; 101].

In der Albumindialyse werden kapillare Hohlfaserdialysatoren verwendet. Die semipermeablen Membranen besitzen eine Mikroporenstruktur. Die Filtereigenschaften solcher Membranen sind von der Porengröße, der Anzahl der Poren pro Quadratmeter, der Membranaustauschfläche und ihrem Adsorptionsverhalten abhängig. Die Poren sind nicht gleichmäßig groß. Die Porengröße verteilt sich statistisch normal um die angegebene Größe. Aufgrund dieser Verteilung kann es keine klare Abschlussgrenze (Cut-off) geben. Es kann die Wahrscheinlichkeit, mit der die größeren Moleküle über die Membran treten, angegeben werden. Durch unterschiedliches Adsorptionsvermögen werden die Filtereigenschaften auf zwei Weisen beeinflusst. Einerseits werden durch die Adsorption an die Membran aktiv Substanzen aus dem Patientenblut entfernt, andererseits verändert die Adsorption die effektive Porengröße und damit das Entgiftungsprofil einer Membran. Dialysatoren können in High-Flux- und Low-Flux-Dialysatoren eingeteilt werden. Sie unterscheiden sich vor allem durch unterschiedliche Permeabilität, je nach Molekülgröße. Low-Flux-Dialysatoren haben eine Permeabilität bis ca. 5 kDa und High-Flux-Dialysatoren haben eine Permeabilität bis ca. 66 kDa [24]. Die von uns getesteten Dialysatoren sind asymmetrische High-Flux-Hohlfasermembranen aus Polysulfon bzw. Polysulfonester mit unterschiedlicher Porengröße und Austauschoberfläche.

1.5.2 Membranen in Leberdetoxifikationsverfahren

Im MARS wird eine High-Flux-Membran, für die Albumindialyse und eine Low-Flux-Membran für die konventionelle Dialyse verwendet. In der SPAD wird eine ähnliche High-Flux-Membran verwendet. Der Cut-off dieser Membranen liegt unter 50 kDa, sie sind dementsprechend für Albumin (66 kDa) nicht durchlässig. Die Oberfläche der MARS-Membran beträgt $2,1 \text{ m}^2$, und die Membranstärke 100 nm [6; 21 60]. Die Membranstruktur dieser Verfahren erlaubt nur die Passage von kleinen Molekülen.

Im SEPET-Verfahren findet eine Membran mit mikroporöser Struktur Verwendung. Das Cut-off dieser Membran liegt bei 100 kDa [91; 76].

Im Prometheus-Verfahren (FPSA) wird eine weniger selektive Membran (AlbuFlow Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) verwendet. Sie hat eine Abschlussgrenze bei ca.

250 kDa und einen Siebkoeffizienten von 0,6 für Albumin, ist also für Albumin permeabel [47; 60; 73]. Die Oberfläche beträgt 1 m^2 [21].

1.5.3 Mechanismen der Entgiftung von albumingebundenen Substanzen in Leberdetoxifikationsverfahren

Das Prinzip der Entfernung von albumingebundenen Substanzen in der Albumindialyse im MARS-Verfahren ist nicht geklärt.

Die Entfernung der Substanzen könnte durch die Diffusion der ungebundenen freien Toxine über die Membran, durch die Oberflächendiffusion oder die Kombination beider Mechanismen zu erklären sein. Patzer beschreibt in einem theoretischen Modell in erster Linie die Bedeutung der Diffusion der freien Toxinfraktion in Abhängigkeit von der Konzentrationsdifferenz der freien Toxine über die Membran. Auf beiden Seiten der Membran besteht ein Gleichgewicht zwischen albumingebundener Toxinfraktion und freier Toxinfraktion. Für albumingebundene Substanzen mit hoher Bindungsaffinität zu Albumin, wie z.B. unkonjugiertes Bilirubin, liegt das Gleichgewicht klar auf Seiten der gebundenen Fraktion. Zu Beginn der MARS-Behandlung ist die Gesamtoxinkonzentration (gebundenes und ungebundenes Toxin) auf Patientenseite hoch und auf der Albumindialysatseite gering. Die freie Toxinfraktion im Blut folgt dem Konzentrationsgefälle und diffundiert über die Membran auf die Albumindialysatseite. Um das Gleichgewicht im Blut aufrechtzuerhalten, dissoziiert Toxin vom Albumin des Patienten. Es ist wieder neues ungebundenes Toxin vorhanden, das diffundieren kann. Auf der Dialysatseite des Systems herrscht ebenfalls ein Gleichgewicht, das aber aufgrund eines Überschusses an Albumin mit freien Bindungsstellen auf Seiten des gebundenen Toxins liegt, sodass freies Toxin an das dort zirkulierende Albumin assoziiert. Dadurch wird das Konzentrationsgefälle aufrechterhalten [67]. Steiner et al. zeigen in einer in-vitro-Studie, dass albumingebundene Substanzen so lange vom Blut ins Dialysat übertreten, bis sich der Konzentrationsgradient des Quotienten Toxin/Albumin angeglichen hat. Die Toxinkonzentration im Dialysat ist am Ende des Experiments höher als die Toxinkonzentration im Patienten. Es gibt einen Fluss entgegen dem Toxin-Konzentrationsgradienten. Damit wäre die Diffusion bei Albumindialyse nicht vom Konzentrationsgradienten, sondern vom Gradienten des Toxin-Albumin-Verhältnisses abhängig [94]. Stange et al. favorisieren die Theorie, dass die Entfernung der Toxine hauptsächlich durch Oberflächendiffusion stattfindet. Die albumingebundenen Toxine werden vom Bindungsprotein durch physikochemische Wechselwirkungen mit der zuvor mit Albumin imprägnierten Membran freigesetzt und an diese beziehungsweise an Albumin gebunden, das an die Membran assoziiert ist [92]. Der Transport über die Membran erfolgt über Oberflächendiffusion, die ebenfalls dem Konzentrationsgradienten über die Membran folgt. Das Albumin auf der Dialysatseite übernimmt die Toxine. Wie oben veranschaulicht, wird dadurch der

Konzentrationsgradient aufrechterhalten [93]. Auch andere Forschungsgruppen erläutern die Bedeutung der Albuminbindung an die Membran [6; 7; 83].

Bei dem Prometheus- und dem SEPET-Verfahren findet keine Albumindialyse statt, sondern die Entgiftung beruht auf dem Prinzip der Filtration und damit auf konvektiven Transportprozessen. Durch die Vergrößerung der Poren der Membranen (MARS/SPAD<SEPET<FPSA) wird die Entfernung der Substanzen durch die genannten Verfahren immer weniger selektiv.

1.5.4 Vergleich von Verfahren mit unterschiedlichen Membranen anhand von Prometheus und MARS

Im folgenden Abschnitt werden Vor- und Nachteile, die durch die Nutzung von verschiedenen Membranen in der Leberentgiftung entstehen, beleuchtet. Die Arbeit beschränkt sich auf den Vergleich von Prometheus und MARS, da diese Verfahren sich am stärksten in der Selektivität ihrer Membranen unterscheiden.

In Vergleichsstudien zwischen MARS und Prometheus werden höhere Clearances für Bilirubin, Ammoniak und Harnstoff für das Prometheus-Verfahren beschrieben. Für Gallensäure ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Clearances [21; 74; 89]. Die Clearances nehmen bei beiden Systemen über die Zeit ab, allerdings etwas stärker bei MARS [21].

Die geringere Selektivität der Membran im Prometheus könnte zu einem Verlust von verschiedenen Plasmakomponenten führen. Dazu zählen u.a. Gerinnungsfaktoren, immunmodulierende Faktoren und der HGF (Hepatocyte Growth Factor), der die Leberzellregeneration steuert. Meijers et al. zeigen in einer Studie, dass schwere Gerinnungskomplikationen durch die Anwendung des Prometheus-Verfahrens auftreten können. In einer Patientengruppe mit chronischem Nierenversagen treten bei 3 von 4 Patienten Verschluss thromben in der arterio-venösen Leitung des Dialysesystems auf. Die Studie wurde daraufhin abgebrochen. Auch bei Patienten mit Leberversagen kann eine beträchtliche Reduktion von verschiedenen Gerinnungsfaktoren (Faktor II, Protein C, Faktor X) nachgewiesen werden. Meijers et al. zeigen in in-vitro-Experimenten einen signifikanten Verlust von Gerinnungsfaktoren (Faktor II, Faktor VII, Faktor X, Protein C und Protein S) durch den Anionenaustauscher Prometh 02 [55]. Evenpoel et al. beschreiben eine signifikante Verlängerung der Prothrombinzeit durch Prometheus [21]. Rifai et al. beschreiben einen stabilen Verlauf von AT III, Faktor II und Faktor V während des Prometheus-Verfahrens [75]. Allerdings werden in dieser Studie nur bei 5 von 9 Patienten beide Adsorber (Prometh 01 und Prometh 02) eingesetzt, in den übrigen vier nur der Prometh 01. Das Auftreten von Thromben im extrakorporalen Kreislauf wird von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben [21; 55; 74; 75]. MARS zeigt in verschiedenen Studien positive Effekte auf die Hämodynamik (s. Abschn. 1.2.1), die bei dem Prometheus-Verfahren nicht nachgewiesen werden können [13; 47; 74]. Bei

Anwendung des Prometheus-Verfahrens zeigt sich in verschiedenen Studien sogar ein signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Druckes während der Behandlung [47; 74]. Ein weiterer Nachteil des FPSA-Verfahrens ist in diesem Zusammenhang, dass, bedingt durch zwei Membranen in Reihe, das extrakorporale Volumen bei Prometheus größer als bei MARS ist und dementsprechend die Belastung des Patienten höher [60].

Insgesamt werden sowohl das MARS als auch das Prometheus-System als sicher und gut zu tolerieren gewertet [21; 47]. Es ist momentan noch schwierig, eine abschließende Wertung im Vergleich der beiden Verfahren zu treffen, da es aktuell noch zu wenig kontrollierte Studien gibt.

Zusammenfassend zeigt dieser Vergleich, dass die Vergrößerung der Poren der Membran zu einer Clearance-Erhöhung der Toxine, aber auch zu einem Selektivitätsverlust und den damit einhergehenden Nebenwirkungen führt. Beim Prometheus-Verfahren wird das abgefilterte Albumin nach Passage durch die Adsorber dem Patienten wieder zugeführt. Nur die Menge an Plasmaproteinen, die an die Adsorber gebunden wird, geht dem Patienten verloren. Substanzen, die beim MARS-Verfahren in den Mittelkreislauf übertreten, bleiben aus dem Blut entfernt. Eine neue Membran im MARS sollte eine verbesserte Entgiftung bei gleich bleibender Sicherheit gewährleisten.

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung neuer Membranen durch experimentelle Testung im Vergleich zu dem im klinischen Alltag verwendeten MARS-Verfahren. Albumindialyse-Verfahren müssen in Zukunft immer weiter verbessert werden, um sich, vergleichbar mit der Nierendialyse, in der Klinik etablieren zu können. Eine äquivalente Dosisbestimmung soll auch für die Leberdialyse möglich werden.

Membranen verschiedener Porengröße und verschiedener Austauschoberflächen werden anhand des von Frau Szyszkowitz entwickelten Zwei-Kompartiment-Modells des MARS-Verfahrens getestet.

Dabei soll untersucht werden, ob die Veränderung der Porengröße Auswirkungen auf die Clearance von wasserlöslichen und proteingebundenen Substanzen, sowie auf einen möglichen Plasmaproteinverlust, anhand des Beispiels von Antithrombin III, hat.

In einem neu entwickelten Verfahren werden eine neue Membran und neue Adsorber kombiniert getestet. Dabei sollen Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen der Performance dieses neuen Verfahrens im Vergleich zum schon bestehenden MARS-Verfahren untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsplanung

In einer Versuchsreihe werden Membranen anhand eines Modells untersucht, das eine MARS-Therapie am Patienten simuliert.

Dabei werden folgende Membranen getestet:

- TS-1.8UL (Versuche 91;92;93)
- Large-Pore (Versuche 103;108;109)

Es wird das von Frau Szyszkowitz entwickelte Zwei-Kompartiment-Modell mit kontinuierlicher Zudosierung von wasserlöslichen sowie albumingebundenen Substanzen verwendet. Zum Vergleich werden Daten aus vorhergehenden Experimenten aus dem Center for Extracorporeal Organ Support (CEOS) mit gleichem Versuchsaufbau und der Membran MARS-Flux Blood 2.1 (Versuche 40; 45; 47) herangezogen.

Die untersuchten Membranen haben eine unterschiedliche Porengröße und damit unterschiedliche Siebkoeffizienten für Albumin. Die Austauschoberflächen der Membranen unterscheiden sich ebenfalls.

Die MARS-Membran ist undurchlässig für Albumin und hat einen Cut-off von 50 kDa und eine Oberfläche von 2,1 m². Der Siebkoeffizient für Albumin ist kleiner als 0,01 [6; 19]. Die Stärke der Membran beträgt 100 nm. Die Membran besteht aus Systane, einem Polyethersulfon.

Die TS-1.8UL-Membran hat eine Oberfläche von 1,8 m². Albumin passiert nur schwer die Membran. Die Stärke der Membran beträgt 40 nm. Sie besteht aus Polysulfon.

Die Large-Pore-Membran hat einen Siebkoeffizienten von 0,5 für Albumin, sie ist somit nominell albumindurchlässig. Die Oberfläche beträgt 1,7 m². Das Material ist Polyethersulfon.

Da die Membranen variiert werden, werden die einzelnen Versuchsreihen nach den Membranen benannt. Weil die MARS-Flux-Membran aktuell im klinischen Alltag verwendet wird, ist diese Versuchsreihe die Referenz zum Vergleich der Membranen. Die Versuchsreihe wird im folgendem auch als Standard-MARS-Versuchsreihe bezeichnet.

In einer weiteren Versuchsreihe (Versuche 111; 112; 113) soll ein neues Albumindialyseverfahren (Multiple Pass Albumin Dialysis - MPAD) getestet werden. In diesem Verfahren wird erstmalig der Aktivkohleadsorber Hepalbin in ein Albumindialyseverfahren integriert. Auf einen Anionenaustauscher wird in diesem Versuchsaufbau verzichtet. Im Mittelkreislauf wird anstelle der Dialyse eine Filtration mit folgender Substitution verwendet.

Im Verfahren wird eine neue Membran (Synclear 0.2) untersucht. Die Synclear-Membran hat einen Siebkoeffizienten von 0,2 für Albumin, sie besteht aus Polysulfon und hat eine Oberfläche von 1,7 m². Die Porengröße dieser Membran liegt zwischen der Large-Pore-Membran und der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Membran. Ziel dieser Versuchsreihe ist zu untersuchen, ob eine Entgiftung wasserlöslicher und albumingebundener Substanzen mit dem neuen Verfahren

möglich ist. Das Setting und die Flussgeschwindigkeiten unterscheiden sich vom oben beschriebenen MARS-Aufbau, sodass eine Vergleichbarkeit der Versuchsreihe mit den übrigen nur in bedingtem Maß möglich sein kann.

Zur Berechnung der kumulativen Clearances werden Leerversuche verwendet, die ebenfalls aus dem CEOS übernommen werden. Bei diesen Versuchen erfolgt die kontinuierliche Zudosierung von Toxinen in den Patientenkreislauf ohne Nachschaltung eines Entgiftungskreislaufs. Die Flussraten, das Patientenkompartiment und die Zudosierungslösung entsprechen denjenigen der zu vergleichenden Versuchsreihen. Der Patientenpool zirkuliert durch den Dialysator MARS-Flux Blood 2.1.

2.2 Herstellung der Lösungen für die einzelnen Kompartimente

Herstellung des Patientenkompartiments

Für das Patientenkompartiment wird eine Lösung aus Toxinen mit humanem Serum Albumin (HSA) (Stammlösung 1) hergestellt, die mit Spenderplasma von der Blutbank der Universität Rostock vermischt wird. Die Toxinkonzentrationen werden entsprechend dem von Frau Szyszkowitz entwickelten Zwei-Kompartiment-Modell gewählt. (Tabelle 2.1, Anhang Tabelle A2.1) Unabhängig von der Länge der Versuche werden immer 250 ml der Stammlösung 1 angemischt und anschließend mit Spenderplasma auf einen Liter aufgefüllt. Die Toxinkonzentrationen orientieren sich an der Zusammensetzung des Blutes von Patienten mit Leberversagen [95].

Tabelle 2.1 Konzentrationen und Menge der Toxine im Patientenkompartiment, bezogen auf einen Liter.

Toxin	Toxinkonzentration [mg/l]	Toxinmenge [mg] für 1000 ml
Ammoniak	53	53
Chenodesoxycholsäure	400	400
Konjugiertes Bilirubin	100	100
Unkonjugiertes Bilirubin	100	100
Kreatinin	100	100
Bromosulphothalein	200	200
Harnstoff	1800	1800
N-Acetyltryptophan	200	200
Oktanoat	100	100

Die Substanzen werden mit einer Präzisionswaage abgewogen und jeweils einzeln in 20 ml 0,1 molarer Natronlauge auf einer Magnetrührmaschine gelöst. Die Lösungen werden zusammengeführt und dann werden 90 ml Humanalbumin dazugegeben, sodass 250 ml Toxin-Albumingemisch entsteht. Diese alkalische Lösung wird dann mit Essigsäure auf einen physiologischen pH-Wert von 7,4 titriert.

Abschließend wird das Gemisch mit Spenderplasma auf einen Liter aufgefüllt und Heparin wird hinzugefügt, um zu vermeiden, dass das Spenderplasma wegen der Entfernung von Zitrat während des Versuchs im System gerinnt.

Herstellung der Zudosierungslösung (Stammlösung 2)

Die Toxinkonzentrationen werden entsprechend dem von Frau Szyszkowitz entwickelten Zwei-Kompartiment-Modell gewählt. (Tabelle 2.2, Anhang Tabelle A2.1)

Bei einer Zudosierungsrate von 90 ml/h und einer Dauer der Zudosierung von 6 Stunden werden jeweils 0,54 l pro Experiment benötigt. Einfachheitshalber werden 600 ml angemischt.

Tabelle 2.2 Konzentrationen und Menge der Toxine in der Zudosierungslösung.

Toxin	Toxinkonzentration [mg/l]	Toxinmenge [mg] für 600 ml
Ammoniak	1351,35	810,81
Chenodesoxycholsäure	500	300
Konjugiertes Bilirubin	50	30
Unkonjugiertes Bilirubin	50	30
Kreatinin	2500	1500
Bromosulphthalein	500	300
Harnstoff	80,235	48,141
Diazepam	9	5,4

Die Chemikalien werden mit einer Präzisionswaage abgewogen und in 450 ml 0,1 molarer Natronlauge gelöst. Zur Herstellung der Albuminlösung werden 150 ml 20 %iges Humanalbumin hinzugefügt, sodass 600 ml 5 %iges Albumin-Toxingemisch entsteht. Anschließend wird die alkalische Lösung mit Essigsäure auf einen physiologischen pH-Wert von 7,4 titriert.

Albuminlösung im Mittelkreislauf

Zur Spülung der Membranen, Adsorber und Schlauchsystemen im Mittelkreislauf (MARS-Kreislauf) wird des Weiteren physiologische Natriumchloridlösung sowie 600 ml 20 %iges Albumin benötigt.

Herstellung des Dialysats beziehungsweise des Substituts

Für den Dialysekreislauf bzw. für das Substitut wird bikarbonat-gepuffertes Dialysat verwendet. Dies wird mit der Dialysemaschine Fresenius 2008 E hergestellt.

2.2.1 Versuchsaufbau des MARS-Modells

Der Versuchsaufbau entspricht dem von Frau Szyszkowitz entwickelten Zwei-Kompartiment-Modell. Dabei werden drei Kreisläufe aufgebaut.

Der Versuchsaufbau besteht aus einem Patientenkompartiment mit dem Patientenkreislauf, einem MARS-Kompartiment mit dem Mittelkreislauf und dem Dialysekompartiment mit dem

Dialysekreislauf. Die in den Versuchen verwendeten Geräte sind den Tabellen A2.2 und A2.3 im Anhang zu entnehmen.

Für das Patientenkompartiment wird eine Toxinlösung (s. Abschn. 2.2) angemischt, die mit Plasma auf einen Liter aufgefüllt wird. Diese Lösung (Plasmapool) wird in eine Glasflasche gefüllt und verschlossen. Das Volumen bleibt während des Versuchs konstant. Um den Konzentrationsverlauf aller Toxine während der kompletten Versuchszeit beobachten zu können, findet konstant eine Zudosierung einer Toxinlösung (s. Abschn. 2.2) über einen Infusomaten in den venösen Schenkel des Blutkreislaufs mit der Flussrate 90 ml/h statt. Ohne dieses Modell fielen bestimmte Toxine, z.B. Ammoniak, in den ersten Stunden des Versuchs unter die Nachweisgrenze [95].

Der Plasmapool zirkuliert im Patientenkreislauf mit einer Flussgeschwindigkeit von 250 ml/min in Silikonschläuchen, durch die Membran (Membran Blutseite) und zurück in die Glasflasche. Im Gegenstromprinzip fließt eine 12-15 %ige Albuminlösung durch die Membran, die im Mittelkreislauf durch den MARS-Monitor 1 angetrieben zirkuliert. Die Flussrate im Mittelkreislauf beträgt ebenfalls 250 ml/min. Die mit wasserlöslichen und albumingebundenen Toxinen angereicherte Albuminlösung soll im Mittelkreislauf von diesen gereinigt werden. Dafür wird diese zunächst zur Entfernung der wasserlöslichen Substanzen einem konventionellen Dialyseverfahren unterzogen. Anschließend wird die von wasserlöslichen Toxinen gereinigte Lösung zur Entfernung der albumingebundenen Substanzen durch einen Aktivkohleabsorber (DiaMARS AC 250), einen Partikelfilter (F-filter) und einen Anionenaustauscher (DiaMARS IE 250) geleitet, um dann den Mittelkreislauf wieder zu schließen.

Für die konventionelle Dialyse wird die Membran DiaFlux 1 verwendet. An dieser Stelle fließt das bikarbonat-gepufferte Dialysat mit einer Flussgeschwindigkeit von 50 ml/min. Die mit wasserlöslichen Toxinen angereicherte Dialysatlösung wird verworfen.

Die Membran im Patientenkreislauf wird wie in Abschnitt 2.1 beschrieben variiert (Anhang Tabellen A2.4 und A2.5). Die Abnahmestellen werden entsprechend folgender Zeichnung (Abb. 2.1) gewählt.

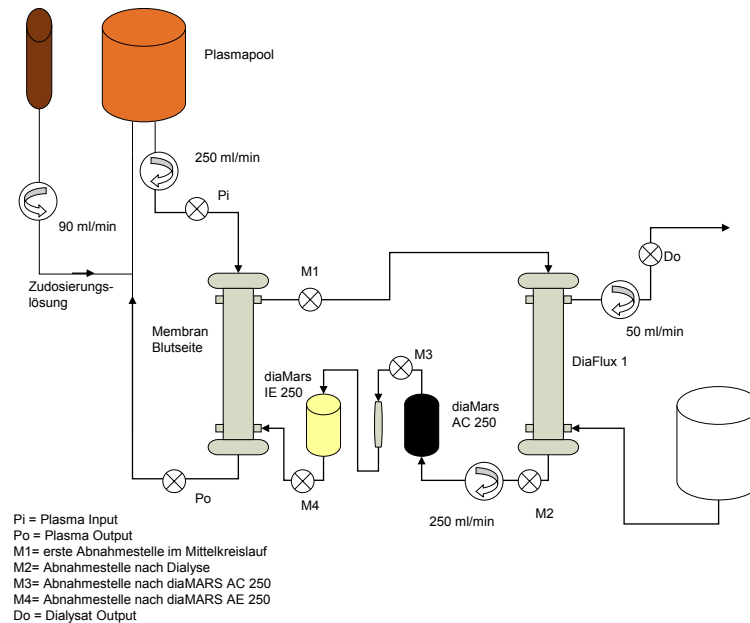


Abb. 2.1 Schematischer Aufbau des in-vitro-MARS-Verfahrens im Zwei-Kompartiment-Modell.

2.2.2 Versuchsaufbau des MPAD-Verfahrens

Das Modell besteht ebenfalls aus drei Kreisläufen. Dabei wird zum Aufbau des Patientenkompartiments das im Abschnitt 2.1 beschriebene Zwei-Kompartiment-Modell mit kontinuierlicher Toxinzudosierung mit 90 ml/h verwendet. Dies stellt auch in dieser Versuchsreihe das Patientenkompartiment dar. Die verwendeten Geräte sind den Tabellen A2.6 und A2.7 im Anhang zu entnehmen.

Im Mittelkreislauf wird jedoch anstelle einer einfachen Dialyse (Dialysekompartiment) eine Filtration mit anschließender Substitution in den zurücklaufenden Schenkel des Mittelkreislaufs verwendet. Anstelle der zwei DiaMARS-Adsorber in Reihe befinden sich sechs parallel angeordnete Hepalbin-Adsorber im Mittelkreislauf. Auf einen Anionenaustauscher wird verzichtet.

Der Patientenkreislauf zirkuliert in diesem Modell mit einer Flussgeschwindigkeit von 250 ml/min durch die Membran auf der Blutseite (Synclar 0.2) im Gegenstromprinzip mit einer ca. 4-5 %igen Albuminlösung, die im Mittelkreislauf zirkuliert.

Die mit Toxinen angereicherte Albuminlösung soll im Mittelkreislauf gereinigt werden.

Zunächst wird die physiologische Natriumchloridlösung mit den darin gelösten Toxinen an einer Filtrationsmembran (Kapillardialysator F6 HPS), die für Albumin undurchlässig ist, vom Albumin getrennt. Die Filtrationsrate beträgt 25 ml/min. Die an dieser Stelle filtrierte albuminfreie Flüssigkeit wird verworfen. Anschließend wird die vorrangig albumingebundenes Toxin enthaltende Albuminlösung durch die Hepalbin-Adsorber geleitet. Die

Flussgeschwindigkeit beträgt 15 ml/min. Der Mittelkreislauf wird durch den Zusammenfluss einer Substitutionslösung und der gereinigten Albuminlösung aus den Adsorbern geschlossen. Die Substitution des bikarbonat-gepufferten Dialysats erfolgt entsprechend der Filtration mit 25 ml/min (Tabellen A2.8 und A2.9). Durch diesen Aufbau ergeben sich die in der Zeichnung dargestellten Flussgeschwindigkeiten im Mittelkreislauf. Die Abnahmestellen werden entsprechend der Zeichnung (Abb. 2.2) gewählt.

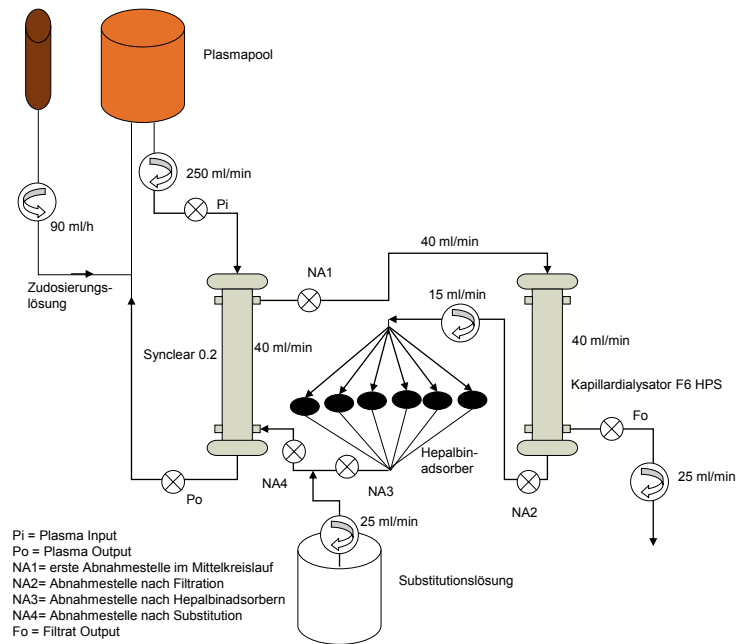


Abb. 2.2 Schematischer Aufbau des in-vitro-MPAD-Verfahrens im Zwei-Kompartiment-Modell.

2.3 Versuchsdurchführung

Die Schläuche und die Membran des Patientenkreislaufs sowie die Schläuche, Membranen und Adsorber des Mittelkreislaufs werden mit physiologischer Natriumchloridlösung gefüllt. Dabei wird darauf geachtet, die Luft aus dem System komplett zu entfernen. Der Dialysekreislauf wird in der gleichen Weise mit Dialysat gefüllt. Die Pumpen des Blutkreislaufs und des Dialysekreislaufs werden auf die jeweilige Flussgeschwindigkeit (s. Abschn. 2.2) eingestellt und zur Überprüfung ausgelitert.

Die am jeweiligen Spülgang nicht beteiligten Kompartimente werden währenddessen abgeklemmt. Der Patientenkreislauf wird mit Dialylenadeln an den Plasmapool angeschlossen und ebenfalls bis zum Start des Experiments abgeklemmt. Die Zudosierungslösung wird mit einer Infusionsleitung durch den Infusomaten an den venösen Schenkel des Patientenkreislaufs angeschlossen und ebenfalls abgeklemmt.

Anschließend wird der Mittelkreislauf mit 600 ml 20% iger Albuminlösung in langsamer Flussgeschwindigkeit gefüllt. Dadurch entsteht eine ca. 12-15 %ige Albumin-

Natriumchloridlösung in der MARS-Modell-Versuchsreihe und entsprechend eine 4-5 %ige Albumin-Natriumchloridlösung in der MPAD-Modell-Versuchsreihe. Damit ist der Versuchsaufbau abgeschlossen.

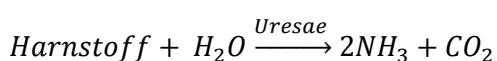
Nach 30 Minuten Vorzirkulationszeit im Mittelkreislauf wird der Versuch gestartet. Die Pumpen des Blutkreislaufs, des Dialysekreislaufs sowie der Infusomat zur Zudosierung von Toxinen in den venösen Schenkel des Patienten werden angestellt. Die entsprechenden Flussgeschwindigkeiten sind aus dem Abschnitt Versuchsaufbau zu ersehen.

Vorher werden noch Proben aus der Patientenlösung, der Zudosierungslösung (Stammlösung 2), und aus dem Mittelkreislauf genommen.

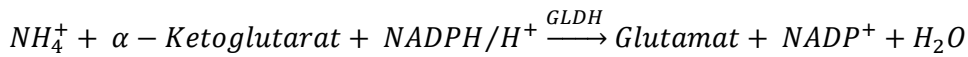
5 Minuten nach Start aller Pumpen wird der Nullpunkt des Versuchs gesetzt. Danach werden Proben an allen beschriebenen Abnahmestellen zu folgenden Zeitpunkten abgenommen: 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 Minuten. Die Proben werden bei -18°C gelagert und in der Forschungsdialyse (Analyseautomat MIRA plus, ABX International, France) bestimmt. An der Abnahmestelle am Patientenausgang Po werden zu den Zeitpunkten 0, 30, 90, 180, 300, 360 Minuten weitere Proben für die Antithrombin III-Bestimmung abgenommen. Diese Proben werden im Zentrallabor der Universitätsklinik Rostock untersucht.

2.4 Biochemische Analysen

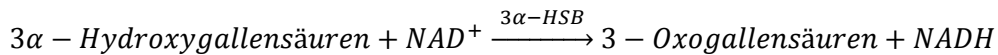
Bilirubin wird photometrisch nach der Jendrassik-Grof-Methode bestimmt. Glucuronidiertes, also direktes Bilirubin wird mit diazotierter Sulfanilsäure, dem „Diazoreagenz“, gespalten. Das Spaltprodukt, ein Azopigment mit Indikatoreigenschaft, erscheint im alkalischen Milieu rotviolett und kann photometrisch bei einer Wellenlänge von 550 nm gemessen werden. Nicht-glucuronidiertes Bilirubin liegt zum Großteil an Albumin gebunden vor. Mit einer Koffeinbenzoatlösung wird dieses Bilirubin, mit Ausnahme des kovalent gebundenen Anteils (δ -Bilirubins), freigesetzt, und anschließend wird die Konzentration des Gesamtbilirubins mit dem oben beschriebenen Verfahren gemessen. Durch Subtraktion des direkten Bilirubins vom Gesamtbilirubin wird die Konzentration des indirekten Bilirubins errechnet [16; 62]. Bromosulfophtalein (BSP) wird photometrisch nach Seligson gemessen. BSP ist selbst ein Farbstoff mit der Eigenschaft, im alkalischen Milieu purpurviolett und im sauren Milieu farblos zu erscheinen. Die Farbintensitätsänderung bei pH-Umschlag vom Alkalischen ins Saure ist direkt proportional zur Konzentration [81]. Harnstoff wird vollenzymatisch mit dem Urease-GLDH-Verfahren bestimmt. Harnstoff reagiert, katalysiert durch das Enzym Urease, im ersten Schritt zu Ammoniak und Kohlendioxid.



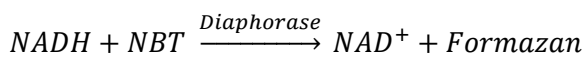
Im darauf folgenden Schritt wird α -Ketoglutarat aminiert und reduziert, dabei dient die Glutamatdehydrogenase (GLDH) als Katalysator und NADPH/H⁺ als Reduktionsmittel.



Die Extinktionsabnahme von NADPH, das bei der Reaktion verbraucht wird, kann bei 340 nm photometrisch bestimmt werden. Ammoniak wird ebenfalls auf diese Weise [16] gemessen. Kreatinin wird nach der kinetischen Jaffé-Methode bestimmt. Kreatinin reagiert mit Pikrinsäure im alkalischen Milieu zu einem orange-roten Komplex, der photometrisch gemessen wird [9; 16; 51]. Gallensäure wird enzymatisch mit dem Verfahren von Mashige gemessen. Gallensäure wird durch Enzym 3 α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 α -HSB) zu 3-Oxogallensäuren oxidiert. NAD⁺ wird in diesem Schritt reduziert.



NADH wird anschließend bei einer durch Diaphorase katalysierten Reduktion von Nitroblau-Tetrazoliumsalz (NBT) zu Formazan oxidiert.



Formazan wird photometrisch bei 530 nm gemessen. Die Intensität der Farbe ist direkt proportional der Gallensäurekonzentration in der Lösung [54; 98].

Albumin wird anhand der Bromocresolgrün-Methode bestimmt. Die zu messende Probe wird zu einer mit succinat-gepufferten Bromocresolgrünlösung mit dem pH-Wert von 4,2 hinzugefügt. Der gebildete BCG-Albuminkomplex führt zu einem Anstieg der Absorption des Lichtes bei einer Wellenlänge von 628 nm, der proportional zur Albuminkonzentration in der Lösung ist [17; 18].

2.5 Darstellung der Messwerte

Für die elektronische Datenverarbeitung und Darstellung der Diagramme wird das Programm Sigma Plot 8.0 und Sigma Plot 10.0 verwendet. Die statistische Auswertung erfolgt in SPSS.

Die gemessenen Konzentrationen im Patienteneingang (Pi) werden zur besseren Vergleichbarkeit der Versuche untereinander in Prozent, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t₀, angegeben. Die prozentualen Konzentrationsverläufe im Verlauf der Versuchszeit werden als Durchschnitt und Standardabweichung graphisch dargestellt. Es werden die üblichen Methoden zur Errechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung angewandt. Zur Signifikanz-Berechnung wurde unter der Annahme einer angehend normalverteilten Grundgesamtheit der t-Test für unabhängige Stichproben für jeden Zeitpunkt verwendet. Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% (p < 0,05) gelten als signifikant.

2.5.1 Clearanceberechnungen

Die Clearance einer Substanz in der Dialyse ist das vollständig von dieser Substanz gereinigte Teilvolumen pro Zeit bei definiertem Blutfluss durch den Dialysator. Sie ist eine theoretische Größe [24].

Die kumulative Clearance wird jeweils für verschiedene Zeitintervalle errechnet. Dabei wird die Zudosierung, die in diesem Zeitintervall stattfindet, mitberücksichtigt (s. Abb. 2.3). Die kumulative Clearance wird nach folgender Formel berechnet:

$$Clearance_{kum} = \frac{C_{t_1} - C_{Tt_2}}{C_{t_1}} \cdot \frac{V}{t_2 - t_1} \quad (9)$$

mit C_{t_1} für die Konzentration der Versuchsreihe [%] zum Zeitpunkt t_1 , mit C_{Tt_2} für die Konzentration der Versuchsreihe [%] zum Zeitpunkt t_2 mit Abzug der im jeweiligen Zeitintervall zudosierten Substanzmenge nach der Formel (10), mit V für das Plasmavolumen, mit t_1 für den Zeitpunkt t_1 [min] und mit t_2 für den Zeitpunkt t_2 [min].

$$C_{Tt_2} = C_{t_2} - (C_{Leerversuch\ t_2} - C_{Leerversuch\ t_1}) \quad (10)$$

mit C_{t_2} für die Konzentration der Versuchsreihe zum Zeitpunkt t_2 , mit $C_{Leerversuch\ t_1}$ für die Konzentration der Leerversuchsreihe zu Zeitpunkt t_1 , mit $C_{Leerversuch\ t_2}$ für die Konzentration der Leerversuchsreihe zum Zeitpunkt t_2 .

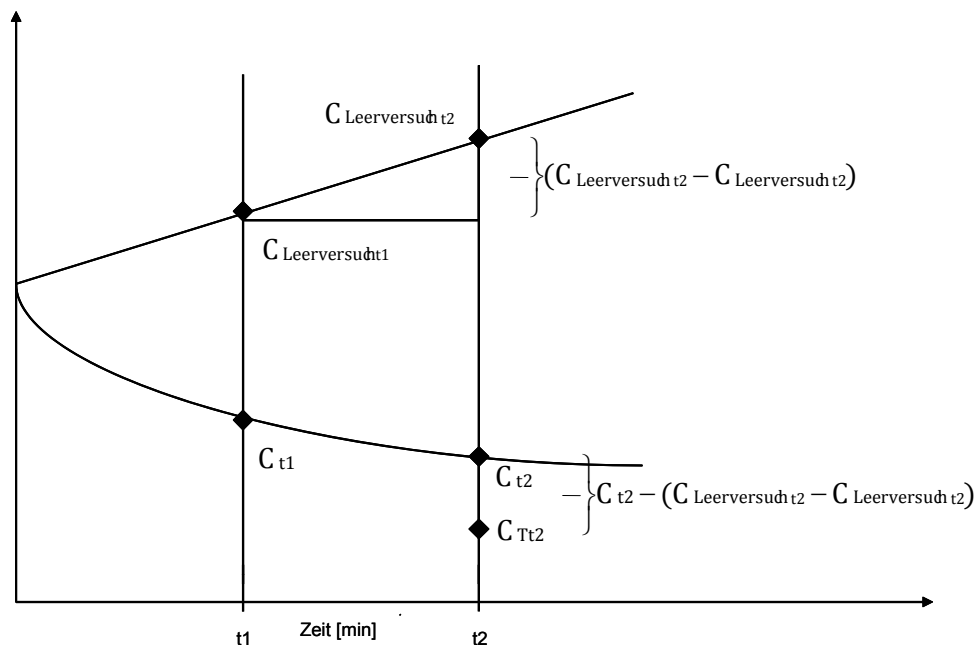


Abb.2.3 Graphische Darstellung des Leerversuchs und des MARS-Versuchs im Zwei-Kompartiment-Modell zur Erklärung der Berechnung der kumulativen Clearance.

2.5.2 Berechnung des Gradienten über die Membran

Die Diffusion der Teilchen über die Membran wird durch den Konzentrationsgradienten über diese Membran angetrieben.

Der Gradient über die Membran im Patientenkreislauf wird für die wasserlöslichen Substanzen nach folgender Formel berechnet. Dazu wird der Quotient aus dem Mittelwert der Toxinkonzentration vor und hinter der Membran auf der Patientenseite und dem Mittelwert der Toxinkonzentrationen vor und hinter der Membran im Mittelkreislauf im Nenner gebildet.

$$\textit{Gradient} = \frac{C_{Pi} + C_{Po}}{C_{M1} + C_{M4}} \quad (11)$$

mit C_{Pi} für die Konzentration am Patienteneingang, mit C_{Po} für die Konzentration am Patientenausgang, mit C_{M1} für die Konzentration hinter der Membran im Mittelkreislauf und mit C_{M4} für die Konzentration vor der Membran im Mittelkreislauf.

Nach Steiner et al. wird das Bestreben der albumingebundenen Toxine, die Membran zu übertreten, vom Konzentrationsgradienten des Quotienten Toxin/Albumin aufrechterhalten. Für albumingebundene Substanzen wird die Formel (11) folgendermaßen abgewandelt.

$$\textit{Gradient} = \frac{(C_{Pi} + C_{Po} / C_{HSA Pi} + C_{HSA Po})}{(C_{M1} + C_{M4} / C_{HSA M1} + C_{HSA M4})} \quad (12)$$

mit $C_{HSA Pi}$ für die Albuminkonzentration am Patienteneingang, mit $C_{HSA Po}$ für die Albuminkonzentration am Patientenausgang, mit $C_{HSA M1}$ für die Albuminkonzentration hinter der Membran im Mittelkreislauf und mit $C_{HSA M4}$ für die Albuminkonzentration vor der Membran im Mittelkreislauf.

3 Ergebnisse

3.1 MARS-Modell: TS-1.8UL und Large-Pore versus MARS-Flux

In diesem Abschnitt werden die Versuchsreihen mit den neuen Membranen TS-1.8UL und Large-Pore jeweils mit der Standard-MARS-Versuchsreihe mit der Membran MARS-Flux Blood 2.1 verglichen. Während der Versuchsdurchführung traten bei der Large-Pore-Versuchsreihe Druckprobleme auf, die bei dem Versuch 108 zu einem Abbruch nach fünfeinhalb Stunden führten. Das Dialysegerät zeigte wiederholt erhöhten Druck im Patientenkreislauf, das Volumen in der Patientenflasche nahm ab der vierten Stunde ab. Nach fünfeinhalb Stunden hatte sich die Flasche komplett entleert. Die Flüssigkeitsverschiebung ist auch am stärkeren Albuminanstieg auf 152 g/l zu erkennen. Aus diesem Grund werden bei diesem Versuch nur die Werte bis zur dritten Stunde verwendet, sodass für die letzten drei Stunden dieser Versuchsreihe nur mit zwei Werten gerechnet werden kann.

In diesem Teil werden die Konzentrationen am Patienteneingang in Prozent, bezogen auf 100 % des jeweiligen Ausgangswertes dargestellt. Außerdem werden die kumulativen Clearances dieser Substanzen erörtert. Zunächst werden die Konzentrationsverläufe der wasserlöslichen Substanzen besprochen. Im Anschluss werden die albumingebundenen Substanzen dargestellt. Darauf folgend werden die Konzentrationsverläufe von Albumin und Antithrombin III erläutert.

3.1.1 Ammoniak

Die Konzentration von Ammoniak ist in der TS-1.8UL-Versuchsreihe niedriger als in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Die Unterschiede sind jedoch zu keiner Zeit signifikant. In beiden Versuchen steigt die Konzentration mit der Zeit an; in der TS-1.8UL-Versuchsreihe im Mittel auf 124,82 % und in der MARS-Flux-Versuchsreihe im Mittel auf 142,79 % (Abb.3.1, Anhang Tabelle A3.1).

Im Vergleich des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak in der Large-Pore-Versuchsreihe mit der MARS-Flux-Versuchsreihe ergeben sich ab der 90. Minute signifikante Unterschiede. Initial fällt die Konzentration nach 10 Minuten auf durchschnittlich 97,52 %, danach steigen die Werte an und erreichen nach 360 Minuten im Mittel 109,60 % (Abb. 3.1, Anhang Tabelle A3.2).

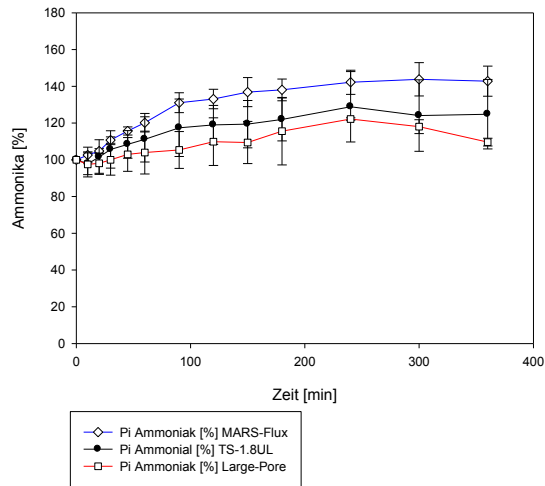


Abb. 3.1 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Für die Versuchsreihen werden die Clearances für verschiedene Zeitintervalle errechnet. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen der TS-1.8UL- und der MARS-Flux-Versuchsreihe (Abb. 3.2, Anhang Tabelle A3.3). Die Clearances beider Versuchsreihen nehmen im Laufe der Zeit ab.

Die Ammoniak-Clearances in der Large-Pore-Versuchsreihe sind im Vergleich mit der Standard-MARS-Versuchsreihe größer. Ein signifikanter Unterschied besteht aber nur für das letzte Zeitintervall. Die Clearances beider Versuchsreihen vermindern sich im Laufe der Zeit (Abb. 3.2, Anhang Tabelle A3.4).

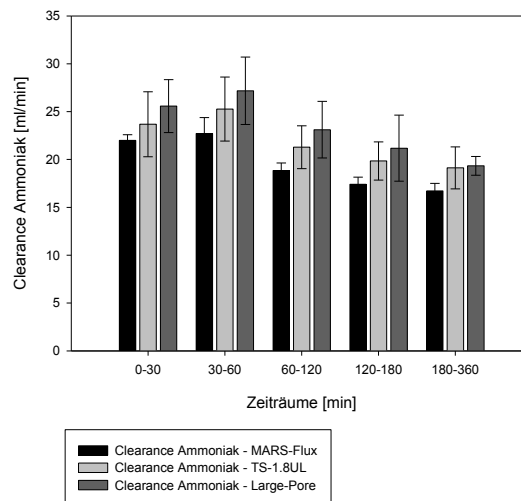


Abb. 3.2 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von Ammoniak über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.2 Kreatinin

Die Konzentrationen von Kreatinin in der Standard-MARS-Versuchsreihe und in der TS-1.8UL-Versuchsreihe haben einen ähnlichen Verlauf. Die Kreatininkonzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe sinkt zunächst bis zur 45. Minute auf 87,49 % und steigt anschließend bis zur 360. Minuten auf 98,55 % an. Die Kreatininkonzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe sinkt bis zur 45. Minute auf durchschnittlich 76,83 % und steigt bis zur 360. Minute auf 94,14 % an. Die Konzentrationen in der TS-1.8UL-Versuchsreihe sind etwas niedriger, allerdings sind die Unterschiede zu keiner Zeit signifikant (Abb. 3.3, Anhang Tabelle A3.5).

In der Large-Pore-Versuchsreihe fällt die Konzentration bis zur 45. Minute auf durchschnittlich 82,38 % ab, steigt dann bis zu einem Maximum von 105,23 % in der 180. Minute an, um darauf bis zur 360. Minute auf 99,75 % zu sinken. Alle drei Versuchsreihen enden bei einem ähnlichen Wert. Die Unterschiede zwischen der Large-Pore- und der MARS-Flux-Versuchsreihe sind zu keinem Zeitpunkt signifikant (Abb.3.3, Anhang Tabelle A3.6).

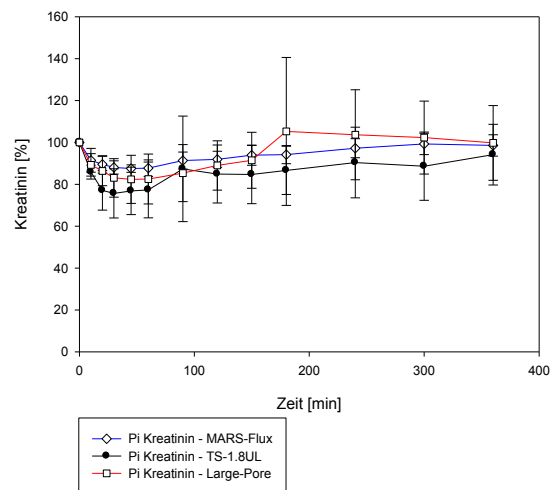


Abb. 3.3 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Für die verschiedenen Versuchsreihen werden die kumulativen Clearances ermittelt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kreatinin-Clearances in der TS-1.8UL-Versuchsreihe und den Clearances in der MARS-Flux-Versuchsreihe. In beiden Versuchsreihen sinken die Clearances im Laufe der Zeit (Abb.3.4, Anhang Tabelle A3.7).

Die kumulativen Clearances in der Large-Pore-Versuchsreihe unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant von den Clearances in der Standard-MARS-Versuchsreihe. In beiden Versuchsreihen verringern sich die Clearances mit der Zeit (Abb.3.4, Anhang Tabelle A3.8).

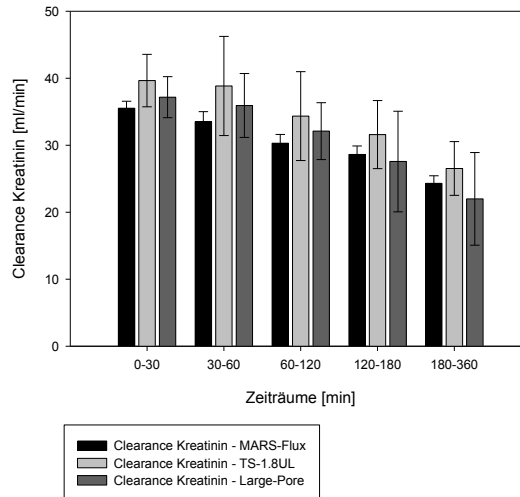


Abb. 3.4 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von Kreatinin über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.3 Harnstoff

Die Harnstoffkonzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe liegt unter der Konzentration in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Im MARS-Flux-Versuch wird nach 240 Minuten das Konzentrationsmaximum bei durchschnittlich 229,02 % erreicht, anschließend schwankt die Konzentration gering um diesen Wert. Der Konzentrationsverlauf der TS-1.8UL-Versuchsreihe entspricht diesem Verlauf auf niedrigerem Niveau. Das Maximum wird ebenfalls nach 240 Minuten erreicht (207,05 %), und im weiteren Verlauf schwankt die Konzentration um diesen Wert. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsreihen (Abb. 3.5, Anhang Tabelle A3.9).

Die Large-Pore-Versuchsreihe zeigt im Vergleich mit der Standard-MARS-Versuchsreihe einen geringeren Harnstoffkonzentrationsanstieg. Das Konzentrationsmaximum von 201,78% wird ebenfalls nach 240 Minuten erreicht, anschließend fällt die Konzentration wieder leicht. Die Unterschiede zwischen den Versuchsreihen sind nicht signifikant (siehe Abb. 3.5, Anhang Tabelle A3.10).

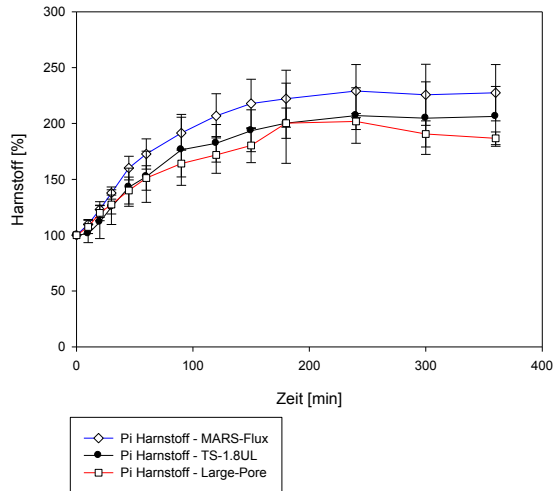


Abb. 3.5 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Die kumulativen Harnstoff-Clearances der TS-1.8UL-Versuchsreihe unterscheiden sich nicht signifikant von den Clearances der MARS-Flux-Versuchsreihe. In beiden Versuchsreihen nehmen die Clearances mit der Zeit ab (Abb. 3.6, Anhang Tabelle A3.11).

Im Vergleich der Harnstoff-Clearances der Large-Pore-Versuchsreihe mit der MARS-Flux-Versuchsreihe gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsreihen. Auch hier lässt sich eine Abnahme der Clearances mit der Zeit feststellen (Abb. 3.6, Anhang Tabelle A3.12).

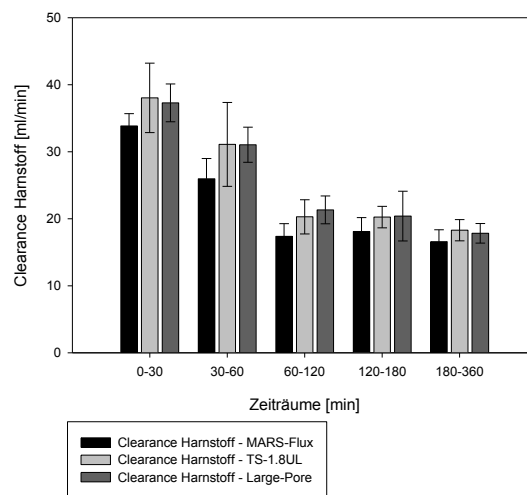


Abb. 3.6 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von Harnstoff über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.4 Direktes Bilirubin

Der Konzentrationsverlauf von direktem Bilirubin in der TS-1.8UL-Versuchsreihe unterscheidet sich nicht signifikant vom Konzentrationsverlauf in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Die Konzentration in der MARS-Flux-Versuchsreihe fällt in den ersten 90 Minuten auf 24,19 %, das Minimum wird nach 240 Minuten bei 19,87 % erreicht. Anschließend steigt die Konzentration bis zur 360. Minute auf 20,62 %. Die Konzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe fällt weniger steil in den ersten 90 Minuten auf 28,58 %. Die Werte sinken dann langsamer bis zur 360. Minute auf 15,60 %. Die Kurven kreuzen sich zwischen der 90. und 120. Minute (Abb. 3.7, Anhang Tabelle A3.13).

Der Unterschied zwischen der Large-Pore-Versuchsreihe und der Standard-MARS-Versuchsreihe ist signifikant. Der Konzentrationsabfall ist flacher, und nach 360 Minuten wird mit einem Wert von 27,65 % eine höhere Konzentration erreicht (Abb. 3.7, Anhang Tabelle A3.14). Die vergleichsweise großen Standardabweichungen zwischen der ersten und der dritten Stunde könnten durch die in Abschnitt 3.1 beschriebenen Druckprobleme in der Large-Pore-Versuchsreihe zu erklären sein.

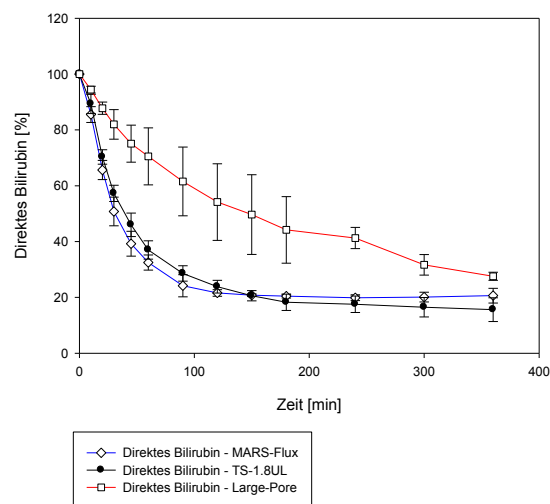


Abb. 3.7. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Des Weiteren werden die kumulativen Clearances der Versuchsreihen errechnet und verglichen. Die Clearances von direktem Bilirubin in der TS-1.8UL-Versuchsreihe sind bis auf das Zeitintervall zwischen der 120. und 180. Minute nicht signifikant verschieden von den Clearances in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Nach einem geringen Anstieg in der ersten Stunde nehmen die Clearances beider Versuchsreihen mit der Zeit ab. Die Abnahme in der Standard-MARS-Versuchsreihe ist etwas größer. Dadurch sind die Clearances in der ersten Stunde in zuletzt genannter Versuchsreihe höher, in der zweiten Stunde haben sich die

Clearances angenähert und in den letzten vier Stunden sind die Clearances in der TS-1.8UL-Versuchsreihe höher (Abb.3.8, Anhang Tabelle A3.15).

Die kumulativen Clearances von direktem Bilirubin in der Large-Pore-Versuchsreihe sind innerhalb der ersten zwei Stunden signifikant niedriger als die Clearances in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Ab der dritten Stunde gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clearances. Die Clearances nehmen im Laufe der Zeit ab (Abb.3.8, Anhang Tabelle A3.16).

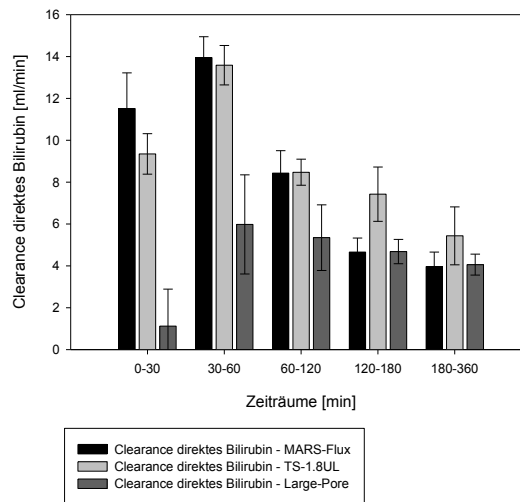


Abb. 3.8 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von direktem Bilirubin über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.5 Gallensäure

Als Beispiel für eine Gallensäure wird Chenodesoxycholsäure mit einer Albuminaffinitätskonstante von $5,5 \cdot 10^4$ /mol verwendet [69]. Die Kurven des Konzentrationsabfalls von Gallensäure in den TS-1.8UL- und MARS-Flux-Versuchsreihen haben einen ähnlichen Verlauf. In der MARS-Flux-Versuchsreihe fällt die Konzentration in den ersten 90 Minuten steil bis auf 48,67 % ab, anschließend reduziert sich die Abnahme stark. Nach 240 Minuten wird das Konzentrationsminimum bei 43,26 % erreicht. Der folgende Anstieg auf 45,42 % ist sehr gering und kann von einem möglichen Messfehler nicht klar abgegrenzt werden. Die Gallensäurekonzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe fällt auch initial steil ab, allerdings zeigt die Kurve schon ab der 60. Minute und einer Konzentration von 55,45 % einen flacheren Verlauf. Das Konzentrationsminimum von 46,86 % wird ebenfalls nach 240 Minuten erreicht. Anschließend folgt ein geringer Anstieg der Konzentration bis zur 360. Minute auf 50,53 %. Der Konzentrationsabfall der MARS-Flux-Versuchsreihe ist tendenziell größer als in TS-1.8UL-Versuchsreihe. Ein signifikanter Unterschied lässt sich aber nur in der 10. Minute feststellen. Hier liegt eine sehr kleine Standardabweichung in beiden Versuchsreihen vor (Abb. 3.9, Anhang Tabelle A3.17).

Der Konzentrationsverlauf von Gallensäure in der Large-Pore-Versuchsreihe variiert stark zur Standard-MARS-Versuchsreihe. Die Kurve zeigt einen flacheren Verlauf, sinkt langsam bis zur 180. Minute auf ihr Minimum von 77,67 %. Anschließend schwanken die Werte im Mittel um etwas 80 %. Die Unterschiede sind fast über den gesamten Zeitraum signifikant. In den letzten zwei Stunden ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Standardabweichung ist zu diesen Zeitpunkten in der Large-Pore-Versuchsreihe groß (Abb. 3.9, Anhang Tabelle A3.18).

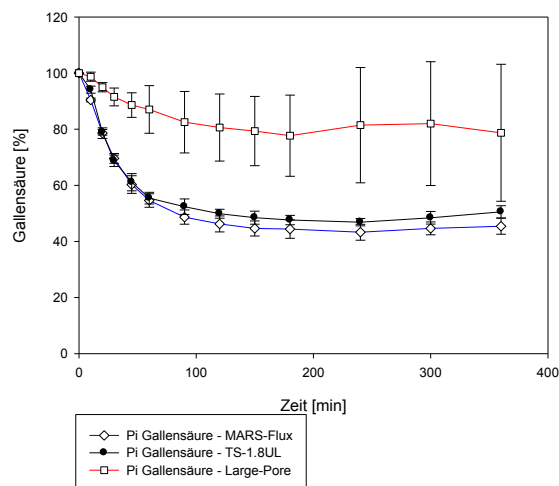


Abb. 3.9 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Gallensäure im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Es werden die kumulativen Clearances für die Versuchsreihen berechnet. Die Gallensäure-Clearances der Standard-MARS-Versuchsreihe und der TS-1.8UL-Versuchsreihe liegen über den gesamten Zeitraum relativ dicht beieinander. Abgesehen von den ersten 30 Minuten sind die Clearances der MARS-Flux-Versuchsreihe etwas größer, die Unterschiede sind aber nur im Zeitintervall von der 60. bis zur 120. Minute signifikant. In diesem Bereich liegt der oben beschriebene Wendepunkt vom steilen zum flachen Verlauf in beiden Kurven. Die Clearances beider Versuchsreihen nehmen mit der Zeit ab (Abb. 3.10, Anhang Tabelle A3.19).

Die Clearances in der Large-Pore-Versuchsreihe sind über den gesamten Zeitraum kleiner als die Clearances in der MARS-Flux-Versuchsreihe. In den ersten drei Stunden ist dieser Unterschied signifikant. Durch die Abnahme der Clearances im Laufe der Zeit ist der Unterschied im letzten Intervall vergleichsweise geringer und daher nicht mehr signifikant (Abb.3.10, Anhang Tabelle A3.20).

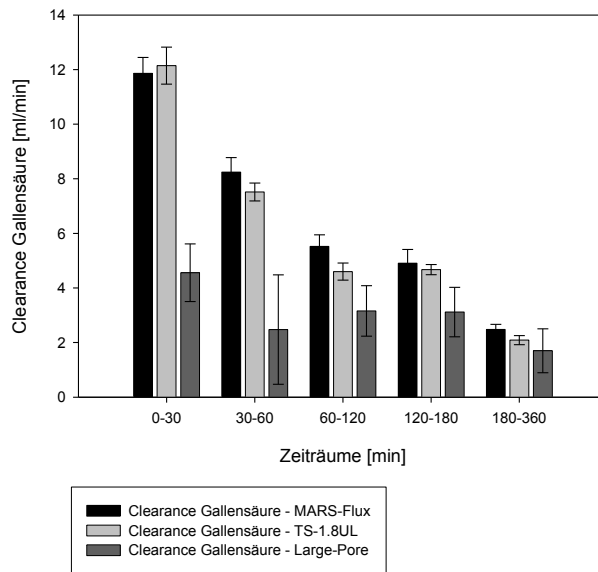


Abb. 3.10 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von Gallensäure über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.6 BSP

Bromosulphothalein hat zwei Bindungsstellen am Albumin mit den Albuminaffinitätskonstanten $1,9 \cdot 10^7/\text{mol}$ und $1,3 \cdot 10^5/\text{mol}$ [94]. Die BSP-Konzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe verläuft zunächst nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Konzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Ab der 240. Minute liegt die Konzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe signifikant unterhalb der Konzentration in der MARS-Flux-Versuchsreihe. In der Standard-MARS-Versuchsreihe fällt die Konzentration initial steiler, dann langsamer bis zur 150. Minute auf 52,91 % ab. Anschließend steigt sie bis zur 360. Minute auf 64,43 % an. Die BSP-Konzentration in der TS-1.8UL-Versuchsreihe sinkt ebenfalls erst steiler, dann flacher. Der steile Abfall dauert bis zur 240. Minute. Das Minimum liegt bei 48,98 %. Die Konzentration steigt bis zum Ende des Experiments auf 52,08 % (Abb. 3.11, Anhang Tabelle A3.21).

Die Konzentration von BSP in der Large-Pore-Versuchsreihe fällt nur in den ersten 90 Minuten, und die Kurve erreicht ein Minimum von 93,88 %. Im Anschluss steigen die Konzentrationen auf Werte über 100 %. Der Konzentrationsverlauf unterscheidet sich während des gesamten Zeitraumes signifikant vom Verlauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe (Abb. 3.11, Anhang Tabelle A3.22)

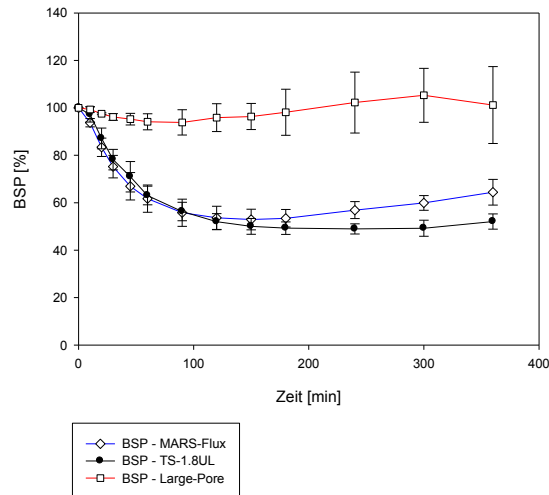


Abb. 3.11 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von BSP im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Die kumulativen Clearances werden für die Versuche berechnet und verglichen.

Ab der 30. Minute sind die Clearances von BSP in der TS-1.8UL-Versuchsreihe tendenziell größer als in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Ein signifikanter Unterschied liegt aber nur in den letzten drei Stunden vor (Abb.3.12, Anhang Tabelle A3.23).

Die kumulativen Clearances der Large-Pore-Versuchsreihe sind über den gesamten Zeitraum niedriger als die Clearances der Standard-MARS-Versuchsreihe. Nach einem kurzen Anstieg in den ersten zwei Stunden bleibt die Clearance konstant niedrig. Die Unterschiede sind in den ersten drei Stunden signifikant auf einem Niveau von $p < 0,01$. Für das letzte Zeitintervall lässt sich keine Signifikanz nachweisen (Abb. 3.12, Anhang Tabelle A3.24).

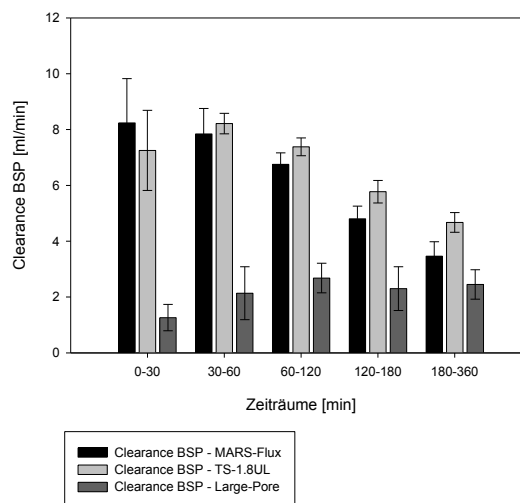


Abb. 3.12 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von BSP über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.1.7 Indirektes Bilirubin

Indirektes Bilirubin hat eine Albuminaffinitätskonstante von $9,5 \cdot 10^7/\text{mol}$ und ist damit unter den von uns untersuchten Toxinen die am stärksten an Albumin gebundene Substanz [69].

Der Konzentrationsverlauf von indirektem Bilirubin in der TS-1.8UL- und MARS-Flux-Versuchsreihe unterscheidet sich nicht signifikant. Zunächst sinkt die Konzentration innerhalb der ersten 60 Minuten gering ab. In der Standard-MARS-Versuchsreihe sinkt sie auf 94,64% und in der TS-1.8UL-Versuchsreihe auf 94,18 %. Anschließend steigt die Konzentration bis zur 360. Minute auf 105,18 % bzw. 101,82 % an (Abb. 3.13, Anhang Tabelle A3.25).

Die Konzentration in der Large-Pore-Versuchsreihe sinkt im Laufe der Zeit konstant und endet bei 75,51 %. Sie ist damit während der gesamten Versuchszeit signifikant niedriger als die Konzentration in der MARS-Flux-Versuchsreihe (Abb. 3.13, Anhang Tabelle A3.26).

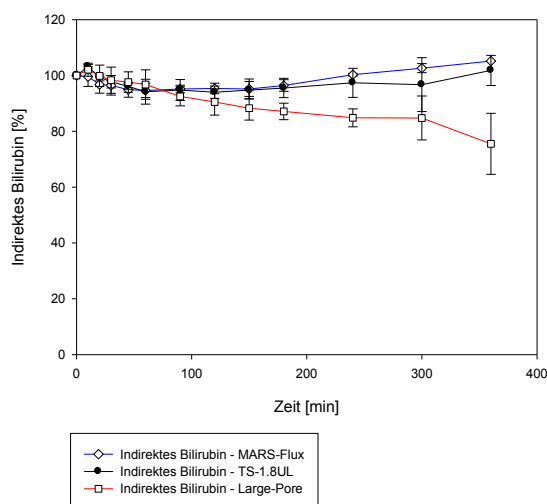


Abb. 3.13 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von indirektem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

Es werden die kumulativen Clearances von indirektem Bilirubin für die Versuchsreihen berechnet und verglichen. Dabei sind die Clearances der TS-1.8UL- und der MARS-Flux-Versuchsreihe nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Versuchsreihen lässt sich nur innerhalb der ersten halben Stunde bzw. Stunde eine geringe Clearance zeigen. In den darauf folgenden Zeitintervallen ist die Clearance negativ (Abb.3.14, Anhang Tabelle A3.24).

Im Gegensatz dazu gibt es in der Large-Pore-Versuchsreihe bis zum Ende des Versuchs positive Clearances von indirektem Bilirubin. In der ersten Stunde sind die Clearances noch geringer als die Clearances in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Dieser Unterschied in der ersten Stunde ist nicht signifikant. Die kumulative Clearance der Large-Pore-Versuchsreihe ist ab der zweiten Stunde größer. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,15$ in der zweiten Stunde deutet darauf

hin, dass die Messwerte unterschiedlich sind. In den letzten vier Stunden sind die Clearances in der Large-Pore-Versuchsreihe signifikant größer (Abb.3.14, Anhang Tabelle A3.25).

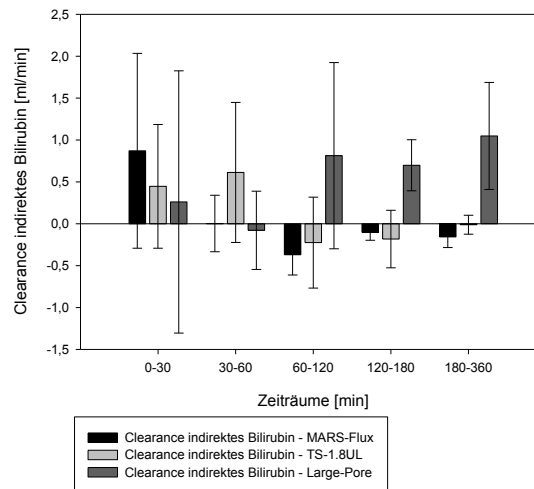


Abb. 3.14 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von indirektem Bilirubin über Pi in Zeitintervallen im MARS-Modell. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung. In den letzten vier Stunden ist nur in der Large-Pore-Versuchsreihe eine Clearance nachzuweisen.

3.1.8 Albumin

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Konzentrationsverlauf von Albumin in der TS-1.8UL-Versuchsreihe und in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Nach 360 Minuten endet die Kurve in der MARS-Flux-Versuchsreihe bei einer Konzentration von 141,31 %. In der TS-1.8UL-Versuchsreihe wird eine Konzentration von 148,68 % erreicht (Abb.3.15, Anhang Tabelle A3.29).

Der Verlauf Large-Pore-Versuchsreihe variiert dazu. Zunächst steigt die Albuminkonzentration vergleichsweise stärker an und erreicht schon nach 120 Minuten Werte über 140 %. Im weiteren Verlauf flacht die Kurve ab und endet bei einer Konzentration von 153,61 %. Die Werte sind innerhalb der ersten 240 Minuten signifikant unterschiedlich, in den letzten zwei Stunden gibt es keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3.15, Anhang Tabelle A3.30).

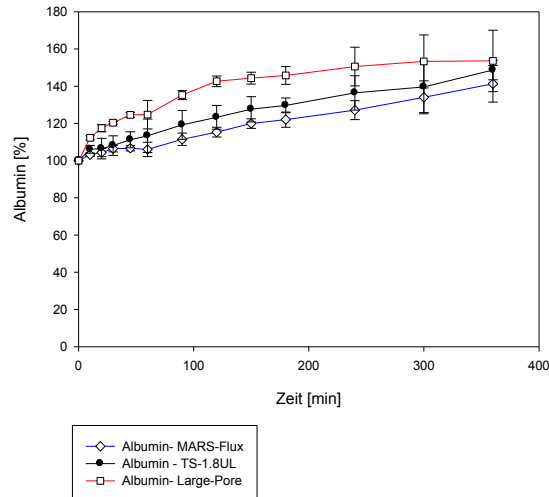


Abb. 3.15 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Albumin- Konzentrationsverlaufs [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell. Die Konzentration in der Large-Pore-Versuchsreihe steigt besonders in den ersten Stunden des Experiments signifikant stärker an.

3.1.9 Antithrombin III

Der Verlust von wichtigen Plasmaproteinen durch die Behandlung wird am Beispiel von Antithrombin III untersucht. Dabei unterscheidet sich der Konzentrationsverlauf von Antithrombin III in der TS-1.8UL-Versuchsreihe nicht signifikant vom Konzentrationsverlauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Das Minimum der TS-1.8UL-Versuchsreihe nach 360 Minuten liegt bei 91,31 % und damit unter dem Endpunkt der MARS-Flux-Versuchsreihe, der bei einer Konzentration von 97,17 % liegt (Abb. 3.16, Anhang Tabelle A3.31).

Die Konzentration von Antithrombin III in der Large-Pore-Versuchsreihe nimmt stärker ab und endet nach 360 Minuten bei 82,01 %. Die Unterschiede sind ab der 180. Minute signifikant (Abb. 3.16, Anhang Tabelle A3.32).

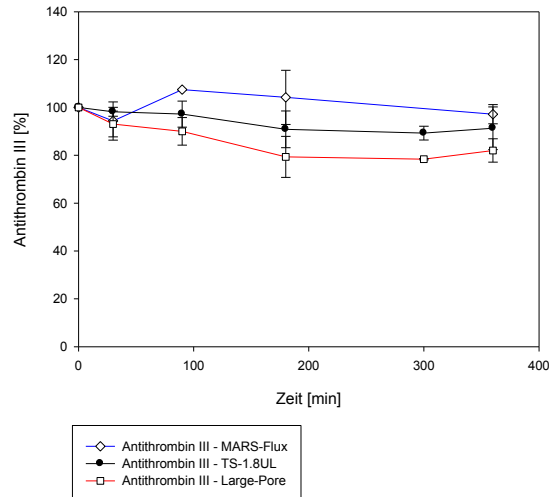


Abb. 3.16 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Antithrombin III- Konzentrationsverlaufs [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MARS-Modell.

3.2 Konzentrationsgradient über die Membran: TS-1.8UL und Large-Pore versus MARS-Flux

Der Konzentrationsgradient zwischen Patientenkompartiment und Dialysat ist die treibende Kraft für den Stoffaustausch über die Membran im Patientenkreislauf. In diesem Abschnitt werden die Konzentrationsgradienten der verschiedenen Toxine dargestellt. Zunächst wird der Gradient der Toxinkonzentration der wasserlöslichen Toxine über die Membran dargestellt. Anschließend wird der Konzentrationsgradient des Quotienten Toxin/Albumin für die albumingebundenen Toxine besprochen.

3.2.1 Ammoniak - Konzentrationsgradient

Der Gradient von Ammoniak über die Membran kann in allen drei Versuchsreihen konstant während der Zeit aufrechterhalten werden. Zwar scheinen die Werte in der Large-Pore-Versuchsreihe tendenziell höher zu sein, es gibt aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsreihen (Abb. 3.17, Anhang Tabellen A3.33 und A3.34).

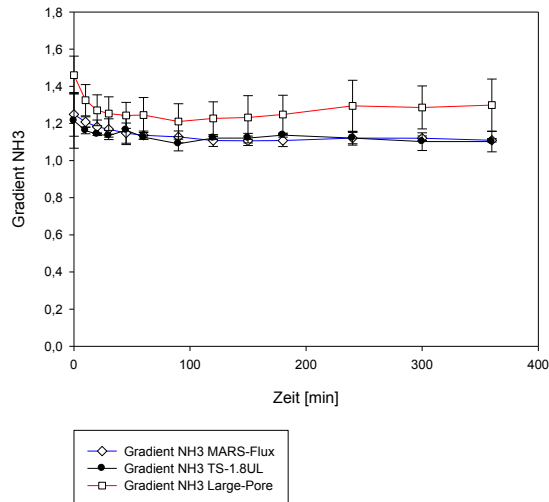


Abb. 3.17 Gradient der Konzentration von Ammoniak über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.2 Kreatinin - Konzentrationsgradient

Der Gradient von Kreatinin über die Membran auf der Blutseite in der TS-1.8UL-Versuchsreihe und der MARS-Flux-Versuchsreihe wird im Laufe der Zeit konstant auf einem ähnlich hohen Niveau aufrechterhalten. Es gibt zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsreihen (Abb. 3.18, Tabelle A3.35). Der Gradient von Kreatinin der Large-Pore-Versuchsreihe ist während des ganzen Zeitraumes höher als der Gradient in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Signifikante Unterschiede liegen innerhalb der ersten drei Stunden vor. Der Gradient nimmt innerhalb der ersten 60 Minuten vergleichsweise stärker mit der Zeit ab (Abb. 3.18, Anhang Tabelle A3.36).

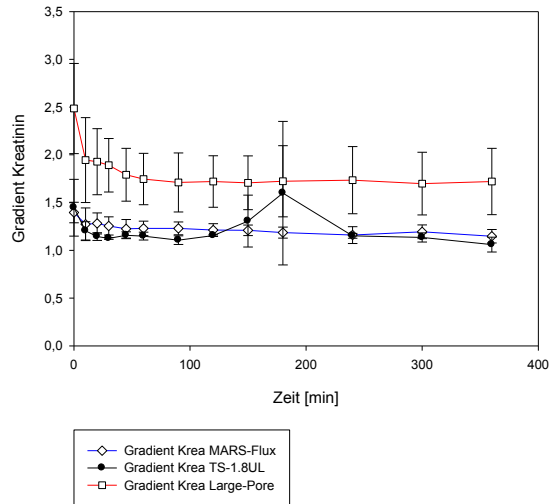


Abb. 3.18 Gradient der Konzentration von Kreatinin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.3 Harnstoff - Konzentrationsgradient

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gradienten von Harnstoff über die Membran im Patientenkreislauf der drei Versuchsreihen vor. Der Gradient in der Large-Pore-Versuchsreihe scheint tendenziell höher zu sein (Abb.3.19, Anhang Tabellen A3.37, A3.38).

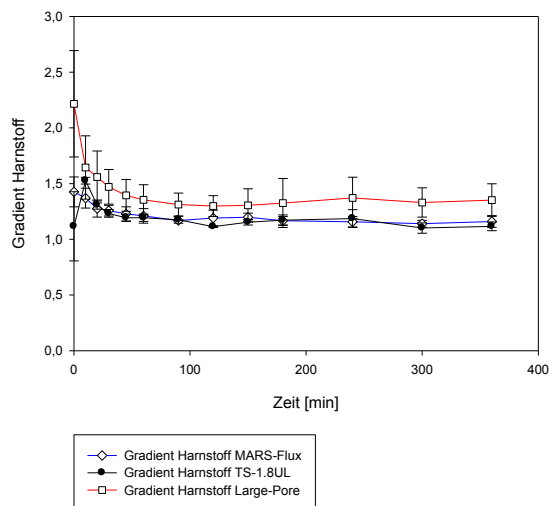


Abb. 3.19 Gradient der Konzentration von Harnstoff über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.4 Direktes Bilirubin - Konzentrationsgradient

Die Gradienten der auf Albumin bezogenen Konzentrationen von direktem Bilirubin über die Membran im Patientenkreislauf aller drei Versuchsreihen ähneln einander stark. Es gibt,

abgesehen von der Ausnahme in der 10. Minute keine signifikanten Unterschiede zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe. Die Werte des Gradienten der Large-Pore-Versuchsreihe sind innerhalb der ersten 90 Minuten teils signifikant, teils nicht signifikant, höher und ab der 240. Minute signifikant niedriger als die Vergleichswerte der MARS-Flux-Versuchsreihe. Insgesamt sind die Unterschiede aber auch hier gering (Abb. 3.20, Anhang Tabelle A3.39, A3.40)

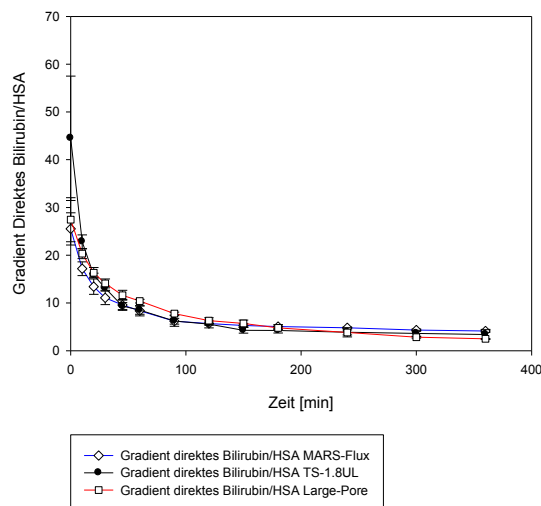


Abb. 3.20 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von direktem Bilirubin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.5 Gallensäure – Konzentrationsgradient

Die Gradienten der auf Albumin bezogenen Konzentrationen von Gallensäure in der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe sind während des gesamten Zeitraums sehr ähnlich. Es gibt zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Abb. 3.21, Anhang Tabelle A3.41). Der Gradient über die Large-Pore-Membran unterscheidet sich nur innerhalb der ersten Stunde signifikant vom Gradienten über die MARS-Flux-Membran. Für diesen Zeitraum ist der Gradient in der Large-Pore-Versuchsreihe signifikant größer (Abb. 3.21, Tabellen A3.42). In allen drei Versuchsreihen fällt der Gradient innerhalb der ersten Stunde steil ab und wird dann während der restlichen Versuchszeit auf einem konstanten Niveau gehalten.

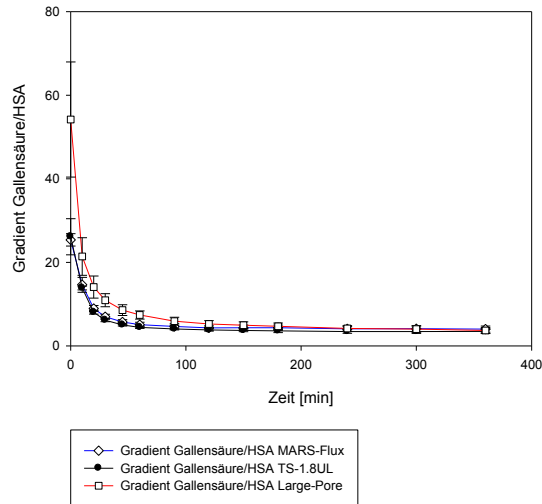


Abb. 3.21 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von Gallensäure über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.6 BSP - Konzentrationsgradient

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von BSP in der MARS-Flux-Versuchsreihe unterscheidet sich nicht signifikant vom Gradienten in der TS-1.8UL-Versuchsreihe (Abb. 3.22, Anhang Tabelle A3.43). Der Gradient über die Large-Pore-Membran ist tendenziell größer als der Gradient über die MARS-Flux-Membran. Ein signifikanter Unterschied besteht aber auch hier nur in der 10. Minute und zwischen der 30. und 60. Minute. Die Standardabweichungen für die restlichen Zeitpunkte sind aber groß (Abb. 3.22, Anhang Tabelle A3.44).

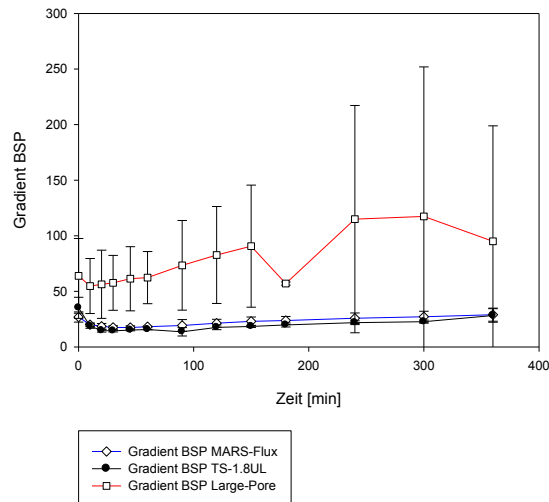


Abb. 3.22 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von BSP über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.2.7 Indirektes Bilirubin – Konzentrationsgradient

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von indirektem Bilirubin in der MARS-Flux-Versuchsreihe ist tendenziell größer als der Gradient in der TS-1.8UL-Versuchsreihe. Signifikante Unterschiede bestehen aber nur für die Zeitpunkte 10., 120. und 240. Minute. Während der Gradient in der TS-1.8UL-Versuchsreihe nach der ersten Stunde relativ konstant aufrechterhalten wird, steigt der Gradient in der MARS-Flux-Versuchsreihe an (Abb.3.23, Anhang Tabelle A3.45). Der Gradient der Large-Pore-Versuchsreihe ist signifikant kleiner als der Gradient in der Standard-MARS-Versuchsreihe. In der 0. und 360. Minute sind die Unterschiede nicht signifikant. Der Gradient fällt innerhalb der ersten Stunde ab und bleibt dann relativ konstant (Abb.3.23, Anhang Tabelle A3.46).

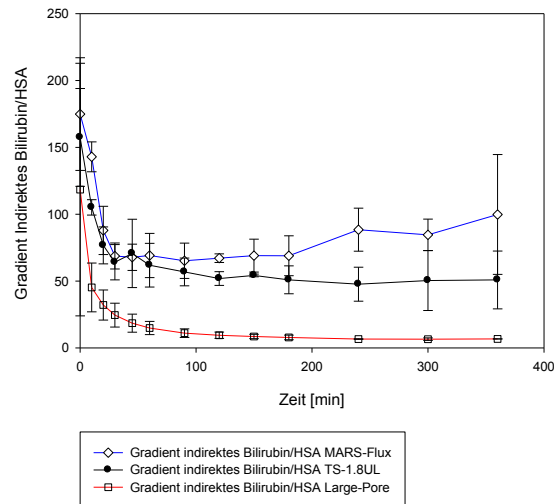


Abb. 3.23 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von indirektem Bilirubin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MARS-Modell.

3.3 Multiple Pass Albumin Dialysis (MPAD) im Vergleich zum Standard-MARS-Versuch

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des neuen Verfahrens dargestellt. Die verwendete Membran Synclear 0.2 hat eine Porengröße, die zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Membran liegt. Eine Vergleichbarkeit ist aufgrund des unterschiedlichen Versuchsaufbaus, unterschiedlicher Adsorber und differenter Flussgeschwindigkeiten nur bedingt gegeben. Das als eine Einheit gesehene neue Verfahren wird, mit dem aktuell in der Klinik verwendeten Standard-MARS-Verfahren verglichen.

3.3.1 Ammoniak

Die Ammoniakkonzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe liegt eindeutig unter der Konzentration in der MPAD-Versuchsreihe. Die Unterschiede sind fast während der gesamten Versuchszeit signifikant. Aufgrund einer relativ großer Standardabweichung wird in der 60. bis zur 120. Minute keine Signifikanz erreicht, allerdings einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ auch für diesen Zeitraum ein starker Trend zu unterschiedlichen Messwerten vor. Nach 360 Minuten enden die Kurven bei 142,79 % in der MARS-Flux-Versuchsreihe und bei 181,04 % in der MPAD-Versuchsreihe (Abb.3.24, Anhang Tabelle A3.47).

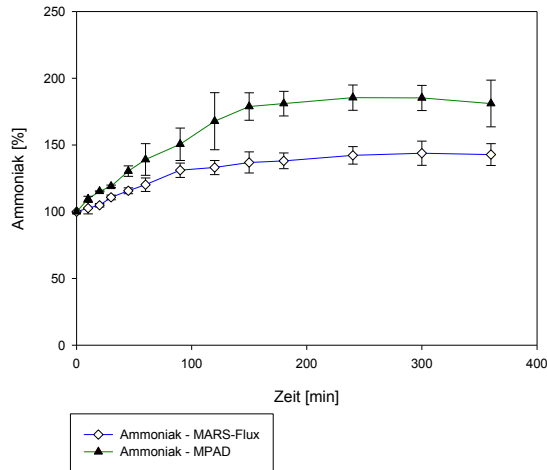


Abb. 3.24 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Ammoniak im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

Außerdem werden die kumulativen Clearances für die Versuchsreihen berechnet und verglichen. Die Clearances der MPAD-Versuchsreihe sind signifikant kleiner als die Clearances in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Für den Zeitraum zwischen der 30. und der 60. Minute kann bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ von einer starken Tendenz zu unterschiedlichen Messwerten ausgegangen werden, auch wenn in diesem Fall keine Signifikanz erreicht wird. In beiden Versuchsreihen nimmt die Clearance im Laufe der Zeit ab (Abb.3.25, Anhang Tabelle A3.48).

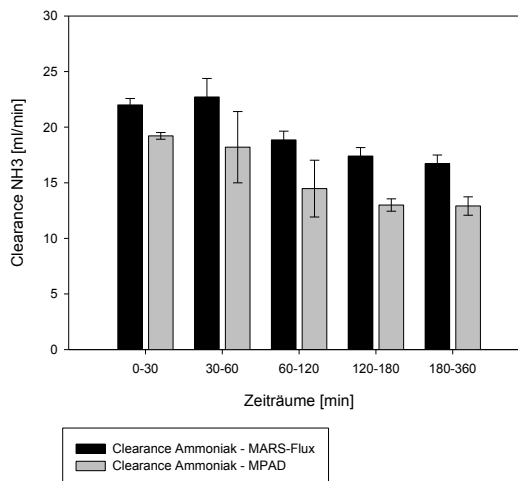


Abb. 3.25 Vergleich der kumulativen Clearances [ml/min] von Ammoniak über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.3.2 Kreatinin

Der Konzentrationsverlauf von Kreatinin in der MPAD-Versuchsreihe liegt hochsignifikant oberhalb des Konzentrationsverlaufs in der MARS-Flux-Versuchsreihe. In der MPAD-Versuchsreihe steigen die Werte zu Beginn extrem an und erreichen in der 90. Minute 138,11 %. Anschließend bleibt die Konzentration auf diesem Niveau relativ konstant und fällt sogar zum Ende des Experiments auf 125,58 % ab (Abb. 3.26, Anhang Tabelle A3.49).

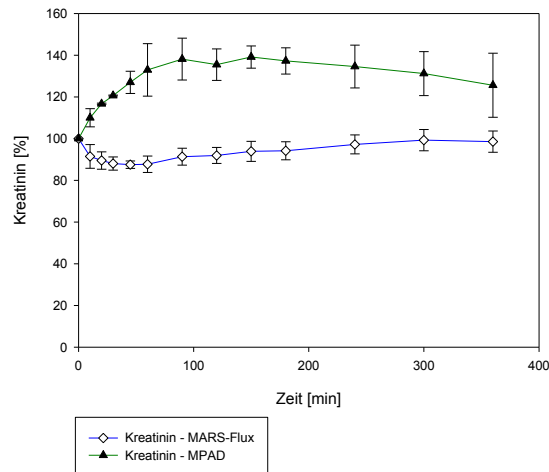


Abb. 3.26 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Kreatinin im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

Die kumulativen Clearances der MPAD-Versuche sind während des gesamten Zeitraums signifikant geringer als die Clearances der Standard-MARS-Versuche. Die Clearances nehmen in beiden Versuchsreihen mit der Zeit ab (Abb. 3.27, Anhang Tabelle A3.50).

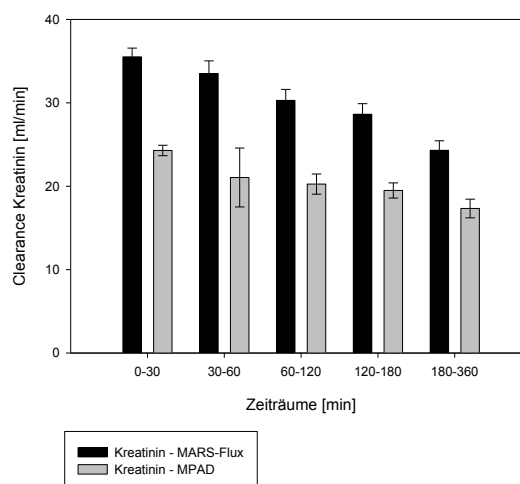


Abb. 3.27 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von Kreatinin über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.3.3 Harnstoff

Die Harnstoffkonzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe ist tendenziell niedriger als die Konzentration in der MPAD-Versuchsreihe. Ein signifikanter Unterschied kann aber nur innerhalb der ersten 30 Minuten festgestellt werden. Beide Kurven steigen in den ersten 90 Minuten stärker an, anschließend flacht der Kurvenverlauf ab. In den letzten drei Stunden bleiben die Werte relativ konstant und schwanken um ca. 227 % in der MARS-Flux-Versuchsreihe und um ca. 268 % in den MPAD-Versuchsreihe (Abb.3.28, Anhang Tabelle A3.51).

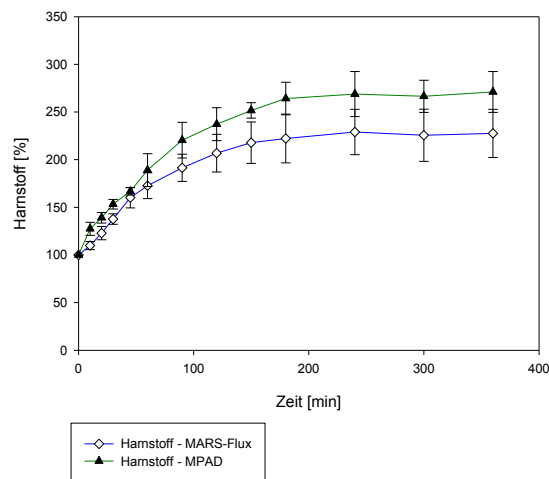


Abb. 3.28 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Harnstoff im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem MARS-Standardversuchsaufbau.

In der Analyse der kumulative Clearances der beiden Versuchsreihen gibt es ebenfalls abgesehen vom ersten Zeitintervall keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchen. Die Clearances der Standard-MARS-Versuche sind jedoch tendenziell höher (p-Werte der letzten vier Stunden $p < 0,1$). In beiden Reihen nehmen die Clearances mit der Zeit ab (Abb.3.29, Anhang Tabelle A3.52).

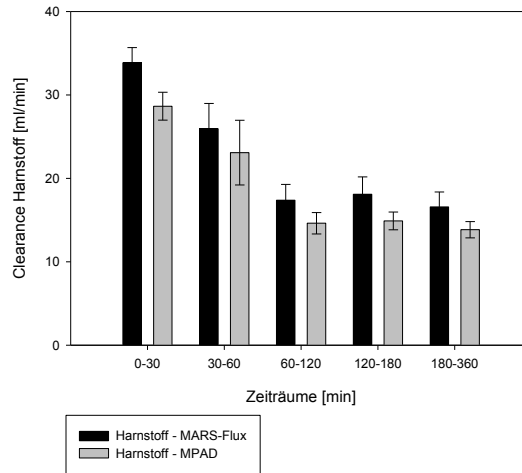


Abb. 3.29 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von Harnstoff über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.3.4 Direktes Bilirubin

Die Konzentration von direktem Bilirubin in der Standard-MARS-Versuchsreihe fällt in den ersten 90 Minuten steil ab, um dann nur noch gering weiter zu fallen und schließlich wieder anzusteigen. Der Verlauf der Konzentration in der MPAD-Versuchsreihe ist insgesamt flacher aber kontinuierlich und endet nach sechs Stunden bei 16,51 %, im Vergleich zu 20,63 % in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Die Unterschiede sind nur bis zur 180. Minute signifikant (Abb. 3.30, Anhang Tabelle A3.53).

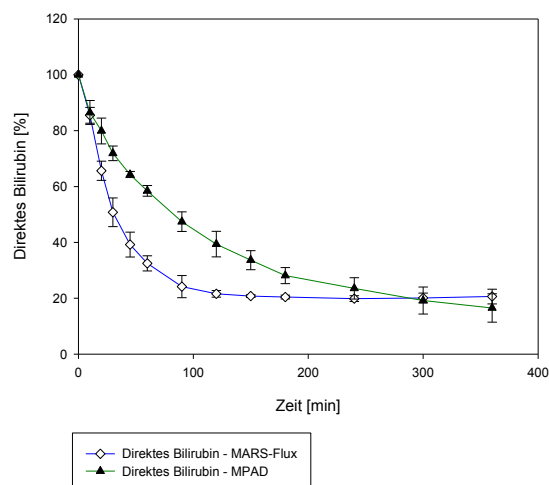


Abb. 3.30 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von direktem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

Dieser Verlauf spiegelt sich auch in den errechneten kumulativen Clearances wider. In den ersten zwei Stunden sind die Clearances der Standard-MARS-Versuchsreihe größer und in den letzten vier Stunden sind die Clearances der MPAD-Versuchsreihe größer. Signifikante Unterschiede bestehen aber nur in der ersten sowie in der dritten Stunde. Die Clearances beider Versuchsreihen nehmen mit der Zeit ab. Diese Abnahme ist bei den MARS-Flux-Versuchen tendenziell größer (Abb.3.31, Anhang Tabelle A3.54).

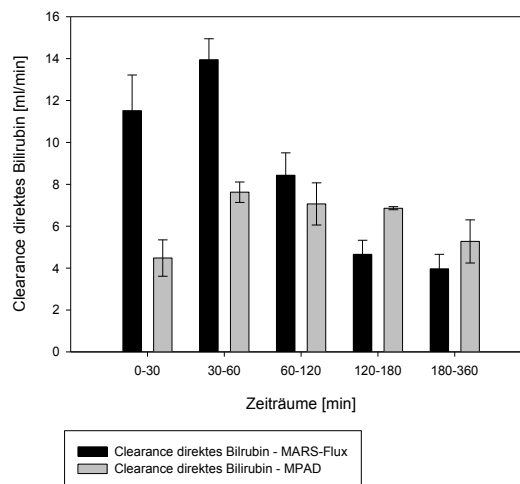


Abb. 3.31 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von direktem Bilirubin über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.3.5 Gallensäure

Der Konzentrationsverlauf von Gallensäure variiert zwischen der MPAD- und der Standard-MARS-Versuchsreihe. So nimmt die Konzentration der MARS-Flux-Versuche innerhalb der ersten 90 Minuten stark ab, um dann flacher zu fallen und sogar wieder leicht anzusteigen (siehe Abschnitt 3.1.5). Der Konzentrationsabfall in der MPAD-Versuchsreihe ist flacher, aber konstanter. Aufgrund dieses Verlaufs, sind die Werte in der Standard-MARS-Versuchsreihe initial signifikant kleiner. Die Kurven kreuzen sich zwischen der 180. und 240. Minute. Nach 360 Minuten werden in der MPAD-Versuchsreihe signifikant niedrigere Werte (37,21 %) erreicht (Abb.3.32, Anhang Tabelle A3.55).

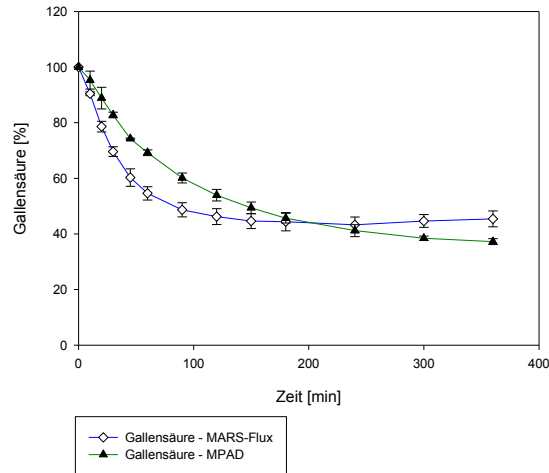


Abb. 3.32 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Gallensäurekonzentrationsverlaufs [%] im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Die Kurven sind abgesehen von der Überschneidungsstelle zwischen der 150. und der 240. Minute signifikant unterschiedlich. Nach sechs Stunden werden in der MPAD-Versuchsreihe niedrigere Werte erreicht.

Die unterschiedlichen Konzentrationsverläufe von Gallensäure lassen sich auch anhand der kumulativen Clearances der Versuchsreihen erkennen. So sind die Clearances der Standard-MARS-Versuchsreihe in der ersten Stunde signifikant höher, in der zweiten Stunde gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clearances, und in den letzten vier Stunden sind die Clearances der MPAD-Versuche signifikant höher. In beiden Versuchsreihen nehmen die Clearances mit der Zeit ab, die Abnahme bei den MARS-Flux-Versuchen ist aber stärker ausgeprägt (Abb. 3.33, Anhang Tabelle A3.56).

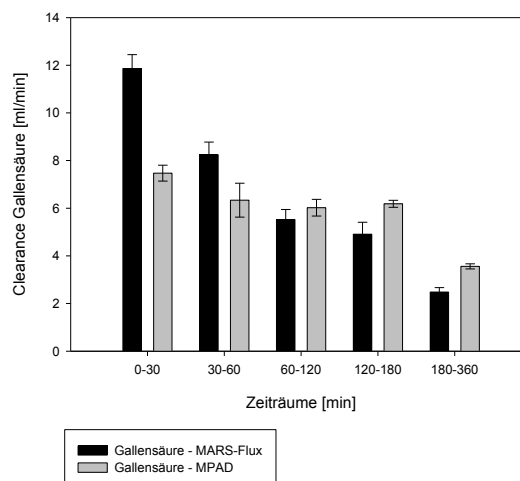


Abb. 3.33 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von Gallensäure über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung.

3.3.6 BSP

Die Konzentration von BSP in der MPAD-Versuchsreihe ist ab der 20. Minute signifikant größer als die Konzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Die Konzentration der MARS-Flux-Versuche steigt nach einem anfänglichen Absinken ab der dritten Stunde wieder an, und in der MPAD-Versuchsreihe fällt sie während des gesamten Zeitraums. Allerdings ist die Konzentration letzterer nach 360 Minuten mit 76,01 % höher als die Konzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe (64,43 %) (Abb. 3.34, Anhang Tabelle A3.57).

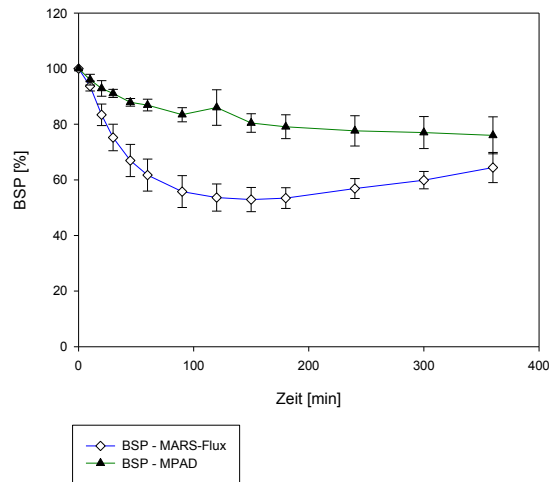


Abb. 3.34 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von BSP im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Die Konzentration der MPAD-Versuchsreihe fällt weniger ab.

Zusätzlich werden die kumulativen Clearances dieser Versuche bestimmt und verglichen. Dabei sind die Clearances in der MPAD-Versuchsreihe niedriger als die Clearances der MARS-Flux-Versuche. Die Abnahme der Clearances mit der Zeit ist allerdings in letzterer Versuchsreihe stärker ausgeprägt. Dadurch liegen die Clearances in den letzten vier Stunden näher beieinander und es besteht kein signifikanter Unterschied für dieses Zeitintervall (Abb.3.35, Anhang Tabelle A3.58).

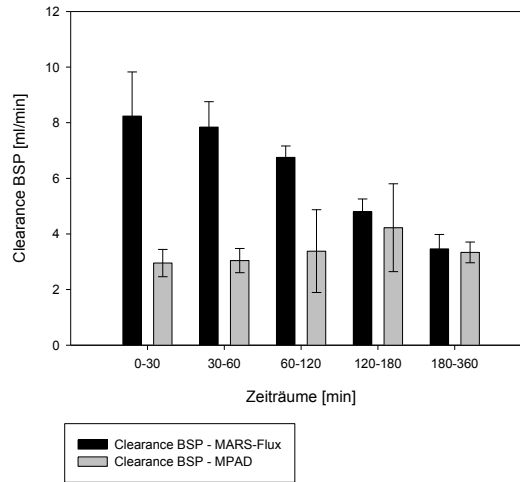


Abb. 3.35 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von BSP über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit der Standard-MARS-Versuchsreihe. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung. Es gibt nur innerhalb der ersten drei Stunden signifikante Unterschiede.

3.3.7 Indirektes Bilirubin

Die Konzentration von indirektem Bilirubin in der Standard-MARS-Versuchsreihe sinkt nur kurzfristig in der ersten Stunde auf 94,64 % ab, um anschließend auf Werte bis zu 105,18 % zu steigen. In der MPAD-Versuchsreihe fällt die Konzentration stetig während des gesamten Zeitraums und erreicht nach sechs Stunden ihr Minimum bei 75,51 %. Die Unterschiede zwischen den beiden Versuchen sind ab der 90. Minute signifikant (Abb.3.36, Anhang Tabelle A3.59).

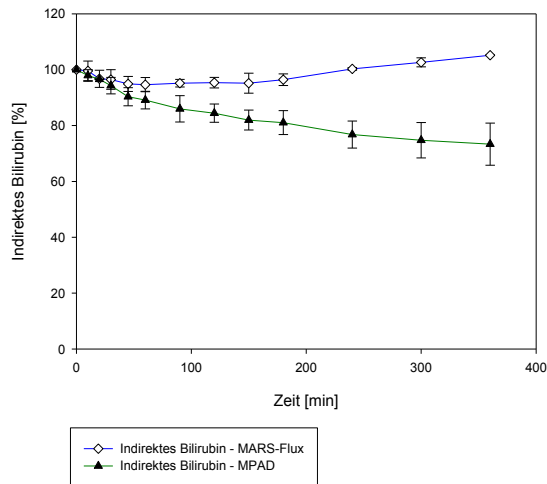


Abb. 3.36 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von indirektem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Ab der 90. Minute werden in der MPAD-Versuchsreihe signifikant niedrigere Konzentrationen erreicht.

Dieser Unterschied bezüglich des Konzentrationsverlaufs wird auch in Betrachtung der kumulativen Clearances ersichtlich. Die Clearances der MPAD-Versuchsreihe sind während des gesamten Zeitraums höher als diejenigen in der Standard-MARS-Versuchsreihe. In zuletzt genannter Versuchsreihe kann nur in der ersten halben Stunde eine Clearance gemessen werden. Ein signifikanter Unterschied besteht in den letzten drei Stunden (Abb. 3.37, Anhang Tabelle 3.60).

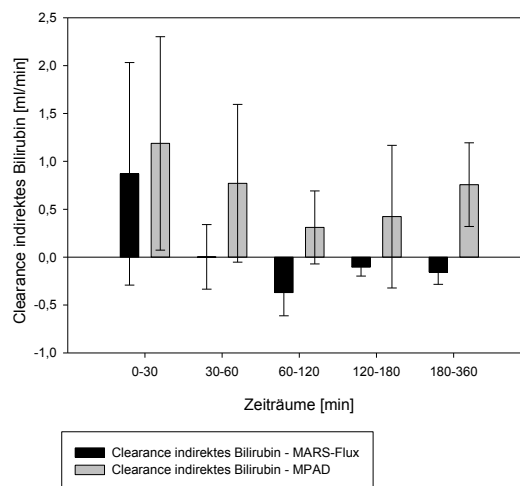


Abb. 3.37 Vergleich der kumulativen Clearance [ml/min] von indirektem Bilirubin über Pi in Zeitintervallen im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung. Die Clearances sind in den letzten drei Stunden signifikant unterschiedlich.

3.3.8 Albumin

Während die Konzentration von HSA in der Standard-MARS-Versuchsreihe stetig bis 141,31 % steigt, erkennt man in der MPAD- Versuchsreihe einen weitaus geringeren Anstieg bis auf 109,82 %. Ab der 90. Minute sind die Konzentrationsverläufe signifikant unterschiedlich (Abb.3.38, Anhang Tabelle A3.61).

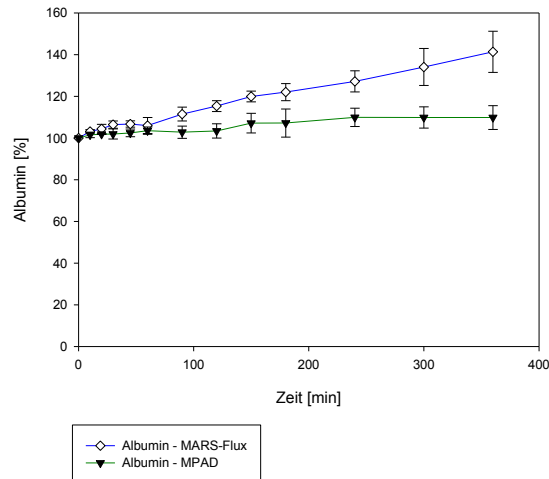


Abb. 3.38 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Albumin im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Die Konzentration in der MPAD-Versuchsreihe steigt weniger an.

3.3.9 Antithrombin III

Die Konzentration von Antithrombin III sinkt in der MPAD-Versuchsreihe signifikant stärker als in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Nach 360 Minuten werden 69,25 % im Vergleich zu 97,17 % erreicht. Der Gerinnungsinhibitor fällt damit um ca. 30 % (Abb. 3.39, Anhang Tabelle A3.62).

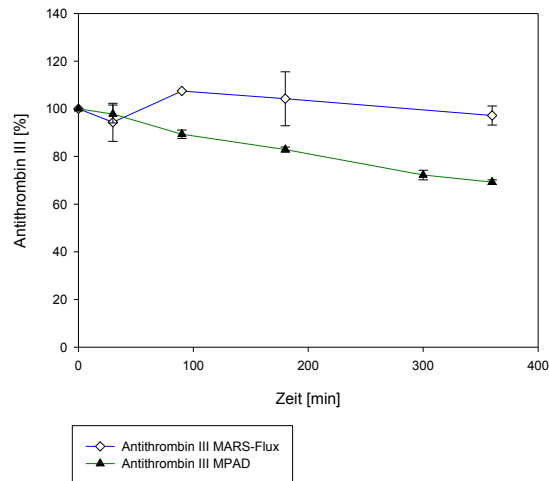


Abb. 3.39 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs [%] von Antithrombin III im Patienteneingang (Pi) im Laufe der Zeit (6h) im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau. Die Konzentration in der MPAD-Versuchsreihe fällt stärker ab.

3.4 Gradient über die Membran: MPAD- im Vergleich zur Standard-MARS-Versuchsreihe

Im ersten Abschnitt werden die Konzentrationsgradienten der wasserlöslichen Substanzen über die Membran im Patientenkreislauf dargestellt. Im Folgenden werden die Konzentrationsgradienten der albumingebundenen Substanzen erläutert. Die Konzentrationen dieser Substanzen werden auf Albumin bezogen.

3.4.1 Konzentrationsgradient - Ammoniak

Der Konzentrationsgradient von Ammoniak in der MPAD-Versuchsreihe ist tendenziell größer als der Konzentrationsgradient über die MARS-Flux-Membran. Signifikante Unterschiede bestehen zwischen der 20. und 120. Minute (Abb.3.40, Anhang Tabelle A3.63).

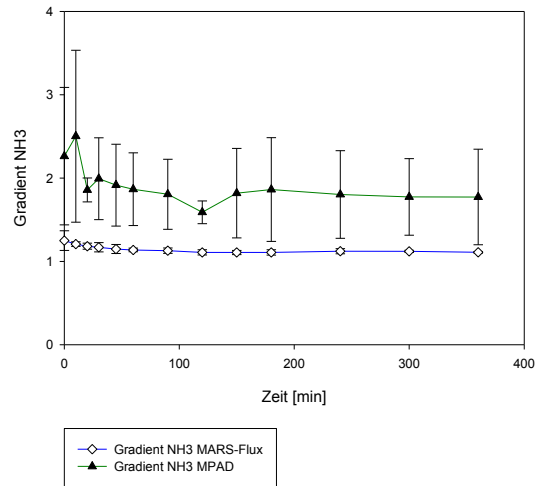


Abb. 3.40 Gradient der Konzentration von Ammoniak über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.2 Konzentrationsgradient - Kreatinin

Der Konzentrationsgradient von Kreatinin über die Synclear-Membran in der MPAD-Versuchsreihe ist über den gesamten Zeitraum signifikant größer als der Gradient über die MARS-Flux-Membran in der Standard-MARS-Versuchsreihe (Abb.3.41, Anhang Tabelle A3.64).

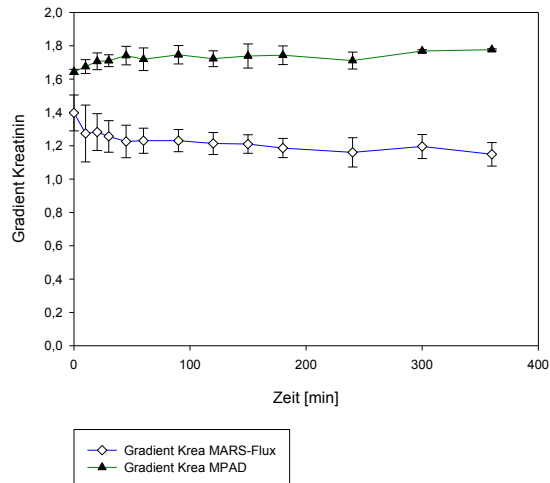


Abb. 3.41 Gradient der Konzentration von Kreatinin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.3 Konzentrationsgradient - Harnstoff

Der Konzentrationsgradient von Harnstoff über die Membran in der MPAD-Versuchsreihe ist ebenfalls signifikant größer als der Gradient über die MARS-Flux-Membran (Abb.3.42, Anhang Tabelle A3.65).

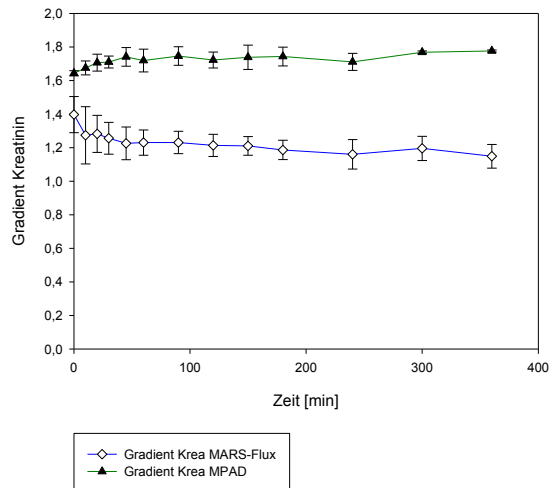


Abb. 3.42 Gradient der Konzentration von Harnstoff über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.4 Konzentrationsgradient - Direktes Bilirubin

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von direktem Bilirubin über die Synclear-Membran im MPAD-Verfahren ist signifikant kleiner als der Gradient über die MARS-Flux-Membran. Die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf des MPAD-Verfahrens ist geringer. Dies spiegelt sich auch im Gradienten wider, der aus den auf Albumin bezogenen Konzentrationen errechnet wird (Abb. 3.43, Anhang Tabelle A3.66).

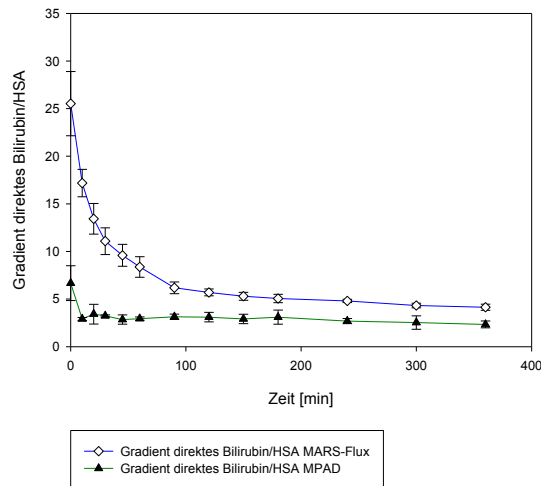


Abb. 3.43 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von direktem Bilirubin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.5 Konzentrationsgradient - Gallensäure

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von Gallensäure über die Synclear-Membran ist innerhalb der ersten 30 Minuten signifikant größer als der Gradient in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Zwischen der 45. und der 240. Minute sind die Unterschiede nicht signifikant, und in den letzten zwei Stunden ist der Gradient in der MPAD-Versuchsreihe signifikant größer (Abb. 3.44, Anhang Tabelle A3.67).

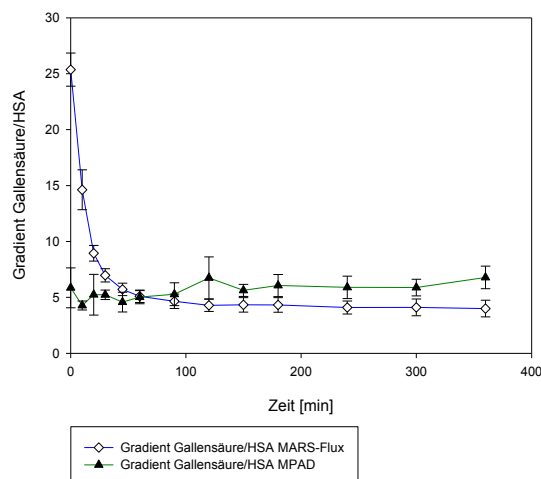


Abb. 3.44 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von Gallensäure über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.6 Konzentrationsgradient - BSP

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von BSP über die MARS-Flux-Membran ist signifikant größer als der Gradient über die Synclear-Membran im MPAD-Verfahren (Abb. 3.45, Anhang Tabelle A3.68).

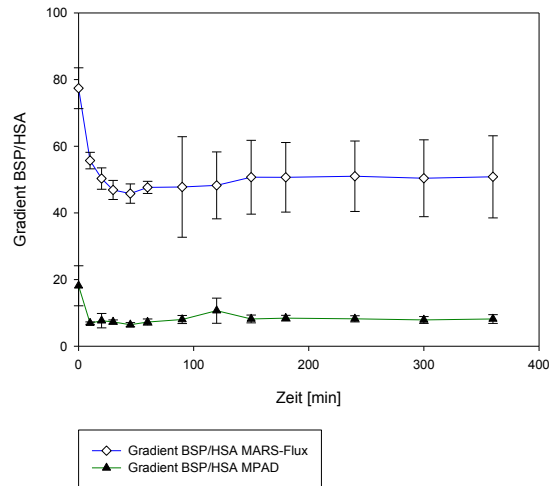


Abb. 3.45 Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von BSP über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.4.7 Konzentrationsgradient - Indirektes Bilirubin

Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von indirektem Bilirubin über die Synclear-Membran in der MPAD-Versuchsreihe ist kleiner als der Konzentrationsgradient über die MARS-Flux-Membran. Die Unterschiede sind beinahe zu jedem Zeitpunkt signifikant (Abb.3.46, Anhang Tabelle A3.69).

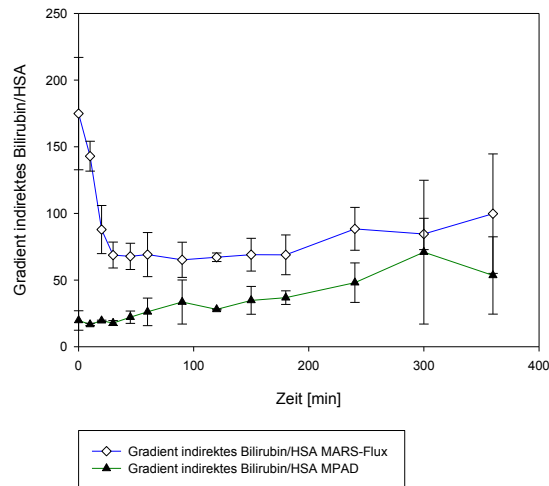


Abb. 3.46 Gradient der auf Albumin bezogener Konzentration von indirektem Bilirubin über die Membran im Patientenkreislauf. Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung im MPAD-Modell mit dem Standard-MARS-Versuchsaufbau.

3.5 Konzentrationen im Mittelkreislauf des MPAD-Versuchsaufbaus

Die Toxine, die aus dem Plasmapool entfernt werden treten in den Mittelkreislauf über. Damit der Gradient aufrechterhalten wird, sollen die Konzentrationen im Mittelkreislauf möglichst niedrig gehalten werden. In diesem Abschnitt werden die unterschiedliche Kompartimente im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe und der MPAD-Versuchsreihe beschrieben. Ein direkter Vergleich wird aufgrund der unterschiedlichen Flussgeschwindigkeit und des Unterschieds, bezüglich des zirkulierenden Volumens, in den Mittelkreisläufen nicht gezogen.

3.5.1 Konzentration von Ammoniak im Mittelkreislauf

Es liegen signifikante Unterschiede zwischen den Konzentrationen von Ammoniak an den Abnahmestellen vor und nach dem Dialysator im Mittelkreislauf (M1 und M2) des Standard-MARS-Versuchs vor. Zwischen den Messungen an den Abnahmestellen vor und nach den Adsorbentien gibt es keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3.47, Anhang Tabelle A3.70, A3.71, A3.72). Die Konzentration von Ammoniak im Mittelkreislauf des MPAD-Verfahrens ist vor und nach der Filtration nicht signifikant unterschiedlich. Auch vor und nach den Hepalbin-Adsorbentien gibt es mit Ausnahme der 10. und 20. Minute keine signifikanten Unterschiede. Nach der Substitution sind die Konzentrationen zu den meisten Zeitpunkten signifikant niedriger als die vorhergehenden Werte (Abb. 3.48, Tabellen A3.73, A3.74, A3.75).

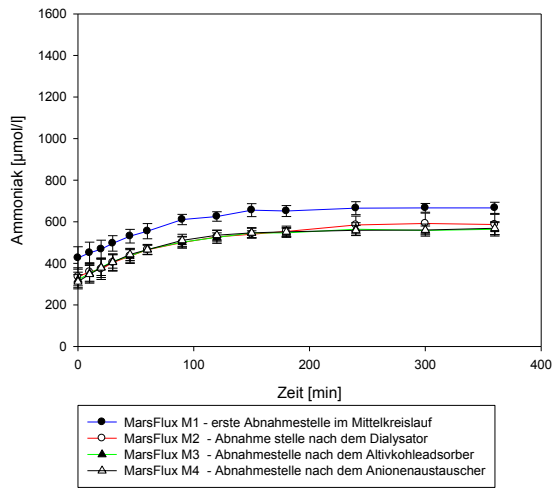


Abb. 3.47 Konzentration von Ammoniak [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

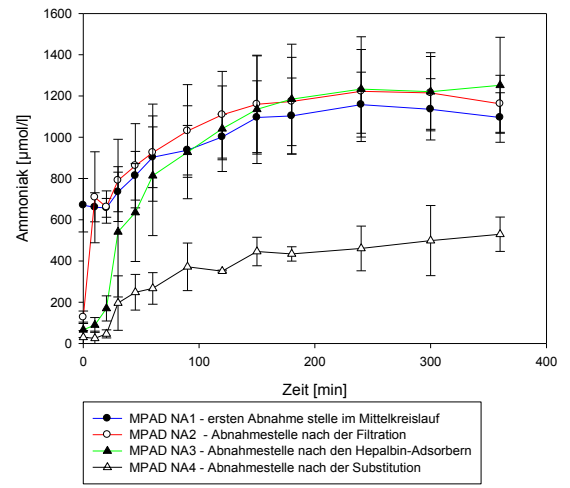


Abb. 3.48 Konzentration von Ammoniak [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.2 Konzentration von Harnstoff im Mittelkreislauf

Der Konzentrationsunterschied von Harnstoff vor und nach dem Dialysator im Mittelkreislauf der MARS-Flux-Versuchsreihe ist über den gesamten Zeitraum hochsignifikant unterschiedlich. Vor und nach dem Aktivkohleabsorber DiaMARS AC 250 gibt es signifikante Unterschiede nur zum Zeitpunkt 0. und 150. Minute, vor und nach dem Anionenaustauscher gibt es keine signifikanten Konzentrationsunterschiede. (s. Abb.3.49, Anhang Tabelle A3.76, A3.77, A3.78) In der MPAD-Versuchsreihe gibt es vor und nach der Filtration innerhalb der ersten Stunde signifikant niedrigere Harnstoffkonzentrationen im Mittelkreislauf. Vor und nach den Hepalbin-Absorbern gibt es innerhalb der ersten 120 Minuten signifikante Unterschiede und nach der Substitution gibt es ab der 45. Minute bis zum Ende des Versuchs signifikante Unterschiede der Konzentrationen an der vorhergehenden Abnahmestelle (Abb. 3.50, Anhang Tabelle A3.79, A3.80, A3.81).

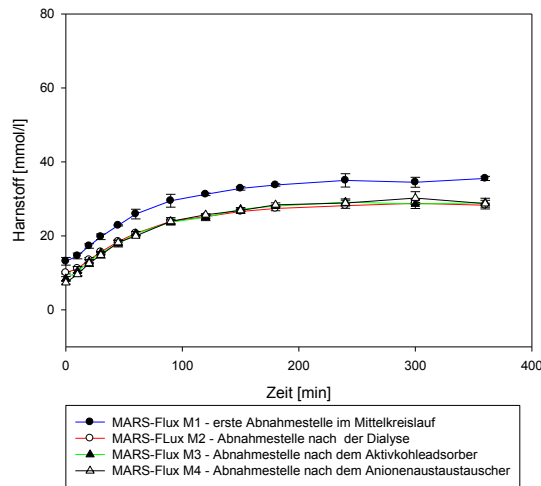


Abb. 3.49 Konzentration von Harnstoff [mmol/l] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

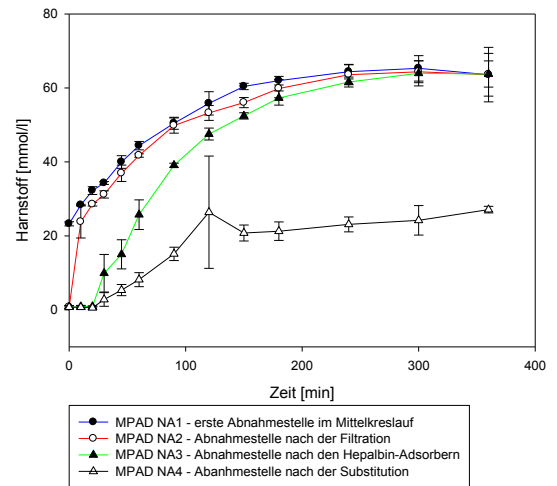


Abb. 3.50 Konzentration von Harnstoff [mmol/l] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.3 Konzentration von Kreatinin im Mittelkreislauf

Die Konzentrationen von Kreatinin im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe vor und hinter dem Dialysator sind über den gesamten Zeitraum der Experimente signifikant unterschiedlich. Die Konzentrationen hinter dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250 sind ebenso signifikant niedriger als die Konzentrationen vor dem Adsorber. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kreatininkonzentrationen vor und hinter dem Anionenaustauscher. (Abb. 3.51, Anhang Tabelle A3.82, A3.83, A3.84) Die Konzentrationen von Kreatinin vor und hinter der Filtration im Mittelkreislauf des MPAD-Versuchs sind innerhalb der ersten Stunde signifikant unterschiedlich. Die Konzentrationen hinter den Hepalbin-Adsorbentien sind hochsignifikant niedriger im Vergleich zu den vorhergehenden Konzentrationen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen vor und hinter der Substitution (Abb.3.52, Anhang Tabelle A3.85, A3.86, A3.87).

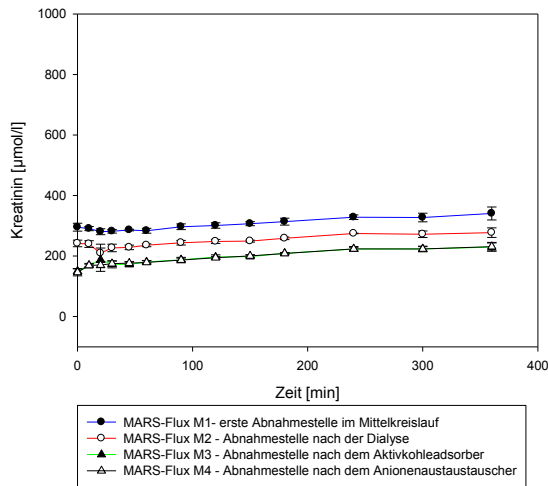


Abb. 3.51 Konzentration von Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

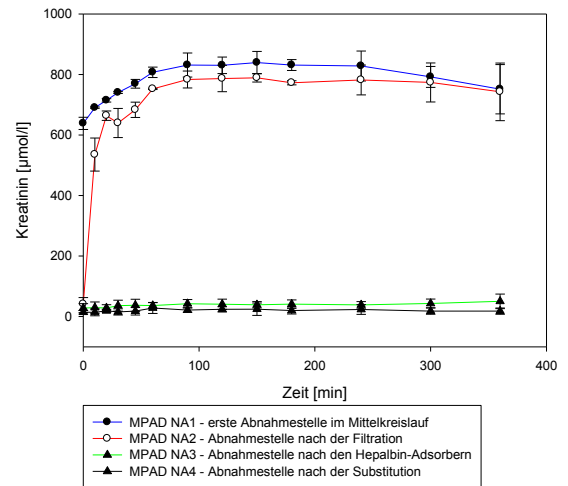


Abb. 3.52 Konzentration von Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.4 Konzentration von Albumin im Mittelkreislauf

Die Albuminkonzentration im Standard-MARS-Versuchsaufbau liegt zu Beginn des Versuchs bei ca. 126 g/l und nimmt während der sechsstündigen Versuchszeit bis auf ca. 106 g/l ab. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmestellen (Abb. 3.53, Anhang Tabelle A3.88, A3.89, A3.90). Im MPAD-Mittelkreislauf ist die Albuminkonzentration an den verschiedenen Abnahmestellen unterschiedlich. Im Albumindialysatkompartiment ist die Konzentration zu Beginn des Versuchs ca. 51,57 g/l und sinkt im Versuchsverlauf bis auf 31,07 g/l ab. An der Abnahmestelle nach der Filtration liegt die Konzentration initial bei 113,47 g/l. Die Konzentration sinkt ebenfalls bis zum Ende des Versuchs bis auf 80,07 g/l ab. Die albuminreiche Lösung wird durch die Hepalbin-Adsorber geleitet. Durch diesen Schritt wird die Konzentration von Albumin im Mittelkreislauf nicht geändert. Durch die anschließende Substitution erniedrigt sich die Konzentration der Albuminlösung und entspricht nun wieder ungefähr der Konzentration an der ersten Abnahmestelle (Abb.3.54, Anhang Tabelle A3.91, A3.92, A3.93).

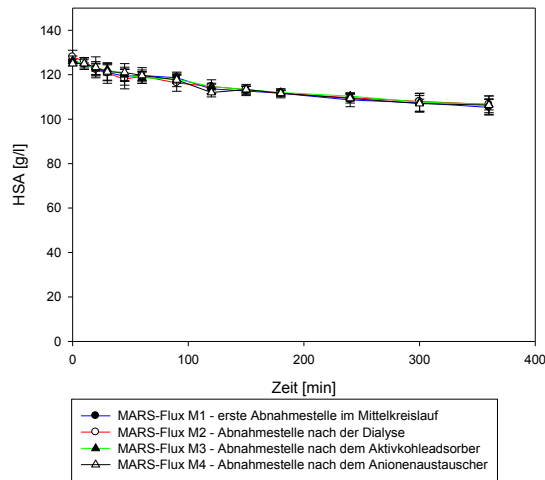


Abb. 3.53 Konzentration von Albumin im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

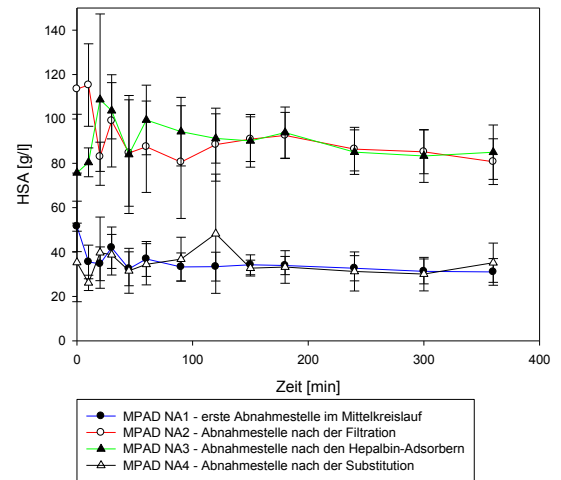


Abb. 3.54 Konzentration von Albumin [g/l] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.5 Konzentration von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen an den Abnahmestellen vor und nach dem Dialysator im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe sowie vor und nach dem Aktivkohleabsorber DiaMARS AC 250. Es bestehen signifikante Unterschiede innerhalb der ersten 45 Minuten vor und hinter dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250. Die Konzentration bleibt während der gesamten Versuchszeit relativ konstant (Abb. 3.55, Anhang Tabelle A3.94, A3.95, A3.96) Die Konzentration von direktem Bilirubin an der ersten Abnahmestelle im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe, sowie an der Abnahmestelle nach Filtration nimmt mit der Versuchszeit ab. Im Vergleich zur ersten Abnahmestelle steigt die Konzentration von direktem Bilirubin nach der Filtration an. Die Unterschiede sind bis auf die letzten zwei Stunden signifikant. Nach den Hepalbin-Adsorbentien ist die Konzentration von direktem Bilirubin signifikant niedriger. Die Unterschiede zur Abnahmestelle nach der Substitution sind nicht signifikant (s. Abb. 3.56, Anhang Tabelle A3.97, A3.98, A3.99).

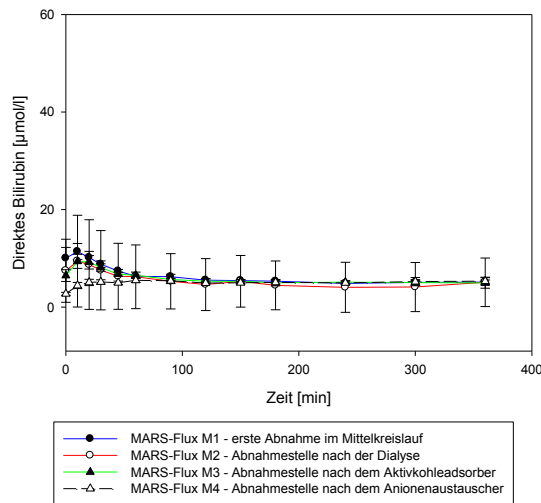


Abb. 3.55 Konzentration von direktem Bilirubin [µmol/l] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

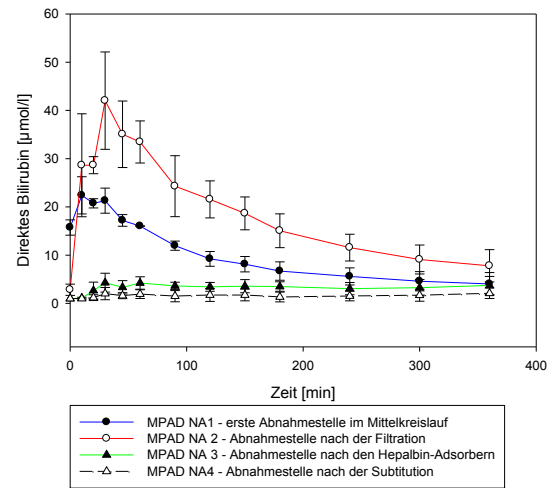


Abb. 3.56 Konzentration von direktem Bilirubin [µmol/l] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.6 Konzentration von Gallensäure im Mittelkreislauf

Die Gallensäurekonzentrationen an den verschiedenen Abnahmestellen im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Abb.3.57, Anhang Tabelle A3.100, A3.101, A3.102) Im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe steigt die Konzentration von Gallensäure nach der Filtration zunächst an. Die Unterschiede sind ab der 120. Minute signifikant. Die Gallensäurekonzentration an den ersten beiden Abnahmestellen nimmt mit der Zeit ab. Nach den Hepalbin-Adsorbentien sinkt die Konzentration unter die Nachweisgrenze von 5 µmol/l. Der Unterschied zur vorhergehenden Abnahmestelle ist während des gesamten Zeitraums signifikant. Eine Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit der Unterschiede zwischen den Abnahmestellen vor und nach der Substitution ist nicht möglich, da die Werte ebenfalls unter der Nachweisgrenze liegen und daher nicht unterscheidbar sind. Es wurde daher der Wert der Nachweisgrenze zur Berechnung zu grunde gelegt (Abb. 3.58, Anhang Tabelle A3.103, A 3.104, A3.105).

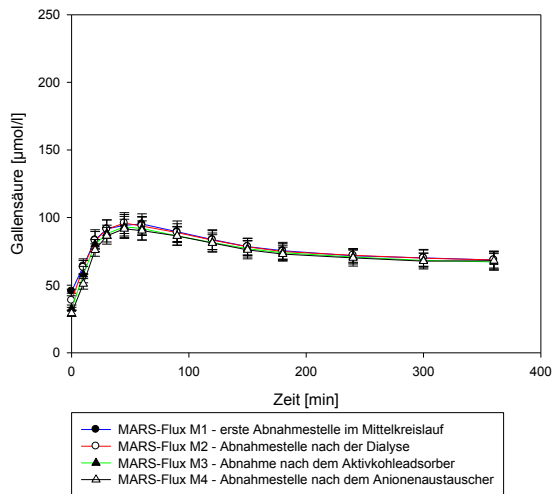


Abb. 3.57 Konzentration von Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

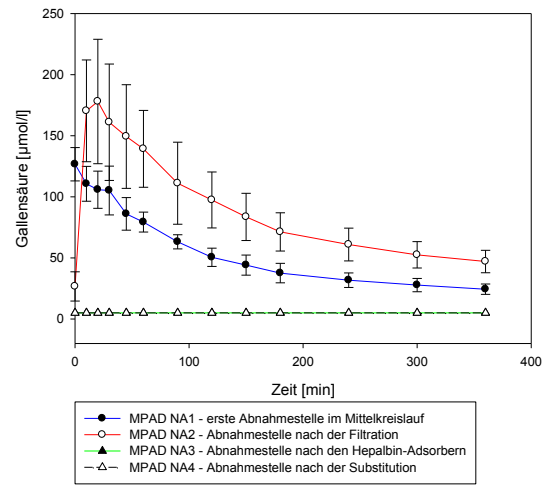


Abb. 3.58 Konzentration von Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.7 Konzentration von BSP im Mittelkreislauf

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen von BSP im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe an den Abnahmestellen vor und hinter dem Dialysator und vor und hinter dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250. Es gibt signifikante Unterschiede innerhalb der ersten Stunde, der dritten und fünften Stunde zwischen den Abnahmestellen vor und hinter dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250 (Abb. 3.59, Anhang Tabellen A3.106, A3.107, A3.108). Die Unterschiede der Konzentration von BSP vor und hinter der Filtration im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe sind signifikant. Die Konzentrationen nach dem Hepalbin-Adsorber sind ab der 20. Minute signifikant unterschiedlich im Vergleich zur vorhergehenden Abnahmestelle. Die Unterschiede vor und nach der Substitution sind ab der vierten Stunde signifikant (Abb.3.60, Anhang Tabellen A3.109, A3.110, A3.111).

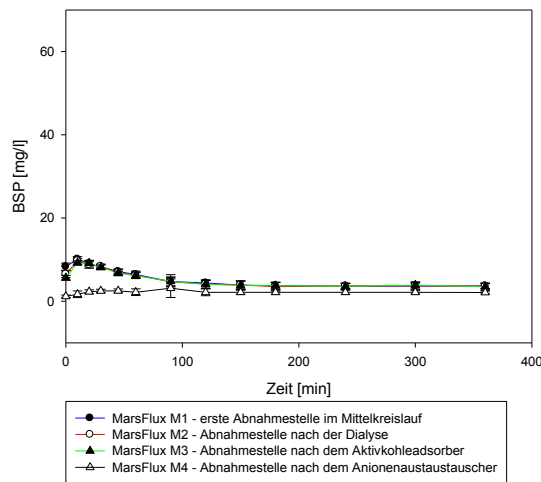


Abb. 3.59 Konzentration von BSP [mg/l] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

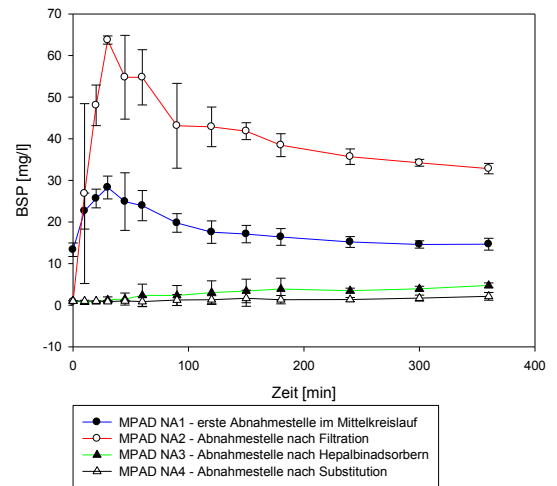


Abb. 3.60 Konzentration von BSP [mg/l] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

3.5.8 Konzentration von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf

Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen von indirektem Bilirubin an den Abnahmestellen im Mittelkreislauf vor und hinter dem Dialysator. Vor und hinter dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250 gibt es nur zum Zeitpunkt 0 einen signifikanten Unterschied, vor und hinter dem Anionenaustauscher gibt es innerhalb der ersten 10 Minuten einen signifikanten Unterschied (Abb. 3.61, Anhang Tabellen A3.112, A3.113, A3.114). Die Konzentrationen von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe an den Abnahmestellen vor und hinter der Filtration sind signifikant unterschiedlich. Die Konzentrationen an den Abnahmestellen vor und hinter den Hepalbin-Adsorbentien sind, mit Ausnahme der Zeitpunkte 0. und 20. Minute, signifikant unterschiedlich. Der Unterschied zwischen den Abnahmestellen vor und hinter der Substitution ist innerhalb der letzten drei Stunden signifikant (Abb. 3.62, Anhang Tabellen A3.115, A3.116, A3.117).

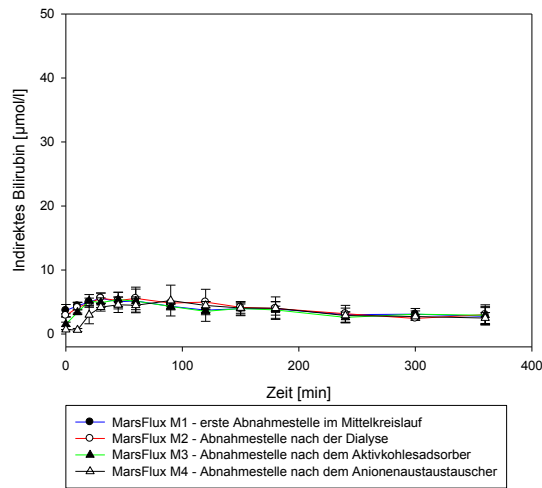


Abb. 3.61 Konzentration von indirektem Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe.

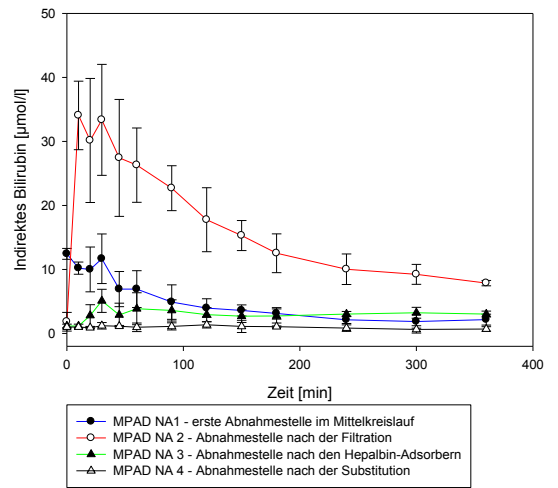


Abb. 3.62 Konzentration von indirektem Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$] im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe.

4 Diskussion

4.1 Auswirkungen der Porengröße auf wasserlösliche Substanzen

In diesem Abschnitt wird die Auswirkung der Porengröße der Membranen TS-1.8UL und Large-Pore im Vergleich zur MARS-Flux-Membran für wasserlösliche Substanzen diskutiert.

Für Kreatinin gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Versuchsreihen. Kreatinin wird im inneren Kreislauf über den Dialysator und den Aktivkohleadsorber entfernt.

Der Konzentrationsgradient der Large-Pore-Versuchsreihe ist innerhalb der ersten drei Stunden signifikant höher als der Konzentrationsgradient der MARS-Flux-Versuchsreihe. Die Erhöhung des Gradienten hat aber keine Verbesserung der Clearance zur Folge.

Die Clearances von Ammoniak und Harnstoff, die im inneren Kreislauf des MARS über den Dialysator entfernt werden, sind in der Large-Pore-Versuchsreihe tendenziell höher. Signifikante Unterschiede werden allerdings nur für das letzte Intervall bei Ammoniak festgestellt. Der Anstieg der Konzentration von Ammoniak und Harnstoff scheint in der Large-Pore-Versuchsreihe geringer zu sein. Außerdem scheinen die Clearances von Ammoniak in der Large-Pore-Versuchsreihe etwas weniger stark abzunehmen. Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vorteil der Entgiftung wasserlöslicher Substanzen durch die Erweiterung der Poren nachweisen. Die Unterschiede sind sehr gering und zum größten Teil nicht signifikant. Im Vergleich zu anderen Faktoren, wie zum Beispiel der Flussgeschwindigkeit, spielt die Porengröße eine weitaus kleinere Rolle. Die Diffusion der kleinen Substanzen ist schon bei geringerer Porengröße beinahe ungehindert, sodass durch die Erweiterung der Poren keine oder nur eine geringe Steigerung der Diffusion möglich ist.

Es besteht ein Abfall der Clearance der wasserlöslichen Substanzen während der Testzeit in allen drei Versuchsreihen. Die Abnahme der Clearance kann zu einem Teil durch Wechselwirkungen zwischen Blutprodukten auf Patientenseite und Membran erklärt werden. Diese Wechselwirkungen setzen sich aus der Ausbildung einer Grenzschicht durch Konzentrierung von Proteinen vor der Oberfläche der Membran und der Bildung einer Sekundärmembran durch Adsorption von Proteinen an die Membran zusammen und werden als Fouling bezeichnet. Die Konzentrationspolarisation der Proteine an der Übergangszone vom Blut zur Membran wird besonders durch die Flussrate im Patientenkreislauf, den Hämatokrit, die Plasmaproteinkonzentration und die Ultrafiltration beeinflusst. Diese Schicht behindert vor allem die Diffusion. Die Adsorption vor allem der niedermolekularen Proteine ist in erster Linie vom Material der Membran abhängig [34]. Die Adsorption von Proteinen an Polysulfon-Membranen wird in erster Linie durch elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen getragen [103]. Durch die Ausbildung dieser Sekundärmembran verstopfen die Poren, der Siebkoeffizient wird reduziert, das Gesamtvolumen der Membranfasern vermindert [48]. Dieser Vorgang betrifft sowohl die Diffusion als auch die Konvektion [34].

Diese Erkenntnisse wurden für die Nierendialyse beschrieben, bei der die Membranen nur einseitig mit Blut bzw. Blutprodukten in Berührung kommen. Im MARS zirkuliert im Mittelkreislauf eine Albuminlösung, sodass sich auf beiden Seiten der Membran eine Proteinschicht ausbilden kann, die die Permeabilität für wasserlösliche Substanzen stärker einschränken kann [22; 49]. Die zeitliche Dauer dieser Adsorptionsprozesse ist wahrscheinlich von Membran zu Membran verschieden. Die Literaturangaben für die Stabilisierung des Siebkoeffizienten durch Ausbildung einer Sekundärmembran bei Dialysemembranen schwanken zwischen 20 Minuten und einer Stunde [19; 48; 49].

Eine Abnahme der Clearance der niedermolekularen wasserlöslichen Substanzen kann auch auf die Abnahme des Diffusionsgradienten über die Membran zurückgeführt werden. Bei der Nierendialyse wird das zu reinigende Blut an Dialysat, das kein Toxin enthält, vorbeigeleitet; der Gradient wird optimal aufrechterhalten. In der Albumindialyse des MARS hingegen wird das Albumin in zweiter Instanz dialysiert. Es kann immer nur ein Anteil des Toxins entfernt werden, sodass eine gewisse Konzentration der wasserlöslichen Toxine im Mittelkreislauf zirkuliert. Durch dieses Phänomen nimmt der Gradient über die Membran im Patientenkompartiment innerhalb der ersten 30 bis 60 Minuten ab. Im Anschluss wird der Gradient allerdings bei allen drei Membranen während der restlichen Zeit der Versuche konstant aufrechterhalten.

Wahrscheinlich ist eine Kombination aus beiden genannten Prozessen für die Abnahme der Clearance verantwortlich. Die Clearance nimmt zwar im Laufe der gesamten Zeit ab, die stärkste Abnahme ist aber innerhalb der ersten Stunde festzustellen. Da sowohl das Fouling als auch die Abnahme des Gradienten hauptsächlich in dieses Zeitintervall fallen, kann keine quantitative Aussage über das Ausmaß des jeweiligen Prozesses für die Abnahme der Clearance getroffen werden. Wegen der Erweiterung der Poren könnte angenommen werden, dass die Clearance länger aufrechterhalten werden könnte, weil die Diffusion weniger durch die Ausbildung der Sekundärmembran beeinträchtigt werden müsste. Diese Hypothese konnte in unseren Experimenten nicht bestätigt werden.

4.2 Auswirkungen der Porengröße auf die Entfernung albumingebundener Substanzen

Die Auswirkungen der Erweiterung der Poren auf die Entfernung albumingebundener Substanzen zeigen unvorhergesehene Ergebnisse.

In unseren Experimenten hat sich gezeigt, dass mit zunehmender Porengröße der Membranen stark albuminaffine Substanzen im höheren Maße entfernt werden, während die Entfernung vergleichsweise schwächer an Albumin gebundener Substanzen je nach Substanz drastisch abnimmt.

In Anbetracht der verbesserten Clearance im Prometheus-System durch die Verwendung der AlbuFlow-Membran mit weiteren Poren und unter der Annahme, dass der Hauptteil der Entfernung der albumingebundenen Substanzen über freie Diffusion getragen wird (s. Abschnitt 1.5.3), wurde erwartet, dass die Clearance aller albumingebundenen Substanzen mit der Porenerweiterung steigt. Die Diffusion des freien Anteils der Substanzen ist in erster Linie abhängig von der Austauschoberfläche, der Membranstärke und dem Konzentrationsgradienten über die Membran (s. Abschnitt 1.5.1).

Eine mögliche Änderung der Entfernung durch die differenten Austauschflächen sei an folgender Abbildung (s. Abb. 4.1) gezeigt.

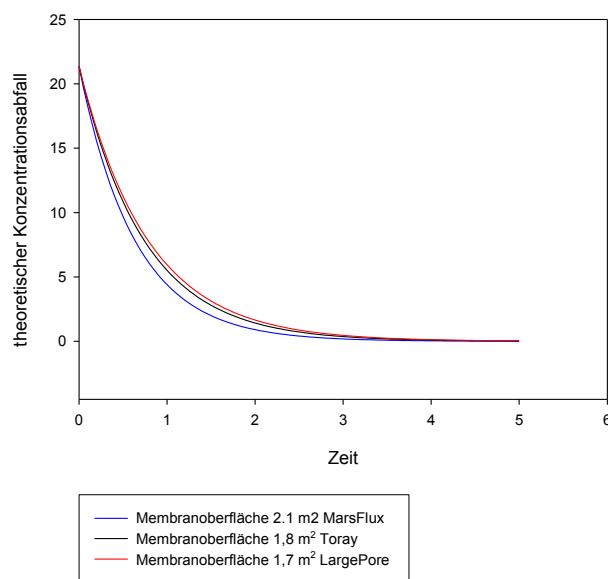


Abb. 4.1 Theoretisch errechnete Änderung des Konzentrationsabfalles durch Veränderung der Membranaustauschfläche

Die unterschiedlichen Membranaustauschflächen erklären nicht die großen Unterschiede im Entfernungsverhalten. Der Konzentrationsgradient der schwächer albumingebundenen Substanzen ist in allen drei Versuchsreihen nicht signifikant unterschiedlich, für BSP in der Large-Pore-Versuchsreihe sogar größer. Offenere Poren und ein ähnlicher bzw. höherer Gradient über die Membran lässt, unter der Annahme der Theorie, dass der Hauptteil der Entgiftung über die Diffusion freier Toxine stattfindet, auch für die Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität entsprechende bzw. höhere Clearances erwarten. Der Anteil der freien Toxinfraktion in allen drei Versuchsreihen im Patienten müsste nämlich ähnlich sein.

Experimentell verschlechtert sich die Entfernung der Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität durch die Vergrößerung der Poren, wobei gleichzeitig die Entfernung stark albumingebundener Substanzen verbessert wird. Ein ähnliches Phänomen wird für die Adsorption von Bilirubin, als Beispiel für stark albumingebundene Substanz, und von Phenol, als Beispiel einer Substanz

geringerer Albuminaffinität, beschrieben. Eine Porenvergrößerung bei Anionenaustauschern verbesserte die Adsorption von Bilirubin, reduzierte aber die Adsorption von Phenol, im Vergleich zu einer stärkeren Adsorption von Phenol an Anionenaustauschern mit kleineren Poren, die wiederum eine niedrigere Adsorption von Bilirubin zeigten [64].

Ein möglicher Erklärungsansatz für das von uns beobachtete Phänomen ist die Adsorption an die mit Albumin imprägnierte Membran mit folgender Oberflächendiffusion.

Schon bei der Einführung des MARS-Systems wurde dies als eine Möglichkeit des Stoffaustausches über die Membran diskutiert [92; 93]. Oberflächendiffusion ist neben den oben beschriebenen Faktoren von der inneren Oberfläche und dem Material der Membran abhängig.

4.2.1 Adsorption albumingebundener Substanzen an Dialysemembranen im MARS-Verfahren

Der erste Schritt der Entfernung albumingebundener Toxine wäre nach oben beschriebener Hypothese die Adsorption der albumingebundenen Substanzen an die Membran. Albumin hat die Eigenschaft, seine Liganden über kurze Distanzen austauschen zu können [25]. Eine albuminreiche Lösung zirkuliert im Mittelkreislauf für 30 Minuten vor Beginn der MARS-Behandlung. Dadurch wird Albumin an die Außenseite der Membran adsorbiert. Die albumingebundenen Substanzen sollen an die Membran, bzw. an das an die Membran gebundene Albumin adsorbiert werden.

Das Material der von uns untersuchten Membranen ist Polysulfon bzw. Polyethersulfon. Shi et al. vergleichen in in-vitro-Versuchen die Entfernung von Bilirubin über unbehandelte Polysulfonmembranen und über Polysulfonmembranen, die mit Bovinen Serum Albumin (BSA) beschichtet sind. Die Clearance von Bilirubin kann durch die Beschichtung der Membran mit Albumin von 3,34 % auf 43,7 % erhöht werden [85]. Diese Ergebnisse konnten bestätigt werden [25]. Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die Adsorption von Bilirubin an albuminbeschichteten Ethylen-Vinyl-Alkohol-Membranen in batch-Experimenten. Die Adsorptionskapazität der Membran konnte durch die Kopplung von BSA an die Membran erhöht werden [3].

Die Proteinbindung an Dialysemembranen ist unspezifisch und birgt die Gefahr des Verlustes einer Reihe von Plasmaproteinen. Neben der Erhöhung der Clearance durch Albumin-Kopplung soll die Spezifität der Proteinbindung an die Membran durch biospezifische Wechselwirkung zwischen Ligand und Albumin erhöht werden [25; 85]. Albumin, das am Polymer fixiert vorliegt, soll eine höhere Bindungsaffinität als freies Albumin haben [35]. Die Abgabe der albumingebundenen Substanzen vom Albumin im Patienten an das Albumin der Membran wäre dementsprechend begünstigt.

Es ist allerdings zu beachten, dass durch die Bindung von Albumin an die Membran, mögliche Bindungsstellen für Toxine besetzt oder durch Konformationsänderung der Tertiärstruktur des

Albuminmoleküls der Zugang für Toxine zu diesen behindert werden könnten. Möglich ist auch, dass die Bindung des Albumins an die Membran die Bindung einiger Substanzen verbessert und anderer hingegen verschlechtert.

Im MARS-Verfahren werden zwar keine mit Albumin beschichteten Membranen verwendet, allerdings ist eine Albuminadsorption an die Membran während der Vorzirkulation elektronenmikroskopisch nachgewiesen worden [92]. Mares et al. zeigen die Adsorption von Albumin an Polysulfon-Membranen in der Massenspektroskopie [52].

Für das MARS-Verfahren ist es jedoch noch unklar, ob die Substanzen direkt an die Membran oder an das Albumin, das an die Membran assoziiert ist, binden. Eine Kombination beider Mechanismen ist ebenso möglich.

Die Membranen haben einen asymmetrischen Aufbau. Die Poren sind trichterförmig aufgebaut mit der weiteren Öffnung in Richtung des Dialysats, sodass Albuminmoleküle auf der Dialysatseite in die Poren eintreten können.

4.2.2 Allgemeine Prinzipien der Oberflächendiffusion

Es gibt verschiedene Modelle, die die Kinetik der Oberflächendiffusion beschreiben. In einem einfachen Modell wird der Diffusionsmechanismus, unter der Annahme von energetisch gleichwertigen Adsorptionsplätzen, als „random walk“ eines jeden Teilchens zu einem der nächsten benachbarten freien Plätze beschrieben. Der Wechsel von einem zum anderen Platz wird thermisch aktiviert und als Sprung bezeichnet.

Für einen Sprung muss die Potentialenergiebarriere überwunden werden. Dies ist ein thermisch aktivierter Prozess. Die Sprungrate v wird von der Schwingungsfrequenz des Teilchens v_0 , der Potentialenergie, die zur Diffusion überwunden werden muss, E_{diff} , und der Temperatur T beeinflusst. Es gilt die Gleichung

$$v = v_0 e^{-\frac{E_{\text{diff}}}{k_B T}} \quad (13)$$

mit k_B als Boltzman-Konstante [66].

In einem der ersten Konzepte zur Oberflächendiffusion von Hill wird angenommen, dass ein Sprung nur dann erfolgreich sein kann, wenn das Teilchen zu einem unbesetzten Platz springt. Ein besetzter Platz kann nicht übersprungen werden.

Im neueren HIO-Modell, entwickelt von Higashi, Ito und Oishi, können Teilchen auch über bereits belegte Plätze, zu entfernten freien Plätzen gelangen. Erfolgt ein Sprung zu einem besetzten Platz, werden die Teilchen isotrop gestreut und springen solange weiter, bis sie einen freien Platz erreicht haben. Sprünge finden folglich in Richtung freier Plätze statt. Dadurch kommt es zur Angleichung besetzter und freier Plätze von Orten mit hoher Dichte besetzter Adsorptionsplätze zu Orten mit niedriger Dichte besetzter Adsorptionsplätze, also in Richtung der freien Plätze. Die Oberflächendiffusion folgt dem Konzentrationsgradienten [66; 72]. In

diesen Modellen wird die Oberflächendiffusion einzelner Teilchen betrachtet. Die Mechanismen bei der Diffusion über die Membran im MARS sind weitaus komplexer. Die Moleküle beeinflussen sich gegenseitig in ihrem Adsorptions- und Diffusionsverhalten. Proteinanlagerung an die Membran kann die Diffusion ebenfalls beeinträchtigen.

4.2.3 Auswirkungen der Porengröße der Membranen auf Adsorption und Oberflächendiffusion

Bei der MARS-Flux-Membran sind die Poren auf der Blutseite so klein, dass Albumin den Thin-Layer nicht passieren kann. Bei der TS-1.8UL-Membran kann Albumin den Thin-Layer auf der Blutseite in einer minimalen Menge passieren und die Large-Pore-Membran lässt eine Passage der Albuminmoleküle im größeren Umfang zu. In der MARS-Flux- und in der TS-1.8UL-Versuchsreihe kann das toxinbeladene Albumin nicht direkt mit dem Inneren der Membran, bzw. mit dem auf der Membran fixierten Albumin in Kontakt treten. Zur Adsorption an die Membran kann nur der ungebundene Anteil der Toxine durch die Öffnung der Poren auf der Patientenseite treten (s. Abb. 4.2).

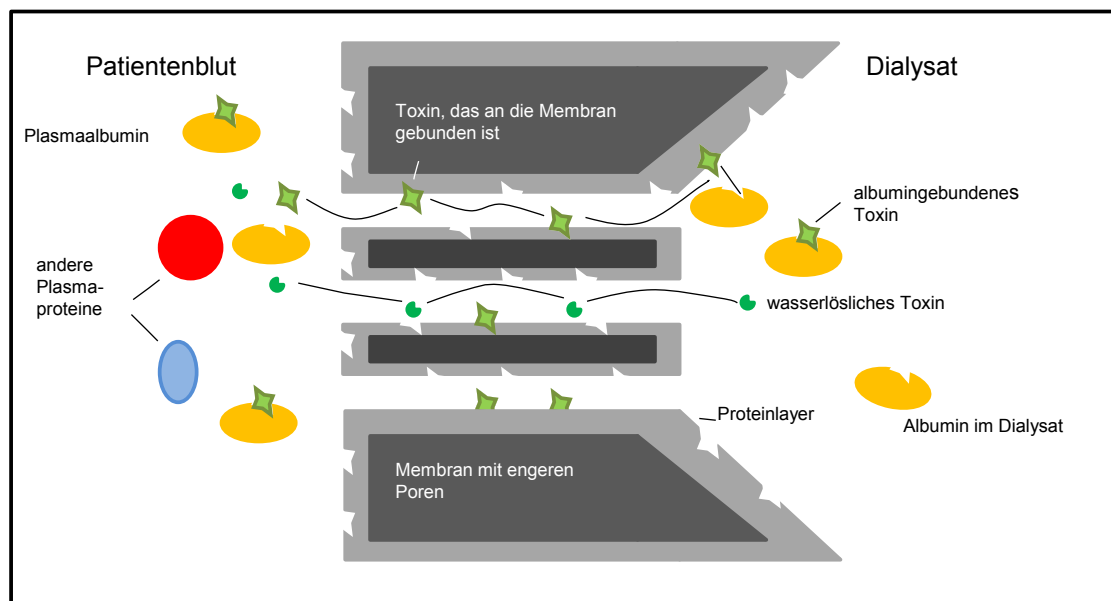


Abb. 4.2 Prinzip der Entfernung von wasserlöslichen und albumingebundenen Substanzen über eine Membran mit kleinen Poren. Albumingebundene Substanzen diffundieren als freie Teilchen und binden dann an die Membran bzw. an das Albumin in der Membran. Durch Oberflächendiffusion werden die Substanzen über die Membran transportiert [93].

Substanzen mit sehr hoher Albuminaffinität liegen nur zu einem verschwindend geringen Anteil in freier Form vor. Aus diesem Grund wird für diese Substanzen angenommen, dass eine unmittelbare Übergabe des Toxins vom Albumin an die Membran stattfindet. Ein direkter Kontakt zwischen dem toxinbeladenen Albumin ist durch die größere Porenöffnung auf der Patientenseite bei der Large-Pore-Membran möglich (s. Abb. 4.3).

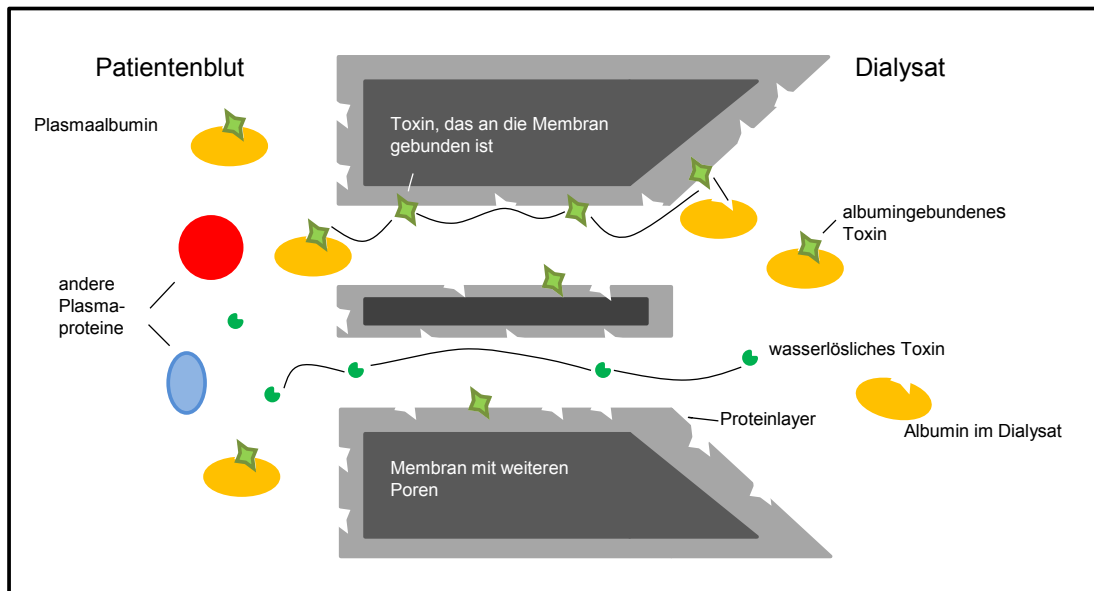


Abb. 4.3 Prinzip der Entfernung von wasserlöslichen und albumingebundenen Substanzen über eine Membran mit größeren Poren. Albumingebundene Substanzen können neben der Diffusion auch direkt vom Albumin im Patienten auf die Membran bzw. auf das Albumin, das an der Membran fixiert ist, übertragen werden. Per Oberflächendiffusion werden die Substanzen über die Membran transportiert.

Die innere Oberfläche der Membranen verhält sich entgegengesetzt zur Porengröße. Mit Erweiterung der Porengröße wird die innere Oberfläche kleiner, dadurch wird die Menge der Substanz geringer, die für die Adsorption und die Oberflächendiffusion zur Verfügung steht.

Die Clearances der Substanzen nehmen in allen Versuchsreihen ab. Die Abnahme ist in der MARS-Flux-Versuchsreihe jedoch am stärksten ausgeprägt.

Für die Abnahme gibt es verschiedene Ursachen. Die Adsorption der Toxine an die Membran ist zu Beginn des Experiments größer, da die Membranen zu diesem Zeitpunkt die höchste Anzahl freier Plätze haben. Im Verlauf werden die Adsorptionsplätze nach und nach besetzt und die Adsorption nimmt ab. Die Adsorption der Toxine an die Membran konkurriert auch mit der Adsorption von Plasmaproteinen. Albumin könnte sogar durch Plasmaproteine ausgetauscht werden. Mit Plasmaproteinen besetzte Plätze stehen dann nicht mehr für die Toxinadsorption zur Verfügung.

Daneben beeinflussen die in Abschnitt 4.1 beschriebenen Fouling-Prozesse sowohl die Diffusion der freien Toxine, die vor allem für die Substanzen mittlerer Albuminaffinität und die Membranen kleinerer Porengröße eine Rolle spielen, als auch die direkten Plasmaalbumin-Membran-Wechselwirkungen.

In den folgenden Abschnitten wird die Auswirkung des oben genannten Prinzips auf die einzelnen Substanzen in Bezug auf die verschiedenen Membranen genauer erläutert.

4.2.3.1 Direktes Bilirubin und Gallensäure als Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität

Die Entfernung von direktem Bilirubin und Gallensäure in der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe unterscheiden sich nicht signifikant. Der etwas steilere Abfall in den ersten 90 Minuten der MARS-Flux-Versuchsreihe kann durch die etwas größere Oberfläche der MARS-Flux-Membran erklärt werden (s. Abb.4.1).

Im Gegensatz dazu ist die Entfernung dieser Substanzen in der Large-Pore-Versuchsreihe signifikant geringer. Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentrationen dieser Substanzen über die jeweilige Membran ist in allen drei Versuchsreihen nicht signifikant unterschiedlich. Ein unterschiedliches Entferungsverhalten muss in der Membran begründet sein.

Bei Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität liegt ein relevanter Anteil in ungebundener Form vor. Daraus ergibt sich, dass die Adsorption an die Membran dieser Substanzen in erster Linie durch die innere Oberfläche und weniger durch die Albuminbindung limitiert wird. Die innere Oberfläche der Large-Pore-Membran ist aufgrund der Porengröße vergleichsweise klein. Die Entfernung ist in dieser Versuchsreihe dementsprechend geringer. Die Bedeutung der Oberflächendiffusion für die Entfernung albumingebundener Substanzen übersteigt die der freien Diffusion der Toxine.

4.2.3.2 BSP als Substanz mit mittlerer und hoher Albuminaffinität

BSP hat zwei Bindungsstellen für Albumin. Eine Bindungsstelle mit hoher Affinität ($K_a = 1,9 \cdot 10^7/\text{mol}$) und eine weitere mit mittlerer Albuminaffinität ($K_a = 1,3 \cdot 10^5/\text{mol}$) [94]. Für BSP liegt ein signifikanter Unterschied bezüglich der Konzentrationen im Patienteneingang innerhalb der letzten drei Stunden zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe vor. Die Gradienten der auf Albumin bezogenen Konzentration von BSP sind während der gesamten Zeit der Versuche ähnlich.

Der Unterschied könnte durch folgenden Mechanismus erklärt werden: Innerhalb der ersten drei Stunden steht die Entfernung nach dem oben erläuterten Prinzip für Substanzen mittlerer Albuminaffinität im Vordergrund. BSP, das an die Bindungsstelle mittlerer Affinität gebunden ist, dissoziiert vom Albumin. Der freie Anteil kann durch die engeren Poren diffundieren und an die Membran binden. Es kann angenommen werden, dass nach drei Stunden die Bedeutung der zweiten Bindungsstelle höherer Affinität in den Vordergrund rückt. Das stärker gebundene BSP kann nur durch direkten Kontakt vom BSP-beladenem Albumin auf die Membran, bzw. auf das Albumin, das an die Membran gebunden ist, übertragen werden. Dies könnte aufgrund der minimalen Passage von Albumin durch den Thin-Layer in der TS-1.8UL-Versuchsreihe noch im geringen Maße möglich sein, aber in der MARS-Flux-Versuchsreihe nicht. Eine weitere Erklärung für die geringere Abnahme der Clearance in der TS-1.8UL-Reihe ist, dass die freie Diffusion der Teilchen durch die engeren Poren des MARS-Flux-Dialysators auf Plasmaseite

stärker durch Fouling beeinflusst wird. Die Unterschiede bezüglich der inneren Oberfläche sind zu gering, um die Oberflächendiffusion zu beeinträchtigen.

Die BSP-Clearance in der Large-Pore-Versuchsreihe ist signifikant niedriger als in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Der Gradient von BSP über die Membran ist tendenziell über den gesamten Zeitraum der Versuche größer. Dies würde jedoch eine höhere Entfernung erwarten lassen. Die niedrigere innere Oberfläche des Large-Pore-Versuchs dürfte vor allem die Entfernung der weniger stark an Albumin gebundenen BSP-Fraktion beeinflussen. Die direkte Abgabe von BSP an die Membran sollte in einem höheren Ausmaße als bei den Membranen mit engeren Poren möglich sein. Dieser Effekt ist aber nicht nachzuweisen. Wahrscheinlich konkurriert dieser Anteil von BSP im besonderen Maße mit der Bindung von indirektem Bilirubin, das eine noch höhere Albuminaffinität aufweist.

4.2.3.3 Indirektes Bilirubin als Substanz mit hoher Albuminaffinität

Indirektes Bilirubin hat mit $K_a = 9,5 \cdot 10^7/\text{mol}$ die höchste Albuminaffinität der von uns untersuchten Substanzen [69]. Für die MARS-Flux- und TS-1.8UL-Versuchsreihe lassen sich nur im Zeitintervall von einer halben Stunde bis einer Stunde nach Beginn der Versuche Clearances für indirektes Bilirubin nachweisen. Allein in der Large-Pore-Versuchsreihe können Clearances über den gesamten Zeitraum von sechs Stunden des Experimentes aufrechterhalten werden. Der freie Anteil von Bilirubin im Plasma ist sehr gering. Die unmittelbare Abgabe von indirektem Bilirubin, das an Albumin im Plasma gebunden vorliegt, an die Membran, bzw. an das Albumin, das an die Membran fixiert ist, gewinnt für diese Substanz an Bedeutung. Bei stark albuminaffinen Substanzen ist der Vorteil der größeren Poren, die diese direkte Übergabe erst ermöglichen, höher zu bewerten als der Nachteil der geringeren inneren Oberfläche, die für die anschließende Diffusion zur Verfügung steht. Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von indirektem Bilirubin, als Beispiel für eine stark albuminaffine Substanz, ist signifikant niedriger in der Large-Pore-Versuchsreihe. Also gilt auch hier, dass der Gradient prinzipiell eine Entfernung auch in den anderen Versuchsreihen ermöglichen würde, indirektes Bilirubin die Membran allerdings nicht übertreten kann.

4.2.4 Auswirkung der Porengröße auf den Verlauf von Plasmaproteinen am Beispiel von Albumin und Antithrombin III

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Konzentration von Albumin im Körper des Patienten von erheblicher Bedeutung. Zu Beginn der Experimente beträgt die Konzentration in der Patientenzugabe in Anlehnung an die Plasmaalbuminkonzentration etwa 50 g/l. In unseren Experimenten steigt die Albuminkonzentration im Patienteneingang bei allen drei Membranen (MARS-Flux, TS-1.8UL und Large-Pore) an. Bei den albumin-undurchlässigen Membranen (MARS-Flux und TS-1.8UL) ist dies in erster Linie mit Zudosierung und

Ultrafiltrationsprozesse zu begründen. Die Zudosierungslösung hat eine Albuminkonzentration von etwa 5 %. (50 g/l) Es werden insgesamt 540 ml Toxinlösung in den sechs Stunden zudosiert. Der Volumenüberschuss wird aber durch Ultrafiltration ausgeglichen. Der Anstieg ist linear, die Steigung im Laufe der Versuchszeit konstant. Dadurch steigt die Albuminkonzentration im Patienteneingang, allein durch den experimentellen Aufbau bedingt, an. Allerdings ist dieses Albumin mit Toxinen beladen und muss zusätzlich gereinigt werden.

In der Large-Pore-Versuchsreihe ist der Anstieg höher als erwartet. Dies lässt sich durch das oben erwähnte Phänomen und zusätzlich durch Diffusion vom Mittelkreislauf in den Patientenkreislauf erklären. Die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf liegt zu Beginn der Experimente zwischen 12-15 % (120-150 g/l). Durch die offeneporige Membran kann Albumin vom Mittelkreislauf in den Patientenkreislauf übertreten. Der Anstieg ist zu Beginn steiler, die Kurve flacht nach ca. zwei Stunden ab und steigt dann flacher. Es ergibt sich ein hyperboler Kurvenverlauf, der sich theoretisch asymptotisch an das Gleichgewicht der Konzentrationen im Patienten und Mittelkreislauf annähert. Die Steigung nimmt also im Verlauf der Zeit ab. Eine mögliche Abweichung von der Gleichgewichtseinstellung kann durch die Ausbildung der Sekundärmembran erklärt werden, die die Albumindiffusion einschränken könnte. Dieser zusätzliche Albumingewinn ist für den Patienten zunächst positiv zu werten, zumal das zugeführte Albumin durch die Adsorber im Mittelkreislauf zum Teil von Stabilisatoren gereinigt wurde, und dadurch gegenüber einer Transfusion ungereinigten Albumins vorzuziehen ist [43].

Eine albuminpermeable Membran birgt jedoch auch die Gefahr von unkontrolliertem Plasmaproteinverlust. In unserem Model wird dies am Beispiel Antithrombin III untersucht. Der Verlust in der Large-Pore-Versuchsreihe ist im Vergleich zum Standard-MARS-Versuch größer, bleibt aber unter 20 %. Zum Vergleich gehen bei der AlbuFlow-Membran die im Prometheus-System verwendet wird bis zu 80 % Antithrombin III verloren [87]. Allerdings ist zu beachten, dass keine anderen Proteine betrachtet werden. Daher ist es nicht möglich, eindeutige Rückschlüsse auf den möglichen Proteinverlust bei der klinischen Verwendung zu ziehen.

4.3 MPAD im Vergleich zum Standard-MARS-Versuch

In dieser Versuchsreihe wurde eine Membran gewählt, die in ihrer Porengröße zwischen der Large-Pore- und der TS-1.8UL-Membran liegt. Es soll geklärt werden, ob es mit dieser Membran in einem neuen Verfahren möglich ist, die positiven Auswirkung großer Poren auf die Entfernung stark albuminaffiner Substanzen, die für die Large-Pore-Membran gezeigt wurden, zu nutzen, und gleichzeitig die negativen Auswirkung auf weniger albuminaffine Substanzen möglichst gering zu halten. Da im neuen Verfahren ein veränderter Aufbau, differente Flussgeschwindigkeiten und neue Adsorber eingesetzt werden, ist die Vergleichbarkeit der

Membranen nicht direkt gegeben. Allerdings können die Konzepte untereinander verglichen werden. Die Entscheidung nur Aktivkohleadsorber im Versuchsaufbau zu verwenden, wurde unter Berücksichtigung von Versuchen, in denen die Hepalbin-Adsorber und Anionenaustauscher (Serdolit-Adsorber) untersucht wurden, getroffen [Doktorarbeit Baumann]. Bilirubin wird im MARS-Verfahren in erster Linie durch den Anionenaustauscher DiaMARS IE 250 adsorbiert. In den oben genannten Versuchen kann gezeigt werden, dass Bilirubin ausreichend von den Aktivkohleadsorbent Hepalbin entfernt werden kann. Ein Vorteil der Kombination von Anionenaustauschern mit den Hepalbin-Adsorbent ist nur für BSP festgestellt worden. BSP ist ein Stoff, der klinisch zur Testung der Leberfunktion eingesetzt wird, allerdings nicht endogen gebildet wird. Die klinische Relevanz ist somit fraglich. Durch die Trennung von Albumin- und Dialysatorrezirkulat im neuen Verfahren kann die Albumin- und Dialysatregeneration unterschiedlich eingestellt werden, was beide Prozesse effektiver gestaltet und eine individuelle Anpassung möglich macht.

4.3.1 Entfernung wasserlöslicher Substanzen durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

Im Vergleich der MPAD-Versuchsreihe mit der Standard-MARS-Versuchsreihe ist die Clearance für wasserlösliche Substanzen, Ammoniak und Kreatinin signifikant bei der MPAD niedriger und für Harnstoff niedriger, ohne Signifikanz zu erreichen. Ursachen dieser Unterschiede können die Membran, der veränderte Aufbau mit den neuen Adsorbent und die veränderten Flussgeschwindigkeiten sein.

4.3.1.1 Ammoniak im Mittelkreislauf

Im Standard-MARS-Versuchsaufbau wird Ammoniak eindeutig über den Dialysator aus dem Mittelkreislauf entfernt. Nach der Filtration im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe bleibt die Ammoniakkonzentration zunächst ungefähr gleich. Dies ist damit zu erklären, dass Ammoniak mit der Flüssigkeit abfiltriert wird. Dadurch bleibt die Konzentration auf gleichem Niveau, während die Gesamtmenge von Ammoniak im Mittelkreislauf sinkt. Die Konzentration ändert sich nicht durch die Hepalbin-Adsorbent. Nach der Substitution wird das Volumen auf das Ausgangsniveau vor der Filtration erhöht. Die Konzentration sinkt bei nun gleichbleibender Menge. Insgesamt wird Ammoniak also auch durch die Filtration-Substitution aus dem Mittelkreislauf entfernt.

4.3.1.2 Harnstoff im Mittelkreislauf

Harnstoff im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe wird ebenfalls durch den Dialysator entfernt. Die Harnstoffkonzentration ist an der Abnahmestelle hinter dem Dialysator signifikant niedriger als davor. Anschließend gibt es keine weiteren Konzentrationsänderungen.

In der MPAD-Versuchsreihe sinkt die Harnstoffkonzentration innerhalb der ersten Stunde nach der Filtration geringfügig ab. Dies müsste aber heißen, dass mehr Harnstoff als Volumen entfernt würde. Im Mittelkreislauf zirkuliert ein Gemisch aus Albumin, physiologischer Kochsalzlösung und bikarbonatreichem Substrat. Der Harnstoff ist als wasserlösliche Substanz in der Flüssigkeit gelöst. Während der Filtration wird ein Teil des Gemisches aus Kochsalzlösung und der bikarbonatreichen Lösung vom Albumin getrennt. Eine mögliche Erklärung für den Abfall der Harnstoffkonzentration nach der Filtration könnte im Lösungsverhalten des Harnstoffes in dem Gemisch liegen. Der Harnstoff müsste stärker im hydrophilen, filtrierbaren Anteil als im Albumin-haltigen, stärker hydrophoben Anteil des Gemisches gelöst sein. Die Unterschiede sind aber gering, sodass ein möglicher Messfehler nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Harnstoffkonzentration sinkt innerhalb der ersten drei Stunden signifikant an der Abnahmestelle nach den Hepalbin-Adsorbern. Für die ersten 30 Minuten gilt sogar, dass dies kaum weiter durch die Substitution erniedrigt werden kann. Ab der 45. Minute sind die Unterschiede jedoch vor und nach der Substitution signifikant. Die Hepalbin-Adsorber scheinen Harnstoff zu einem gewissen Maße aus dem Mittelkreislauf entfernen zu können. Der Hauptteil der Entfernung von Harnstoff findet jedoch durch die Filtration-Substitution statt.

4.3.1.3 Kreatinin im Mittelkreislauf

Die Kreatininkonzentration nimmt an den Abnahmestelle hinter dem Dialysator, sowie hinter dem Aktivkohleadsorber im Mittelkreislauf der Standard-MARS-Versuchsreihe ab. Die Konzentration ändert sich nicht nach dem Anionenaustauscher. Kreatinin wird sowohl durch Dialyse als auch durch Adsorption an den Aktivkohleadsorber aus dem Mittelkreislauf entfernt. In der MPAD-Versuchsreihe sinkt die Konzentration von Kreatinin innerhalb der ersten Stunde nach der Filtration. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen wurde in Abschnitt 4.3.2 erläutert. Die Konzentration sinkt nach den Hepalbin-Adsorbern stark ab. Durch die Substitution wird die Konzentration dann nicht signifikant erniedrigt. Kreatinin wird auch im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe über die Filtration-Substitution und über die Aktivkohleadsorber Hepalbin entfernt.

4.3.1.4 Auswirkung der Flussgeschwindigkeit auf die Entfernung wasserlöslicher Substanzen

Wie oben gezeigt, konnten die Konzentrationen der wasserlöslichen Toxine durch den Mittelkreislauf im neuen System adäquat erniedrigt werden. Die Konzentrationsgradienten von Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak sind sogar größer als diejenigen der Standard-MARS-Versuchsreihe. Die Unterschiede sind für Harnstoff und Kreatinin über den gesamten Zeitraum der Versuche signifikant, für Ammoniak sind sie zu den meisten Zeitpunkten der Versuche signifikant.

In der MPAD-Versuchsreihe ist die Flussgeschwindigkeit im Mittelkreislauf-Kompartiment 40 ml/min und die Filtrationsgeschwindigkeit von 25 ml/min. Im Standard-MARS-Versuch zirkulieren die Albuminlösung im Mittelkreislauf mit einer Geschwindigkeit von 250 ml/min und die Dialyseflüssigkeit mit 50 ml/min. Es ist hinreichend bekannt, dass gerade für die Entfernung von wasserlöslichen Substanzen außer dem Gradienten über die Membran die Flussgeschwindigkeit von essentieller Bedeutung ist. Daher wird aufgrund der großen Unterschiede in den Flussgeschwindigkeiten angenommen, dass die Eigenschaften der Membran einen geringeren Einfluss auf die Entfernung der wasserlöslichen Substanzen haben. Die Flussgeschwindigkeit wurde wegen der Hepalbin-Adsorber, die ein Optimum für die Adsorption von Stabilisatoren bei einer Flussgeschwindigkeit von 150 ml/h pro Adsorber haben, und wegen des Aufbaus mit Filtration und Substitution so niedrig gewählt. In Rezirkulationsversuchen mit diesen Adsorbentien konnte gezeigt werden, dass theoretisch auch bei einer sehr viel höheren Flussgeschwindigkeit eine adäquate Adsorption von albumingebundenen Toxinen möglich ist [12]. Dieser Parameter könnte also noch gesteigert werden. Die Konzentration der Albuminlösung, die durch die Hepalbin-Adsorber geleitet wird, liegt im MPAD-Aufbau etwa bei 10 %. In den Rezirkulationsversuchen lag die Konzentration nur bei etwa 5 %. Es ist deshalb zu bedenken, ob die damit verbundene höhere Viskosität eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit eventuell verhindern könnte. Außerdem findet im neuen Versuchsaufbau, anstelle der Dialyse im MARS, eine Filtration statt. Die Albuminlösung wird vom wässrigen Filtrat getrennt. Dieser Vorgang begrenzt die Flussgeschwindigkeit zusätzlich. Des Weiteren sind auch mögliche Auswirkungen der Veränderung der Flussgeschwindigkeit auf die Entfernung albumingebundener Substanzen zu beachten.

4.3.2 Verlauf von Albumin: Vergleich des MPAD-Verfahrens und der Standard-MARS-Verfahrens

Während im Standard-MARS-Versuch die Albuminkonzentration im Plasmapool im Laufe der Zeit stetig ansteigt, ist in der MPAD-Versuchsreihe kaum ein Anstieg zu verzeichnen. Der Anstieg in der MARS-Flux-Versuchsreihe kommt durch Zudosierung und Ultrafiltration zustande (s. Abschnitt 4.2.4). Die Synclear Membran ist bei einem Siebkoeffizienten von 0,2 für Albumin, teilweise albumin-durchlässig. Im Mittelkreislauf liegen mit ca. 40 g/l niedrige Konzentrationen auf der Albumindialysatseite vor. Diese Konzentration ist nicht nur niedriger als die entsprechende Konzentration im Mittelkreislauf der MARS-Flux-Versuchsreihe, sondern auch niedriger als die Konzentration im Plasmapool der Synclear-Versuchsreihe, die bei 44 g/l zu Beginn und 48 g/l zum Ende des Versuchs liegt. Die Konzentration steigt geringfügiger, als durch die Substitution der Toxinlösung und die Ultrafiltration zu erwarten wäre. Die wahrscheinlichste Ursache dafür ist ein Albumintransfer vom Plasmapool in den Mittelkreislauf.

4.3.2.1 Albumin im Mittelkreislauf

Im Mittelkreislauf des Standard-MARS-Verfahrens gibt es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Abnahmestellen. Das Albumin im Mittelkreislauf des MPAD-Verfahrens wird durch die Filtration von der wasserlöslicheren Bikarbonat-Kochsalzlösung getrennt. Die Filtrationsmembran ist albumin-undurchlässig. Dadurch steigt die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf an. Diese hochkonzentrierte Albuminlösung wird durch die Hepalbin-Adsorber geleitet. Nach der Passage durch die Hepalbin-Adsorber bleibt die Konzentration auf gleichem Niveau. Durch die anschließende Substitution wird die Albuminkonzentration wieder auf das Anfangsniveau gebracht. In beiden Versuchsreihen nimmt die Albuminkonzentration im Laufe der Zeit ab. Die Frage an welcher Stelle des Mittelkreislaufs Albumin verloren geht, ist noch offen. Ein Albuminverlust über die Low-Flux-Membran im Dialyse bzw. Filtrationskompartiment ist schwer möglich. Eine Adsorption von Albumin an die Membran während des MARS-Verfahrens wurde nachgewiesen [92]. Ein möglicher Albuminverlust über die Adsorber ist bisher nicht geklärt und ist in weiteren Versuchen zu untersuchen.

4.3.3 Entfernung albumingebundener Substanzen durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

In diesem Abschnitt werden die Auswirkungen des neuen Verfahrens auf die Entfernung albumingebundener Substanzen erläutert. Dabei sind neben der differentiellen Membran, die Unterschiede der Konzentrationsgradienten über die Membran und der Flussgeschwindigkeit im Mittelkreislauf zu beachten. Die Unterschiede bezüglich der Membran werden anhand der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Theorie des Zusammenhangs der Porengröße und inneren Oberfläche auf das Entfernungsprofil betrachtet. Die Porengröße der Synclear-Membran liegt zwischen der Large-Pore und der TS-1.8UL-Membran. Die innere Oberfläche ist dementsprechend größer als in die der Large-Pore, jedoch kleiner als die der TS-1.8UL und der MARS-Flux-Membran. Dadurch wird erreicht, dass sowohl die Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität als auch die Substanzen mit hoher Albuminaffinität in einem ausgeglichenen Ausmaß entfernt werden können. Und der Plasmaproteinverlust wird in Grenzen gehalten. Die Möglichkeit eines klinischen Einsatzes sollte in in-vivo-Experimenten untersucht werden. Zum weiteren Verständnis des neuen Aufbaus wird der Konzentrationsverlauf im Mittelkreislauf genutzt, um die Entfernung der Substanzen aus dem Mittelkreislauf zu untersuchen.

4.3.3.1 Direktes Bilirubin: Entfernung durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

Direktes Bilirubin ist eine albumingebundene Substanz mittlerer Albuminaffinität. In der MARS-Flux-Versuchsreihe sinken die Konzentrationen von direktem Bilirubin in den ersten 90 Minuten deutlicher als in der MPAD-Versuchsreihe. Der Unterschied in den Austauschflächen

ist marginal und kann den großen Unterschied des Konzentrationsverlaufs nicht erklären. Die Austauschoberfläche der Synclear-Membran entspricht mit $1,7 \text{ m}^2$ derjenigen der TS-1.8UL-Membran. Auch die Betrachtung des Konzentrationsgradienten kann nur teilweise zur Erklärung des Entferungsverhaltens durch die Verfahren beitragen. Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von direktem Bilirubin ist in der Standard-MARS-Versuchsreihe signifikant größer, nimmt aber in zuletzt genannter Versuchsreihe stärker ab, sodass sich die Konzentrationsgradienten der beiden Versuchsreihen angleichen. Der initial stärkere Konzentrationsabfall in der Standard-MARS-Versuchsreihe wird durch den höheren Gradienten begünstigt. Allerdings müsste die Entfernung in der MARS-Flux-Versuchsreihe, wenn nur der Gradient betrachtet wird, während der gesamten Zeit größer als in der MPAD-Versuchsreihe sein. Die Unterschiede können also nicht allein durch die Gradienten erklärt werden. Der von der MPAD-Versuchsreihe differente Verlauf der Konzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe lässt sich mit der in Abschnitt 4.2. beschriebenen Theorie begründen. Zur Entfernung müssen die Bilirubin-Moleküle durch die Poren auf der Patientenseite diffundieren, um an die Membran binden zu können. In den ersten Minuten des Experiments ist die Diffusion der freien Toxine nahezu ungestört. Die Entfernung ist in erster Linie von der inneren Oberfläche der Membran abhängig. Im Verlauf des Experiments wird durch Fouling die freie Diffusion durch die Poren der Membran gestört. Eine Diffusion der freien Toxine ist durch die größeren Poren der Synclear-Membran noch in einem stärkeren Ausmaß möglich. Die Größe der inneren Oberfläche tritt vergleichsweise in ihrer Bedeutung zurück. In dieser Phase der Versuche gleichen sich die Clearances an und sind zum Ende des Versuchs in der MPAD-Versuchsreihe sogar größer.

4.3.3.2 Direktes Bilirubin im Mittelkreislauf

Im Standard-MARS-Versuch gibt es im Mittelkreislauf innerhalb der ersten 45 Minuten signifikante Unterschiede vor und hinter dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250. Über den Dialysator oder den Aktivkohleadsorber ließen sich keine signifikanten Unterschiede zeigen. Es ist bekannt, dass Bilirubin im Mittelkreislauf des MARS-Verfahrens über den Anionenaustauscher entfernt wird [93]. Unsere Ergebnisse stimmen damit überein.

Im Mittelkreislauf des MPAD-Versuchs steigt die Konzentration von direktem Bilirubin nach der Filtration signifikant an. Das albuminreiche Dialysat wird von der wasserlöslichen Bikarbonat-Kochsalzlösung getrennt. Das Gesamtvolumen nimmt ab, die Konzentration der albumingebundenen Toxine steigt mit der Albuminkonzentration an. Die toxinbeladene Albuminlösung wird durch die Hepalbin-Adsorber geleitet. Die Konzentration von direktem Bilirubin ist anschließend über den gesamten Zeitraum der Versuche signifikant niedriger. Nach der Substitution ändert sich die Konzentration nicht signifikant. Direktes Bilirubin wird in der MPAD-Versuchsreihe über die Hepalbin-Adsorber im Mittelkreislauf entfernt.

4.3.3.3 Gallensäure: Entfernung durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

Gallensäure ist ebenfalls eine albumingebundene Substanz mittlerer Albuminaffinität. Es ergeben sich geringe Unterschiede zu der Entfernung von direktem Bilirubin. Auch hier fällt die Konzentration von Gallensäure in der Standard-MARS-Versuchsreihe initial stärker ab, allerdings kreuzen sich die beiden Kurven früher und in der MPAD-Versuchsreihe werden nach sechs Stunden signifikant niedrigere Gallensäurekonzentrationen im Plasmapool erreicht. Ab der dritten Stunde sind die Clearances in der MPAD-Versuchsreihe signifikant höher. Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von Gallensäure ist innerhalb der ersten halben Stunde signifikant höher in der Standard-MARS-Versuchsreihe und innerhalb der letzten zwei Stunden signifikant höher in der MPAD-Versuchsreihe. Gallensäure wird dementsprechend sehr effektiv aus dem Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe entfernt. Der Konzentrationsgradient kann die Unterschiede zwischen den Verfahren zu einem Teil erklären. Die oben beschriebene Theorie zur Entfernung albumingebundener Substanzen sollte aber auch für Gallensäure gelten.

4.3.3.4 Gallensäure im Mittelkreislauf

Gallensäure soll im Mittelkreislauf des MARS-Verfahrens in erster Linie durch den Aktivkohleabsorber entfernt werden [93]. Die Konzentration von Gallensäure ist nach dem Aktivkohleabsorber tendenziell niedriger, die Unterschiede sind aber nicht signifikant. Auch nach dem Anionenaustauscher ist die Konzentration tendenziell niedriger, ohne Signifikanz zu erreichen. Die Unterschiede sind wahrscheinlich aufgrund der hohen Flussgeschwindigkeit gering.

Die Konzentration von Gallensäure im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe steigt erwartungsgemäß nach der Filtration signifikant an. Die Konzentration ist nach den Hepalbin-Absorbern signifikant niedriger. Da die Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze liegt und vor und nach der Substitution dadurch identische Werte vorliegen, kann kein t-Test durchgeführt werden. Gallensäure wird in der MPAD-Versuchsreihe durch die Hepalbin-Absorber aus dem Mittelkreislauf entfernt.

4.3.3.5 BSP: Entfernung durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

BSP hat, wie oben beschrieben, zwei unterschiedliche Bindungsstellen am Albumin. Der Konzentrationsabfall dieser Substanz ist in der MPAD-Versuchsreihe fast während des gesamten Zeitraums des Versuchs signifikant geringer als in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Allerdings steigt die Konzentration in der Standard-MARS-Versuchsreihe drei Stunden an, während sie in der MPAD-Versuchsreihe stetig fällt. Der Gradient der auf Albumin

bezogenen Konzentration von BSP und damit das Bestreben von BSP, über die Membran zu diffundieren, sind während des gesamten Experiments in der Standard-MARS-Versuchsreihe signifikant größer. (Zur Erklärung dieses Anstiegs siehe Abschnitt 4.2.3.2.) In der MPAD-Versuchsreihe ist die Entfernung von BSP geringer, sowohl aufgrund des niedrigeren Gradienten über die Membran als auch aufgrund der geringeren inneren Oberfläche der Synclear-Membran. Weiterhin ist zu beachten, dass gerade Substanzen mit starker Albuminaffinität möglicherweise im besonderen Maße um Bindungsstellen mit indirektem Bilirubin konkurrieren (s. Abschn. 4.2.3.2).

4.3.3.6 BSP im Mittelkreislauf

Es gibt im Mittelkreislauf des Standard-MARS-Versuchs nach dem Anionenaustauscher signifikant niedrigere Konzentrationen von BSP innerhalb der ersten 60 Minuten. BSP wird hauptsächlich über den Anionenaustauscher aus dem Mittelkreislauf entfernt. Diese Ergebnisse stimmen mit Ergebnissen von Experimenten von Stange et al. überein [93; 95].

Die BSP-Konzentration im Mittelkreislauf des MPAD-Versuchs steigt signifikant an. Durch die Hepalbin-Adsorber wird die Konzentration von BSP ab der 20. Minute signifikant reduziert. Ab der vierten Stunde gibt es signifikante Unterschiede vor und nach der Substitution. BSP wird durch die Hepalbin-Adsorber aus dem Mittelkreislauf entfernt. Der Gradient kann jedoch nicht ausreichend hoch gehalten werden.

4.3.3.7 Indirektes Bilirubin: Entfernung durch das MPAD-Verfahren im Vergleich zum Standard-MARS-Verfahren

Die Konzentration von indirektem Bilirubin in der MPAD-Versuchsreihe fällt signifikant stärker ab, und auch die Clearances bleiben im Gegensatz zur Standard-MARS-Versuchsreihe über den gesamten Zeitraum erhalten. Der Gradient der auf Albumin bezogenen Konzentration von indirektem Bilirubin über die MARS-Flux-Membran ist über den gesamten Zeitraum höher als der Gradient über die Synclear-Membran. Die Unterschiede beim Konzentrationsgradienten erklären nicht den Konzentrationsverlauf im Patientenpool. Dies unterstützt die Theorie der Oberflächendiffusion. Durch die größeren Poren der Synclear-Membran wird ein direkter Austausch von indirektem Bilirubin, das albumingebunden im Plasma zirkuliert, an die Membran bzw. an Albumin, das an der Membran fixiert ist, möglich. Die verminderte Oberfläche hat für die Entfernung stark albumingebundener Substanzen weniger Bedeutung.

4.3.3.8 Indirektes Bilirubin im Mittelkreislauf

Indirektes Bilirubin soll durch den Anionenaustauscher aus dem Mittelkreislauf des MARS-Verfahrens entfernt werden [93]. In unseren Versuchen sind die Konzentrationen nach dem

Anionenaustauscher tendenziell niedriger, signifikante Unterschiede liegen aber nur innerhalb der ersten 10 Minuten vor.

Im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe steigt die Konzentration nach der Filtration an. Indirektes Bilirubin wird anschließend durch die Hepalbin-Adsorber signifikant gesenkt. Nach der Substitution gibt es innerhalb der letzten drei Stunden signifikant niedrigere Werte. Indirektes Bilirubin wird durch die Hepalbin-Adsorber entfernt.

4.3.4 Einflussfaktoren auf die Entfernung albumingebundener Substanzen

Neben dem Gradienten und der Membran können auch die Unterschiede bezüglich der Flussgeschwindigkeit und der Albuminkonzentration im Mittelkreislauf sowie der mögliche Albumintransfer über die Membran einen Einfluss auf die Toxinentfernung haben.

Inwieweit sich die Unterschiede in der Flussgeschwindigkeit positiv oder negativ auf die Entfernung auswirken, ist nicht abschließend geklärt. Einerseits wird die Diffusion freier Teilchen höchstwahrscheinlich durch eine höhere Flussgeschwindigkeit begünstigt, andererseits wurde, am Beispiel von Bilirubin, gezeigt, dass die Adsorption an die Membran bei höheren Flussgeschwindigkeiten vergleichsweise geringer ist [3; 86]. Fouling-Prozesse werden wiederum durch höhere Flussgeschwindigkeiten vermindert. Allerdings ist die Flussgeschwindigkeit im Patientenkompartiment in unseren Versuchsaufbauten identisch. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die langsamere Flussgeschwindigkeit im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe eine Übergabe von Toxinen von der Membran an das freie Albumin im Dialysat erleichtert. Die Auswirkungen der Flussgeschwindigkeit sollten in einer systematischen Versuchsreihe genauer untersucht werden.

Die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf ist in der MPAD-Versuchsreihe niedriger. Drexler et al. zeigen, am Beispiel von Gallensäuren und Diazepam, in in-vitro-MARS-Versuchen, dass bei höheren Albuminkonzentrationen im Mittelkreislauf höhere Clearances für albumingebundene Substanzen erreicht wurden [19]. Die verwendete Membran hat allerdings kleine Poren und ist dementsprechend albumin-undurchlässig. Es bleibt zu untersuchen, ob mit einer großporigen Membran, wie der Synclear-Membran mit höheren Albuminkonzentrationen eventuell noch höhere Clearances erreicht werden könnten. Der Albumintransfer ist ebenfalls zu beachten. Aufgrund der Albuminpermeabilität und dem Konzentrationsgradienten von Albumin in Richtung des Mittelkreislaufs tritt Albumin über die Membran vom Plasmapool in den Mittelkreislauf. Dieses Albumin könnte toxinbeladen sein und dadurch die Entgiftung vergrößern. In unserem Versuchsaufbau ist es nicht klar zu trennen, welchen Anteil dies an der Gesamtentfernung der Toxine hat. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass nicht die Entgiftung allein zählt, sondern auch dem Verhältnis von Toxin zu Albumin als prognostischem Faktor eine Bedeutung zukommt (s. Abschn. 1.1.4). Allerdings ist die Konzentration im Mittelkreislauf der MPAD-Versuchsreihe ähnlich der Albuminkonzentration im humanen

Plasma. In unserem Versuchsaufbau tritt Albumin vom Plasmapool nur in der Menge in den Mittelkreislauf, in der die Albuminkonzentration im Plasmapool durch Zudosierung und Ultrafiltrationsprozesse über die anfängliche Konzentration ansteigt. Wahrscheinlich würde ohne die Zudosierung und die damit verbundene Albuminkonzentrationserhöhung im Plasma kein Albumintransfer über die Membran stattfinden. Die Frage, ob Patienten durch das MPAD-Verfahren Albumin verlieren, sollte in weiteren Experimenten noch genauer untersucht werden.

4.3.5 Verlust von Plasmaproteinen am Beispiel von Antithrombin III

Durch die albumin-durchlässige Membran können auch andere Plasmaproteine in den Mittelkreislauf übertreten. In dem Versuchsaufbau wurde dies am Beispiel Antithrombin III untersucht. Die Menge von Antithrombin III sinkt nach sechs Stunden um 30 % ab. Dies ist beachtlich, da Patienten mit Lebererkrankungen durch die verminderte Syntheseleistung Störungen im Gerinnungssystem aufweisen. Im Vergleich zum Antithrombin III-Verlust über die AlbuFlow-Membran, die im Prometheus-Verfahren eingesetzt wird, ist der Verlust jedoch als gering einzuschätzen (s. Abschn. 4.2.3) [87]. Es werden jedoch keine anderen Proteine betrachtet. Es ist daher nicht möglich, eindeutige Rückschlüsse auf die Auswirkungen des Antithrombin III-Verlusts auf den klinischen Verlauf und den möglichen Verlust anderer Plasmaproteine bei der klinischen Verwendung zu ziehen.

4.4 Fehlerbetrachtung

Beim Abmessen und beim Anmischen der Lösungen treten zufällige und systematische Fehler bezüglich der Volumina und Massen auf. Außerdem ist zu beachten, dass die Lösungen am Vortag des Versuchs angemischt wurden. Die Lösungen werden kühl und dunkel gelagert, trotzdem ist ein möglicher Zerfall insbesondere von Bilirubin nicht ausgeschlossen. Während der Versuche sind die Lösungen dem Tageslicht und der Raumtemperatur ausgesetzt. Die Temperatur im Raum wird nicht streng kontrolliert. Durch oben genannte Ursachen ist ein weiterer Zerfall von Substanzen möglich.

Die meisten Substanzen werden photometrisch bestimmt. Die Substanzen selbst können die photometrische Messung untereinander beeinflussen. Des Weiteren können auch die Stabilisatoren, die an Albumin gebunden vorliegen, mit den Messungen interferieren. Dies ist neben den systematischen und zufälligen Fehlern, die aus Fehlern beim Pipettieren und bei der Erstellung der Eichkurven resultieren, zu beachten.

Aufgrund der hohen Anzahl von Einzelabnahmen wurden die Proben bei -18 °C eingefroren, dunkel gelagert, um später aufgetaut und bestimmt zu werden. Auch dies kann zu möglichen Abweichungen führen.

In der Large-Pore-Versuchsreihe sind größere Druckschwankungen während der Versuche aufgetreten, sodass der Versuch 108 abgebrochen werden musste. Durch die

Druckschwankungen kann die Ultrafiltration beeinflusst werden. Daraus ergeben sich teils große Standardabweichungen in dieser Versuchsreihe. Außerdem konnten für die letzten drei Stunden nur zwei Versuche in die Rechnung einfließen.

Die kumulativen Clearances wurden mit den Mittelwerten der Leerversuchsreihe berechnet. Durch Ausreißer kann dies zu einer Über- oder Unterschätzung der Clearances führen. Auf die Verwendung der Regression über die Leerversuche wurde jedoch verzichtet, da der Konzentrationsverlauf in den Leerversuchen nicht allein von der Zudosierung der Toxine, sondern auch von Adsorption an die Membran beeinflusst wird. Eine einfache Regression wird dieser Problematik nicht gerecht.

Eine mögliche fehlerhafte Einschätzung der Ergebnisse anhand der Signifikanzen ist aufgrund der begrenzten Anzahl von Experimenten nicht auszuschließen. Die niedrige Stichprobenanzahl, bedingt durch Kostengründe, lässt die Verwendung non-parametrischer Tests nicht zu, da diese (z.B. Man-Witney-U-Test für unabhängige Stichproben) erst ab einer höheren Stichprobenanzahl durchführbar sind. Aus diesem Grund wurde auf den t-Test zum Vergleich der einzelnen Zeitpunkte zurückgegriffen. Es wird von einer Normalverteilung der Stichproben ausgegangen.

4.5 Fazit

Ziel dieser Arbeit war es, erstens die Auswirkungen der Veränderung der Porengröße auf die Entfernung insbesondere der albumingebundenen Substanzen zu erforschen und zweitens die dabei gewonnenen Erkenntnisse auf ein neu entwickeltes Verfahren zu übertragen.

Die Erweiterung der Poren verbessert bzw. ermöglicht erst die die Entfernung hoch albuminaffiner Substanzen, vermindert aber die Entfernung weniger albuminaffiner Substanzen. Dieses Phänomen deutet stark darauf hin, dass die Entfernung der albumingebundenen Substanzen hauptsächlich durch Adsorption an die Membran mit konsekutiver Oberflächendiffusion erfolgt. Dies steht im Gegensatz zu der in den letzten Jahren favorisierten Theorie, dass die Substanzen hauptsächlich über Diffusion des freien, ungebundenen Anteils der Toxine entfernt werden. Die Membran wird in der Vorzirkulationszeit mit Albumin imprägniert. Ob die Toxine an die Membran direkt oder an Albumin, das an die Membran fixiert vorliegt, adsorbiert werden, ist noch nicht abschließend geklärt.

Für die Entwicklung neuer Membranen bedeutet dies: Eine Clearance-Steigerung stark albuminaffiner Substanzen durch Erweiterung der Poren wird nicht nur durch erhöhten Plasmaproteinverlust, sondern auch durch die Verringerung der Clearance von weniger albuminaffinen Toxinen erkauft. Es muss ein Mittelweg gefunden werden, der sowohl die Clearance gering albumingebundener Substanzen aufrechterhält als auch die Clearance stark albumingebundener Substanzen ermöglicht.

Im aktuellen MARS-Verfahren wird die Albumin-Imprägnierung dem Zufall überlassen. Es ist zu bedenken, ob Membranen, an die Albumin chemisch fixiert wird, eine weitere Steigerung der Clearance von albumingebundenen Substanzen ermöglichen könnte. Außerdem haben verschiedene Membranmaterialien ein unterschiedliches Adsorptions- und Oberflächendiffusionsverhalten. Beide Ansätze könnten bei der Entwicklung neuer Membranen berücksichtigt und untersucht werden.

Das neu entwickelte Verfahren mit der Synclear-Membran ermöglicht die Entfernung hoch albuminaffiner und niedrig albuminaffiner Substanzen in einem relativ ausgeglichenen Ausmaß. Eine Ausnahme bildet BSP. Die schlechtere Performance in Bezug auf BSP ist in erster Linie durch den geringeren Konzentrationsgradienten zu erklären. Es wurde gezeigt, dass die Hepalbin-Adsorber weniger BSP als die Anionenaustauscher, die im MARS-Verfahren verwendet werden, adsorbieren. Die klinische Relevanz von BSP ist jedoch gering. Allerdings könnten andere Toxine, die nicht untersucht worden sind, durch den Anionenaustauscher entfernt werden. Ob auf den Anionenaustauscher verzichtet werden kann, kann somit nicht abschließend entschieden werden und sollte in weiteren Experimenten geklärt werden.

Das Verfahren hat trotz des günstigen Entgiftungsprofils für albumingebundene Substanzen auch Nachteile. Die Albuminkonzentration im Mittelkreislauf ist vergleichsweise niedriger und ein Grund dafür, dass Albumin vom Plasmapool in den Mittelkreislauf übertritt. Durch die Filtration steigt die Albuminkonzentration im Bereich der Adsorber an. Eine mögliche Erhöhung der Albuminkonzentration im Mittelkreislauf könnte durch die Viskositätssteigerung, die die Durchleitung durch die Adsorber beeinträchtigen könnte, limitiert sein.

Die niedrigere Flussgeschwindigkeit im Mittelkreislauf wirkt sich außerdem negativ auf die Entfernung der wasserlöslichen Substanzen aus.

Ob sich das Verfahren durch die Erhöhung der Albuminkonzentration im Mittelkreislauf sowie die Steigerung der Flussgeschwindigkeit noch verbessern lässt, ist in weiteren Versuchen zu untersuchen. Eine mögliche klinische Verwendung dieses Verfahrens sollte in in-vivo-Experimenten getestet werden.

5 Zusammenfassung

Die Mortalität bei akutem Leberversagen und akuter Dekompensation eines chronischen Leberversagens ist nach wie vor sehr hoch. Die beste Therapieoption ist die orthotope Organtransplantation. Es gibt aber zu wenig Organspender, um den vorhandenen Bedarf an Organen zu decken. Wasserlösliche und albumingebundene Toxine sind für den Großteil der Komplikationen und Organschäden von Patienten mit Leberversagen verantwortlich. Sowohl die Albuminbindungskapazität als auch der Quotient Albumin/Toxin korrelieren mit dem Schweregrad des Leberversagens. Dies veranschaulicht die Bedeutung von Albumin für Patienten mit Leberversagen. Auf dieser Basis wurden verschiedene Leberentgiftungsverfahren entwickelt. Darunter zählen, neben dem Molecular Adsorbent Recirculating System und neben der Single Pass Albumin Dialysis, die eine albumin-undurchlässige Membran verwenden, das Prometheus-Verfahren und das Selective Plasma Exchange Therapie-Verfahren, in denen albumin-durchlässige Membranen angewendet werden. Das MARS-Verfahren ist in Studien am genauesten untersucht. Obwohl klinische Verbesserungen durch die Anwendung der Verfahren gezeigt wurden, konnte bisher kein signifikanter Überlebensvorteil für die genannten Verfahren nachgewiesen werden. Es ist daher auch nicht möglich, eine adäquate Dosis für die Leberdialyse anzugeben. Um das MARS-Verfahren zu verbessern, könnten die Membran und die Adsorber optimiert werden. Im Vergleich der oben genannten Verfahren hat sich herausgestellt, dass die Clearances für albumingebundene Substanzen im Prometheus-Verfahren höher als im MARS-Verfahren sind. Dies geht allerdings mit einem Plasmaproteinverlust einher. Ziel dieser Arbeit ist die Testung verschiedener Membranen unterschiedlicher Porengröße an einem Zwei-Kompartiment-Modell des MARS-Verfahrens, unter Annahme einer Verbesserung der Clearance insbesondere der hoch albuminaffinen Substanzen durch die Erweiterung der Poren und die Übertragung der dabei gewonnenen Erkenntnisse auf ein neues Verfahren. Es wird die albuminundurchlässige MARS-Flux-Membran, die aktuell im MARS angewendet wird, mit der geringfügig offeneren TS-1.8UL- und der noch offeneren Large-Pore-Membran verglichen. Außerdem wird mit dem Multiple Pass Albumin Dialysis-Verfahren eine neue Entgiftungsmethode getestet, in der neue Aktivkohleadsorber (Hepalbin) und eine neue Membran (Synclear 0.2) integriert sind. Dieses Verfahren wird ebenfalls anhand eines Zwei-Kompartiment-Modells untersucht. Der Mittelkreislauf des Verfahrens ist abgewandelt und die Flussgeschwindigkeit ist dadurch bedingt niedriger. Anstelle der Dialyse findet im Mittelkreislauf dieses Verfahrens eine Trennung des wasserlöslichen Anteils des Albumindialysats durch Filtration statt. Die albuminreiche Lösung wird durch die Hepalbin-Adsorber geleitet und anschließend durch Substitution wieder verdünnt.

Der Vergleich der Membranen mit den verschiedenen Porengrößen zeigt keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Entfernung der wasserlöslichen Substanzen. Die Large-Pore-Versuchsreihe zeigt höhere Clearances zum Ende des Versuchs nur für Ammoniak. In Bezug auf die albumingebundenen Substanzen sind die Ergebnisse anders als erwartet. Durch die Erweiterung der Poren verbessert sich die Entfernung von sehr stark albumingebundenen Substanzen, zum Beispiel von indirektem Bilirubin, allerdings verschlechtert sich die Entfernung von mittelstark albumingebundenen Substanzen, zum Beispiel von direktem Bilirubin und Gallensäure. Die Konzentrationsgradienten über die Membran sind als treibende Kraft für die Entfernung in der Large-Pore-Versuchsreihe jedoch genauso hoch oder sogar höher. Der Antithrombin III-Verlust, als Beispiel für ein Plasmaprotein, steigt mit zunehmender Porengröße, bleibt aber im Vergleich zum Verlust durch die Membran im Prometheus-Verfahren geringfügig.

In der MPAD-Versuchsreihe wird eine Membran getestet, die bezüglich ihrer Porengröße zwischen der TS-1.8UL- und der Large-Pore-Membran liegt. Die Entfernung der wasserlöslichen Substanzen ist in der MPAD-Versuchsreihe geringer als in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Die Entfernung der albuminaffinen Substanzen ist sowohl für die mittelstark an Albumin gebundenen als auch für die stark an Albumin gebundenen Substanzen angemessen. Der Antithrombin III-Verlust ist in diesem Verfahren am größten, bleibt aber auch deutlich unter dem Verlust durch die Membran im Prometheus-Verfahren. Allerdings lässt sich bei diesem Verfahren, aufgrund der niedrigeren Albuminkonzentrationen im Mittelkreislauf und der albumin-durchlässigen Membran, möglicherweise ein Albumintransfer vom Plasmapool in den Mittelkreislauf feststellen.

Die Unterschiede zwischen den MARS-Modell-Versuchsreihen bezüglich der wasserlöslichen Substanzen, sind durch einen geringeren Einfluss von Fouling-Prozessen auf die Clearance wasserlöslicher Substanzen infolge der weiteren Poren zu erklären.

Die Verschlechterung der Entfernung von mittelstark albumingebundenen Substanzen durch größere Poren bei gleichem oder höherem Gradienten muss an der Struktur der Membran liegen. Die Unterschiede der Austauschoberfläche sind gering. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Entfernung durch die Adsorption der Substanzen an die Membran, bzw. an Albumin, das an die Membran assoziiert ist, mit anschließender Oberflächendiffusion erfolgt. Die Entfernung ist damit auch von der inneren Oberfläche der Membran abhängig, die mit der Erweiterung der Poren abnimmt. Substanzen mit mittlerer Albuminaffinität können als freie Substanzen durch die engeren Poren diffundieren, um dann an die Membran zu binden und durch Oberflächendiffusion auf die Dialysatseite transportiert zu werden.

Hoch albuminaffine Substanzen können nur durch den direkten Kontakt vom toxinbeladenen Albumin mit der Membran bzw. Albumin, das an die Membran assoziiert ist, auf diese übertragen werden. Dieser Transfer ist nur durch größere Poren möglich. Dies erklärt die

bessere Entfernung von indirektem Bilirubin in der Large-Pore-Versuchsreihe, in der eine Membran mit weiteren Poren verwendet wird.

Die verminderte Entfernung der wasserlöslichen Substanzen in der MPAD-Versuchsreihe ist in erster Linie auf die niedrigere Flussgeschwindigkeit im Mittelkreislauf zurückzuführen. Die Entfernung der albumingebundenen Substanzen ist für hoch albuminaffine Substanzen möglich, ohne die Entfernung der mittel albuminaffinen Substanzen stark zu beeinträchtigen. Membranen mittlerer Porengröße haben eine ausreichend große innere Oberfläche für die Oberflächendiffusion und ermöglichen den direkten Austausch stark albumingebundener Toxine. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Versuche durch den veränderten Aufbau eingeschränkt. Die Anwendung des neuen MPAD-Verfahrens zeigt eine ausgeglichene Entfernung von albumingebundenen Substanzen, mit Ausnahme von BSP. Die schlechtere Entfernung von BSP ist auf die schlechtere Performance der Hepalbin-Adsorber in Bezug auf BSP zurückzuführen. Ansonsten ist es bemerkenswert, dass der Gradient von Bilirubin in dieser Versuchsreihe vergleichbar aufrechterhalten wird, obwohl sich kein Anionenaustauscher im Mittelkreislauf befindet. Ob in Zukunft komplett auf einen Anionenaustauscher im Mittelkreislauf verzichtet werden kann, sollte weiter untersucht werden.

Der Plasmaproteinverlust im neuen Verfahren ist allerdings größer und die Clearances der wasserlöslichen Substanzen sind niedriger als in der Standard-MARS-Versuchsreihe. Außerdem tritt Albumin in den Mittelkreislauf über. Inwieweit sich der Plasmaprotein- und Albuminverlust auf die klinische Anwendung auswirkt und ob die Entfernung der wasserlöslichen Substanzen durch Erhöhung der Flussraten verbessert werden kann, sollte in weiteren Versuchen geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 ARBIOS SYSTEM-INCORPORATION. (2007). *Innovating life-saving liver assist devices. Clinical update October 2007*. Zugriff am 19. März 2009 unter http://www.arbios.com/pdf/Arbios_Clinical_Update_October_2007.pdf
- 2 AUTH, MKH; HYUN, SK; BESTE, M; BONZEL, KE; BAUMANN, U; BALLAUFF, A; WALLOT, M; BORCHERS, T; VESTER, U; GRASEMANN, C; HAUFFA, B; HOYER, PF; GERKEN, G; VOIT, T. (2005). *Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 40 (1), 54-59
- 3 AVRAMESCU, ME; SAGER, WFC; BORNEMAN, Z; WESSLING, M. (2004). *Adsorptive membranes for bilirubin removal*. Journal of Chromatography B, 803 (2), 215-223
- 4 BÉLANGER, M; DESJARDINS, P; CHATAURET, N; BUTTERWORTH, RF. (2006). *Selectively increased expression of the astrocytic/endothelial glucose transporter protein GLUT1 in acute liver failure*. Glia, 53, 557-562
- 5 BENEDETTI, A; ALVARO, D; BASSOTTI, C; GIGLIOZZI, A; FERRETTI, G; LA ROSA, T; DI SARIO, A; BAIOCCHI, L; JEZEQUEL, AM. (1997). *Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: A study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver*. Journal of Hepatology, 26 (1), 9-21
- 6 BOYLE M, KURTOVIC J, BIHARI D, RIORDAN S, STEINER C. (2004). *Equipment review: The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*. Critical Care, 8, 280-286
- 7 CANIZARES, BR; RODRÍGUEZ, CMV. (2003). *Indications and therapeutic possibilities of albumin dialysis (MARS)*. Revista Espanola de enfermedades digestivas, 95, 883-889.
- 8 CÁRDENAS A. (2005). *Hepatorenal Syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease*. The American Journal of Gastroenterology, 100, 460- 467
- 9 CHOLONGITAS, E; MARELLI, L; KERRY, A; SENZOLO, M; GOODIER, DW; NAIR, D; THOMAS, M; PATCH, D; BURROUGHS, AK. (2007). *Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD-scores*. Liver Transplantation, 13, 523-529
- 10 COLLINS, KL; ROBERTS, EA; ADELI, K; BOHN, D; HARVEY, EA. (2008). *Single pass albumin dialysis (SPAD) in fulminant Wilsonian liver failure: a case report*. Pediatric Nephrology, 23, 1012-1016
- 11 COONEY, DO. (1995). *Activated Charcoal in Medical Applications*. New York, Marcel Dekker Inc., 18-49
- 12 DAMMEIER, N; BAUMANN, A; SURAJ, M; WEISS-REINIG, H; MITZNER, S; SCHMIDT, R; STANGE, J. (2007). *Capacity of different adsorbent combinations to maintain a high toxin/albumin gradient during albumin dialysis*. 9th International Symposium on

Albumin Dialysis in Liver disease, University of Rostock, Department Internal Medicine, Extracorporeal Organ Support (CEOS)

- 13 DETHLOFF, T; TOFTENG, F; FRESIKSEN, HJ; HOJSKOV, M; HANSEN, BA; LARSEN, FS. (2008). *Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamic in patients with cirrhosis: A randomized controlled study*. World Journal of Gastroenterology, 14 (13), 2065-2071
- 14 DETRY, O; DE ROOVER, A; HONORÉ, P; MEURISSE, M. (2006). *Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: Pathophysiology and management*. World Journal of Gastroenterology, 12 (46), 7405-7412
- 15 DONATI, G; PISCAGLIA, F; COLI, L; SILVAGNI, E; RIGHINI, R; DONATI, G; PINI, P; STEFONI, S; BOLONDI, L. (2007). *Acute systemic, splanchnic and renal haemodynamic changes induced by Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) treatment in patients with end-stage cirrhosis*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 26, 717-726
- 16 DÖRNER, K. (2001). *Klinische Chemie und Hämatologie*. 4.Auflage. New York, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 130; 297
- 17 DOUMAS, BT; WATSON, WA; BIGGS, HG. (1970). *Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green*. Clinica Chimica Acta, 31, 87-96
- 18 DOUMAS, BT; PETER, TJR. (1996). *Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance*. Clinica Chimica Acta, 258, 3-20
- 19 DREXLER, K; BAUSTIAN, C; RICHTER, G; LUDWIG, J; RAMLOW, W; MITZNER, S. (2009). *Albumin dialysis Molecular Adsorbents Recirculating System: Impact of dialysate albumin concentration on detoxification efficacy*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 13 (5), 393-398
- 20 EL BANAYOSY, A; KIZNER, L; SCHUELER, V; BERGMEIER, S; COBAUGH, D; KOERFER, R. (2004). *First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock*. ASAIO Journal, 50, 332-337
- 21 EVENPOEL, P; LALEMAN, W; WILMER, A; CLAES, K; KUYPERS, D; BAMMES, B; NEVENS, F; VANRENTERGHEM, Y.(2006). *Prometheus versus Molecular Adsorbent Recirculating System: Comparison of efficiency in two different liver detoxification devices*. Artificial Organs, 30 (4), 276-284
- 22 FABIANI, C; PIZZICHINI, M; BERSANI, S; CASCIANI, C; DIGIULIO, S; FORTEZZA, P; MALDONATO, A; PITTALUGA, M. (1990). *Volume flow resistance of a hemodialysis membrane and protein adsorption*. Separation Science and Technology, 25, 593-608
- 23 FRANZ, HE. (1990). *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. Hämodialyse, CAPD, CCPD, Hämoiltration, Hämodiafiltration, Hämoerfusion, Plasmapherese*. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 10-21; 484-491

- 24 FRANZ, HE; HÖRL, WH. (1997). *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik*. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 20-41; 543-548
- 25 GE, D; WU, D; SHI, W; MA, Y; TIAN, X; LIANG, P; ZHANG, Q. (2006). *An albumin-fixed membrane for the removal of protein-bound toxins*. Journal of Biomedical Materials, 1, 170-174
- 26 GRINDT, M; KUHLMANN, M; KÖHLER, H. (2005). *Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse*. 1. Auflage. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG
- 27 GRODZICKI, M; KOTULSKI, M; LEONOWICZ, D; ZIENIEWICZ, K; KRAWCZYK, M. (2009). *Results of treatment of acute liver failure with use of the Prometheus FPSA System*. Transplantation Proceedings, 41, 3079-3081
- 28 HASSANEIN, TI; TOFTENG, F; BROWN, RS; MC GUIRE, B; LYNCH, P; METHA, R; LARSEN, FS; GORNBEIN, J; STANGE, J; BLEI, AT. (2007). *Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis*. Hepatology, 46, 1856-1862
- 29 HEEMANN, U; TREICHEL, U; LOOCK, J; PHILIPP, T; GERKEN, G; MALAGO, M; KLAMMT, S; LOEHR, M; LIEBE, S; MITZNER, S; SCHMIDT, R; STANGE, J. (2002). *Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study*. Hepatology, 36 (4), 949-958
- 30 HEROLD, G (Hrsg.) (2007). *Innere Medizin*. Köln, 503-506; 181
- 31 HESSE, A; WAAGE, P; OSSADNIK, B; WERNER-LADEBECK, H. (2009). *Organspende und Transplantation in Deutschland. 2008 Jahresbericht*. Frankfurt/Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation, 37-40
- 32 HESSEL, FP; BRAMLAGE, P; WASEM, J; MITZNER, SR. (2010). *Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22 (2), 213-220
- 33 HO, DWY; FAN, ST; TO, J; WOO, YH; ZHANG, Z; LAU, C; WONG, J. (2002). *Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model*. Gut, 50, 869-876
- 34 HUANG, Z; GAO, D; LETTERI, JL; CLARK, WR. (2009). *Blood-Membrane interactions during dialysis*. Seminars in Dialysis, 22 (6), 623-628
- 35 HUGHES, R; TON, HY; LANGLEY, P. (1979). *Albumin-coated Amberlite XAD-7 resin for hemoperfusion in acute liver failure. Part II: In vivo evaluation*. Artificial Organs, 3, 23-26
- 36 JANES, CH; DICKSON, ER; OKAZAKI, R; BONDE, S; MC DONAGH, AF; RIGGS, BL. (1995). *Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice*. The Journal of Clinical Investigation, 95, 2581-2586

- 37 KANTOLA, T; KOIVUSALO, AM; HÖCKERSTEDT, K; ISONIEMI, H. (2008). *The effect of Molecular Adsorbent Recirculating System treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients*. *Transplant International*, 21 (9), 857-866
- 38 KANTOLA, T; KOIVUSALO, AM; PARMANEN, S; HÖCKERSTEDT, K; ISONIEMI, H. (2009). *Survival predictors in patients treated with a Molecular Adsorbent Recirculating System*. *World Journal of Gastroenterology*, 15 (24), 3015-3024
- 39 KARVELLAS, CJ; BAGSHAW, SM; MC DERMID, RC; STOLLERY, DE; BAIL, VG; GIBNEY, RTN. (2009). *A case-control study of Single-Pass Albumin Dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure*. *Blood Purification*, 28, 151-158
- 40 KHUROO, MS; KHUROO, MS; FARAHAT KL. (2004). *Molecular Adsorbent Recirculating System for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta-analysis*. *Liver Transplantations*, 10 (9), 1099-1106
- 41 KLAMMT, S; MITZNER, SR; STANGE, J; BRINKMANN, B; DREWELow, B; EMMRICH, J; LIEBE, S; SCHMIDT, R. (2006). *Albumin-binding function is reduced in patients with decompensated cirrhosis and correlates inversely with severity of liver disease assessed by model for end-stage liver disease*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19 (3), 257-263
- 42 KLAMMT, S; MITZNER, SR; STANGE, J; LOOCK, J; HEEMANN, U; EMMRICH, J; REISINGER, EC; SCHMIDT, R. (2008). *Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis*. *Liver Transplantation*, 14, 1333-1339
- 43 KLAMMT, S; KOBALL, S; HICKSTEIN, H; GLOGER, M; HENSCHel, J; MITZNER, SR; STANGE, J; REISINGER, EC. (2009). *Increase of octanoate concentrations during extracorporeal albumin dialysis treatments*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 13 (5), 437-443
- 44 KOKOTOV. (1984). *Ionenaustauscher und Ionenaustausch*. 1. Auflage. Leipzig: VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, 29-45; 83-86
- 45 KORTGEN, A; RAUCHFUSS, F; GÖTZ, M; SETTMACHER, U; BAUER, M; SPONHOLZ, C. (2009). *Albumin dialysis in liver failure: Comparison of Molecular Adsorbent Recirculating System and Single Pass Albumin Dialysis – A retrospective analysis*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 13 (5), 419-425
- 46 KREYMANN, B; SEIGE, M; SCHWEIGART, U; KOPP, KF; CLASSEN, M. (1999). *Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins*. *Journal of Hepatology*, 31, 1080-1085
- 47 LALEMAN, W; WILMER, A; EVENEPOEL, P; ELST, VI; ZEEGERS, M; ZAMAN, Z; VERSLYPE, C; FEVERY, J; NEVENS, F. (2006). *Effect of the Molecular Adsorbent Recirculating System and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure*. *Critical Care*, 10 (4), 1-13

- 48 LANGSDORF, LJ; KRANKEL, LG; ZYDNEY, AL. (1993). *Effect of blood-membrane interactions on solute clearance during hemodialysis*. *ASAIO Journal*, 39, M767-M772
- 49 LANGSDORF, LJ; ZYDNEY, AL. (1994). *Effect of blood contact on the transport properties of hemodialysis membranes: A two-layer membrane model*. *Blood Purification*, 12, 292-307
- 50 LOCATELLI, F; BUONCRISTIANI, U; CANAUD, B; KÖHLER, H; PETITCLERE, T; ZUCHELLI, P. (2005). *Dialysis dose and frequency*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20, 285-296
- 51 LOLEKHA, PH; JARUTHUNYALUCK, S; SRISAWASDI, P. (2001). *Deproteinization of serum: Another approach to eliminate all forms of bilirubin interference on serum creatinin by kinetic Jaffe reaction*. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2001, 15, 116-121
- 52 MARES, J; THONGBOONKERD, V; TUMA, Z; MORAVEC, J; MATEJOVIC, M. (2009). *Specific adsorption of some complement activation proteins to polysulfone dialysis membrane during hemodialysis*. *Kidney International*, 76, 404-413
- 53 MAS, A. (2006). *Hepatic encephalopathy: From pathophysiology to treatment*. *Digestion*, 73, 86-93
- 54 MASHIGE, F; TANAKA, N; MAKI, A; KAMEI, S; YAMANAKA, M. (1981). *Direct spectrophotometry of total bile acids in serum*. *Clinical Chemistry*, 27 (8), 1352-1356
- 55 MEIJERS, BKI; VERHAMME, P; NEVENS, F; HOYLAERTS, MF; BAMMENS, B; WILMER, A; ARNOUT, J; VENRENTERGHEM, Y; EVENPOEL, P. (2007). *Major coagulation disturbances during Fractionated Plasma Separation and Adsorption*. *American Journal of Transplantation*, 7, 2195-2199
- 56 MITZNER, SR; STANGE, J; KLAMMT, S; RISLER, T; ERLEY, CM; BADER, BD; BERGER, ED; LAUCHART, W; PESZYNSKI, P; FREYTAG, J; HICKSTEIN, H; LOOCK, J; LÖHR, JM; LIEBE, S; EMMRICH, J; KORTEN, G; SCHMIDT, R. (2000). *Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial*. *Liver Transplantation*, 6 (3), 277-286
- 57 MITZNER, SR; STANGE, J; KLAMMT, S; PESZYNSKI, P; SCHMIDT, R; NÖLGE-SCHOMBURG, G. (2001A). *Extracorporeal detoxification using the Molecular Adsorbent Recirculating System for critically ill patients with liver failure*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 75-82
- 58 MITZNER, SR; KLAMMT, S; PESZYNSKI, P; HICKSTEIN, H; KORTEN, G; STANGE, J; SCHMIDT, R. (2001B). *Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 5 (5), 417-422
- 59 MITZNER, SR; STANGE, J; PESZYNSKI, P; KLAMMT, S. (2002). *Extracorporeal support of the failing liver*. *Current Opinion in Critical Care*, 8, 171-177

- 60 MITZNER, SR; KLAMMT, S; STANGE, J; SCHMIDT, R. (2006). *Albumin regeneration in liver support-Comparison of different methods*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10(2), 108-117 Journal compilation 2006 International Society for Apheresis
- 61 MITZNER, SR. (2007). *Albumin dialysis: An update*. Current opinion in Nephrology and Hypertension, 16, 589-595
- 62 MORI, L. (1978). *Modified Jendrassik-Grof method for bilirubins adapted to the Abbott bichromatic analyser*. Clinical Chemistry, 24 (10), 1841-1845
- 63 NÖTZEL, CE. (2003). *In-vitro-Untersuchung strukturell und chemisch unterschiedlicher Adsorber für den Einsatz im Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*. Dissertation. Rostock: Universität Rostock, Medizinische Fakultät
- 64 NOVELLI, G; ROSSI, M; PUGLIESE, F; POLI, I; RUBERTO, E; MERTELLI, S; NUDO, F; MORABITO, V; MENNINI, G; BERLOCO, PB. (2007). *Molecular Adsorbents Recirculating System treatment in acute-on-chronic hepatitis patients on the transplant waiting list improves model for end-stage liver disease scores*. Transplantation Proceedings, 39, 1864-1867
- 65 OPPERT, M; RADEMACHER, S; PETRASCH, K; JÖRRES, A. (2009). *Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 13 (5), 426-430
- 66 OURA, K; LIFSHITSN, VG; SARANIN, AA; ZOTOV, AV; KATAYAMA, M. (2003). *Surface Science. An Introduction*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 325-341
- 67 PATZER, J. (2006). *Principles of bound solute dialysis*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10 (2), 118-124
- 68 PESZYNSKI, P; KLAMMT, S; PETERS, E; MITZNER, S; STANGE, J; SCHMIDT, R. (2002). *Albumin dialysis: Single pass versus recirculation (MARS)* Liver, 22 (Suppl.2), 40-2
- 69 PETERS, TJR. (1996). *All about Albumin. Biochemistry, genetics and medical applications*. San Diego, London: Academic Press, 79ff.
- 70 PUGLIESE, F; NOVELLI, G; POLI, L; LEVI SANDRI, GB; DI FOLCO, G; FERRETTI, S; MORABITO, V; RUBERTO, F; BERLOCO, PB. (2008). *Hemodynamic improvement as an additional parameter to evaluate the safety and tolerability of the Molecular Adsorbent Recirculating System in liver failure patients*. Transplantation Proceedings, 40, 1925-1928
- 71 RAHMANN, E; AL SUWAIDA, AK; ASKAR, A. (2008). *Single Pass Albumin Dialysis in hepatorenal syndrome*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 19 (3), 479-484
- 72 REIMANN, S. (2001). *Untersuchung zur Oberflächendiffusion in porösen Medien*. Dissertation. Hannover: Universität Hannover, Fachbereich Chemie

- 73 RIEDE, UN; SCHAEFER, HE. (2001). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- 74 RIFAI, K; MANNS, MP. (2006a). *Review article: Clinical experience with Prometheus*. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10 (2), 132-137
- 75 RIFAI, K; ERNST, T; KRETSCHMER, U; HALLER, H; MANNS, MP; FLISER, D.(2006b). *Removal selectivity of Prometheus: A new extracorporeal liver support device*. World Journal of Gastroenterology, 12 (6), 940-944
- 76 ROZGA, J. (2006). *Liver support technology – an update*. Xenotransplantation, 13, 380-389
- 77 SALIBA, F; CAMUS, C; DURAND, F; MATHURIN, P; DELAFOSSE, B; BARANGES, K; PERRIGAULT, PF; REVEL, P; SERFATY, L; BELNARD, M; LETIERCE, A; ICHAI, P; SAMUEL, D. (2009). *Predictive factors of transplant free survival in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure: Results from a randomized controlled multicenter trial*. Journal of Hepatology, 50 (Suppl 1), S89-S90
- 78 SAUER, IM; GOETZ, M; STEFFEN, I; WALTER, G; KEHR, DC; SCHWARTLANDER, R; HWANG, YJ; PASCHER, A; GERLACH, JC; NEUHAUS, P. (2004). *In vitro comparison of the Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS) and Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)*. Hepatology, 39, 1408-1414
- 79 SCHMIDT, LE; WANG, LE; HANSEN, BA; LARSEN, FS. (2003). *Systemic hemodynamic effects of treatment with the Molecular Adsorbents Recirculating System in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial*. Liver Transplantation, 9 (3), 290-297
- 80 SCHÖNWEISS, G. (1996). *Plädoyer für die individuelle Dialyse*. Dialyse Fibel. 2. Auflage. Bad Kissingen: Abakiss Verlag, 169-173
- 81 SELIGSON, D; MARINO, J; DODSON, E. (1957). *Determination of sulfobromophthalein in serum*. Clinical Chemistry, 3 (5), 638-645
- 82 SEN, S; DAVIES, NA; MOOKERJEE, RP; CHESHIRE, LM; HODGES, SJ; WILLIAMS, R; JALAN, R. (2004a). *Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study*. Liver Transplantation, 10 (9), 1109-1119
- 83 SEN, S; JALAN, R. (2004b). *The role of the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in the management of liver failure*. Perfusion, (19), 43-48
- 84 SEN, S; WILLIAMS, R; JALAN, R. (2005). *Emerging indications for albumin dialysis*. The American Journal of Gastroenterology, 100, 468-475
- 85 SHI, W; ZHANG, F; JIANG, L; WANG, S; XU, H. (2004). *Facilitated transport of lipophilic toxins through polysulfone membrane using albumin as a carrier*. Molecular simulations, 30 (2), 117-120

- 86 SHI, W; ZHANG, F; ZHANG, G; GE, D; ZHANG, Q. (2005). *Adsorption of bilirubin on poly-L-lysine containing nylon membranes: applications in affinity chromatography*. *Polymer International*, 54, 790-795
- 87 SIKOLE, M; SIEVEKING, C; KRAUSE, A; WEISS-REINIG, H; MITZNER, S; SCHMIDT, R; STANGE, J. (2007). *Convective transport of albumin bound toxins in the MARS*. Extracorporeal Organ Support (CEOS), Department Internal Medicine, University of Rostock 9th International Symposium on Albumin Dialysis in Liver disease
- 88 SOLDIN, JS. (1999). *Free Drug Measurement*. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 123, 822-823
- 89 STADLBAUER, V; KRISPER, P; BEUERS, U; HADITSCH, B; SCHNEDITZ, D; JUNG, A; PUTZ-BANKUTI, C; HOLZER, H; TRAUNER, M; STAUBER, RE. (2007a). *Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure*. *ASAIO Journal*, 53 (2), 187-199
- 90 STADLBAUER, V; JALAN, R. (2007b). *Acute liver failure: liver support therapies*. *Current Opinion in Critical Care*, 13, 215-221
- 91 STADLBAUER, V; WRIGHT, GAK; JALAN, R. (2009). *Role of artificial liver support in hepatic encephalopathy*. *Metabolic Brain Disease*, 24 (1), 15-26
- 92 STANGE, J; MITZNER, S; RAMLOW, W; GLIESCHE, T; HICKSTEIN, H; SCHMIDT, R. (1993). *A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins*. *ASAIO Journal*, 39, M621-M625
- 93 STANGE, J; MITZNER, SR; RISLER, T; ERLEY, CM; LAUCHART, W; GOEHL, H; KLAMMT, S; PESZYNSKI, P; FREYTAG, J; HICKSTEIN, H; LÖHR, M; LIEBE, S; SCHARECK, W; HOPT, UT; SCHMIDT, R. (1999). *Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): Clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support*. *Artificial Organs*, 23 (4), 319-330
- 94 STEINER, C; SEN, S; STANGE, J; WILLIAMS, R; JALAN, R. (2004). *Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: Implications for understanding the pathophysiology of liver failure and its management*. *Liver Transplantation*, 10 (12), 1531-1538
- 95 SZYSZKOWITZ, T. (2008). *Entwicklung eines Zweikompartimentmodells zur Untersuchung und Optimierung universeller Entgiftungseigenschaften von Leberunterstützungsverfahren-Untersuchungen am in-vitro-Modell des Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*. Dissertation. Rostock: Universität Rostock, Medizinische Fakultät
- 96 TAN, HK. (2004). *Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)*. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 33, 329-35
- 97 TAN, HK; YANG, WS; CHOW, P; LUI, HF; CHOONG, HL; WONG, KS. (2007). *Anticoagulation minimization is safe and effective in albumin liver dialysis using the Molecular Adsorbent Recirculation System*. *Artificial Organs*, 31 (3), 193-199

- 98 TURLEY, SD; DIETSCHY, JM. (1978). *Re-evaluation of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase assay for total bile acids in bile*. Journal of Lipid Research, 19, 924-928
- 99 VOLK, ML; MARRERO, JA. (2006). *Advances in critical hepatology*. Minerva Anestesiologica, 72, 269-81
- 100 WAI, CT; LIM, SG; AUNG, MO; LEE, YM; SUTEDJA, DS; DAN, YY; AW, MM; QUAK, SH; LEE, MK; DA COSTA, M; PRAHBAKARAN, K; LEE, KH. (2007). *MARS: a futile tool in centres without liver transplant support*. Liver International, 27, 69-75
- 101 WETZELS, E; COLOMBI, A; DITTRICH, P; GURLAND, HJ; KESSEL, M; KLINKMANN, H. (1986). *Hämodialyse, Peritonealdialyse, Membranplasmapherese und verwandte Verfahren*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 21-76
- 102 WOLFF, B; MACHILL, K; SCHUMACHER, D; SCHULZKI, I. (2007). *MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: A single-center experience*. Liver Transplantation, 13, 1189-1192
- 103 XU, X; YANG, Y; ZHU, N. (2009). *Characteristics and molecular mechanism of adhesion proteins on reused hemodialysis membranes*. Blood Purification, 27, 321-329

7 Anhang

7.1 Tabellen

7.1.1 Tabellen für den Abschnitt Material und Methoden

Tabelle A2.1 Angaben zu den verwendeten Chemikalien.

Toxin	Herstellerangaben	Hersteller
Ammoniak	Ammoniumchlorid	VEB Jenapharm-Laborchemie Apolda
Kreatinin	Creatinin anhydrous	Sigma
BSP	Sulfobromophtalein	Sigma
Gallensäure	Sodium chenodesoxycolate, minumim 97%	Sigma
konjugiertes Bilirubin	Bilirubin conjugate	Calbiochem
unkonjugiertes Bilirubin	Bilirubin unkonjugiert Mixed Isomer	Sigma
N-Acetyltryptophan	N-Acetyltryptophan NAC-T	Sigma
Oktanoat	Caprylic acid (n-octanoic acid)	Sigma
Harnstoff	Urea Sigma ultra	Sigma
Diazepam	Diazepam-Ratiopharm 10 Injektionslsg.	Ratiopharm
Albumin	Humanes Serum Albumin 20 % salzarm	LB Behring; geliefert durch Albutec
Natronlauge	Natronlauge	Universität Rostock; Zentralapotheke des Klinikums
Essigsäure 100%	Eisessig	Merck
destilliertes Wasser	Aqua destilata	Universität Rostock, CEOS

Tabelle A2.2 Geräte im Patientenkreislauf im Zwei-Kompartiment-Modell des MARS-Versuchsaufbaus.

Versuch	Pumpe im Patientenkreislauf	Hersteller	Infusomat	Hersteller
40	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
45	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
47	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
91	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
92	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
93	BP10-1A	Gambro AG	Infusomat	Fresenius
103	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius
108	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius
109	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius

Tabelle A2.3 Geräte im Mittelkreislauf und Dialysekreislauf im Zwei-Kompartiment-Modell des MARS-Versuchsaufbaus.

Versuche	Pumpe im Mittelkreislauf	Hersteller	Pumpe im Dialysekreislauf	Hersteller
40	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
45	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
47	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
91	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
92	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
93	MARS Monitor 1	Teraklin AG	ISM 898	Ismatec
103	MARS Monitor 1	Teraklin AG	Trio CVVHD-System	Braun
108	MARS Monitor 1	Teraklin AG	Trio CVVHD-System	Braun
109	MARS Monitor 1	Teraklin AG	Trio CVVHD-System	Braun

Tabelle A2.4 Membranen im Zwei-Kompartiment-Modell des MARS-Versuchsaufbaus.

Versuche	Membran im Patientenkreislauf	Hersteller	Membran im Dialysekreislauf	Hersteller
40	MARS-Flux 2.1 Blood	Teraklin AG	DiaFlux 1.8	Teraklin AG
45	MARS-Flux 2.1 Blood	Teraklin AG	DiaFlux 1.8	Teraklin AG
47	MARS-Flux 2.1 Blood	Teraklin AG	DiaFlux 1.8	Teraklin AG
91	TS-1.8UL	Toray Industries Inc.	DiaFlux 1S	Teraklin AG
92	TS-1.8UL	Toray Industries Inc.	DiaFlux 1S	Teraklin AG
93	TS-1.8UL	Toray Industries Inc.	DiaFlux 1S	Teraklin AG
103	Sample-Filter Membrane Typ Large-Pore	?	DiaFlux 1S	Teraklin AG
108	Sample-Filter Membrane Typ Large-Pore	?	DiaFlux 1S	Teraklin AG
109	Sample-Filter Membrane Typ Large-Pore	?	DiaFlux 1S	Teraklin AG

Tabelle A2.5 Adsorber im Zwei-Kompartiment-Modell des MARS-Versuchsaufbaus.

Versuche	Aktivkohle-adsorber	Hersteller	Anionen-austauscher	Hersteller	Partikel-filter	Hersteller
40	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
45	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
47	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
91	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
92	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
93	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
103	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
108	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG
109	DiaMARS AC 250	Teraklin AG	DiaMARS IE 250	Teraklin AG	F-filter	Teraklin AG

Tabelle A2.6 Geräte im Patientenkompartiment im Zwei-Kompartiment-Modell des MPAD-Versuchsaufbaus.

Versuche	Pumpe Patientenkompartiment	Hersteller	Infusomat	Hersteller
111	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius
112	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius
113	Trio CVVHD-System	Braun	Infusomat	Fresenius

Tabelle A2.7 Geräte im Mittelkreislauf für die Filtration und die Substitution im Zwei-Kompartiment-Modell des MPAD-Versuchsaufbaus.

Versuche	Pumpe Mittel-kreislauf	Hersteller	Pumpe Filtration	Hersteller	Pumpe Substitution	Hersteller
111	ISM 898	Ismatec	Trio CVVHD-System	Braun	Trio CVVHD-System	Braun
112	ISM 898	Ismatec	Trio CVVHD-System	Braun	Trio CVVHD-System	Braun
113	ISM 898	Ismatec	Trio CVVHD-System	Braun	Trio CVVHD-System	Braun

Tabelle A2.8 Membranen im Zwei-Kompartiment-Modell des MPAD-Versuchsaufbaus.

Versuche	Membran im Patientenkreislauf	Hersteller	Membran für die Filtration	Hersteller
111	Synclear 0.2	Membrana	Hemoflow HPS Kapillardialysator	Fresenius
112	Synclear 0.2	Membrana	Hemoflow HPS Kapillardialysator	Fresenius
113	Synclear 0.2	Membrana	Hemoflow HPS Kapillardialysator	Fresenius

Tabelle A2.9 Adsorber im Zwei-Kompartiment-Modell des MPAD-Versuchsaufbaus.

Versuche	Aktivkohleadsorber	Hersteller
111	Hepalbin	Albutec
112	Hepalbin	Albutec
113	Hepalbin	Albutec

7.1.2 Tabellen für den Abschnitt Ergebnisse

Tabelle A3.1 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Patienteneingang (Pi) in % in der MARS-Flux- und in der TS-1.8UL-Versuchsreihen.

Zeit [min]	NH3 [%] MARS-Flux	±SA	NH3 [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	102,63	4,26	97,84	5,93	n.s.
20	104,80	1,29	101,52	9,45	n.s.
30	110,71	1,76	105,64	10,19	n.s.
45	115,67	2,21	108,38	7,51	n.s.
60	120,17	5,04	111,13	12,30	n.s.
90	131,08	5,40	117,42	15,65	n.s.
120	133,07	5,32	119,02	10,59	n.s.
150	136,87	7,90	119,41	12,87	n.s.
180	138,07	5,91	121,97	11,66	n.s.
240	142,20	6,55	128,87	19,13	n.s.
300	143,80	9,08	124,08	19,43	n.s.
360	142,79	8,18	124,82	18,92	n.s.

Tabelle A3.2 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Patienteneingang (Pi) in % zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	NH3 [%] MARS-Flux	±SA	NH3 [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	102,63	4,26	97,52	6,83	n.s.
20	104,80	1,29	98,11	5,46	n.s.
30	110,71	1,76	99,97	8,31	n.s.
45	115,67	2,21	102,93	9,17	n.s.
60	120,17	5,04	103,96	11,64	n.s.
90	131,08	5,40	105,35	10,01	p<0,05
120	133,07	5,32	109,88	12,97	p<0,05
150	136,87	7,90	109,43	11,45	p<0,05
180	138,07	5,91	115,60	18,36	n.s.
240	142,20	6,55	122,19	0,69	p<0,05
300	143,80	9,08	118,07	3,78	p<0,05
360	142,79	8,18	109,60	2,11	p<0,05

Tabelle A3.3 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Ammoniak zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Kum. Clearance NH3 [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance NH3 [ml/min] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0-30	22,00	0,59	23,69	3,40	n.s.
30-60	22,72	1,67	25,27	3,34	n.s.
60-120	18,85	0,79	21,28	2,23	n.s.
120-180	17,41	0,75	19,84	1,99	n.s.
180-360	16,72	0,78	19,13	2,20	n.s.

Tabelle A3.4 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Ammoniak der MARS-Flux- und der MARS-Flux-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance NH3 [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance NH3 [ml/min] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0-30	22,00	0,59	25,58	2,77	n.s.
30-60	22,72	1,67	27,18	3,52	n.s.
60-120	18,85	0,79	23,11	2,96	n.s.
120-180	17,41	0,75	21,18	3,45	n.s.
180-360	16,72	0,78	19,33	0,98	p<0,05

Tabelle A3.5 Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Kreatinin [%] MARS-Flux	±SA	Kreatinin [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	91,45	5,69	85,81	3,33	n.s.
20	89,49	4,14	77,09	9,43	n.s.
30	88,04	3,14	75,64	11,73	n.s.
45	87,49	1,77	76,83	11,30	n.s.
60	87,70	3,92	77,31	13,33	n.s.
90	91,30	4,06	87,35	25,21	n.s.
120	91,93	3,82	84,90	13,83	n.s.
150	93,90	4,81	84,67	13,91	n.s.
180	94,16	4,31	86,64	11,53	n.s.
240	97,22	4,53	90,39	16,89	n.s.
300	99,25	5,12	88,64	16,29	n.s.
360	98,55	5,12	94,14	14,50	n.s.

Tabelle A3.6 Vergleich der Mittelwerte und der Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Kreatinin [%] MARS-Flux	±SA	Kreatinin [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	91,45	5,69	89,26	5,37	n.s.
20	89,49	4,14	86,33	7,01	n.s.
30	88,04	3,14	83,04	9,20	n.s.
45	87,49	1,77	82,38	11,47	n.s.
60	87,70	3,92	82,50	11,92	n.s.
90	91,30	4,06	85,34	13,61	n.s.
120	91,93	3,82	88,98	11,76	n.s.
150	93,90	4,81	91,45	13,37	n.s.
180	94,16	4,31	105,23	35,33	n.s.
240	97,22	4,53	103,66	21,50	n.s.
300	99,25	5,12	102,31	17,43	n.s.
360	98,55	5,12	99,75	17,83	n.s.

Tabelle A3.7 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Kreatinin zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Kreatinin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Kreatinin [ml/min] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0-30	35,51	1,05	39,64	3,91	n.s.
30-60	33,50	1,52	38,84	7,39	n.s.
60-120	30,28	1,33	34,35	6,63	n.s.
120-180	28,62	1,28	31,59	5,08	n.s.
180-360	24,30	1,14	26,53	4,02	n.s.

Tabelle A3.8 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Kreatinin zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Kreatinin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Kreatinin [ml/min] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0-30	35,51	1,05	37,18	3,07	n.s.
30-60	33,50	1,52	35,92	4,77	n.s.
60-120	30,28	1,33	32,10	4,24	n.s.
120-180	28,62	1,28	27,56	7,50	n.s.
180-360	24,30	1,14	21,98	6,91	n.s.

Tabelle A3.9 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Harnstoff [%] MARS-Flux	±SA	Harnstoff [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	109,82	4,22	101,33	7,98	n.s.
20	122,91	7,03	111,73	14,75	n.s.
30	137,69	5,47	125,12	15,54	n.s.
45	160,05	10,59	142,89	17,08	n.s.
60	172,69	13,53	152,33	22,94	n.s.
90	191,40	14,23	176,39	31,76	n.s.
120	206,83	19,76	182,27	16,80	n.s.
150	217,85	21,70	193,50	18,70	n.s.
180	222,17	25,53	200,26	13,50	n.s.
240	229,02	23,76	207,05	24,85	n.s.
300	225,64	27,37	204,76	32,47	n.s.
360	227,53	25,27	206,37	26,84	n.s.

Tabelle A3.10 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Harnstoff [%] MARS-Flux	±SA	Harnstoff [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	109,82	4,22	107,33	5,91	n.s.
20	122,91	7,03	119,90	6,93	n.s.
30	137,69	5,47	127,39	8,46	n.s.
45	160,05	10,59	140,01	12,03	n.s.
60	172,69	13,53	151,20	10,91	n.s.
90	191,40	14,23	164,08	12,02	n.s.
120	206,83	19,76	171,81	16,45	n.s.
150	217,85	21,70	180,25	15,25	n.s.
180	222,17	25,53	200,21	35,83	n.s.
240	229,02	23,76	201,78	7,15	n.s.
300	225,64	27,37	190,64	11,69	n.s.
360	227,53	25,27	186,72	5,64	n.s.

Tabelle A3.11 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Harnstoff zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Harnstoff [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Harnstoff [ml/min] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0-30	33,85	1,82	38,04	5,18	n.s.
30-60	25,95	3,03	31,09	6,26	n.s.
60-120	17,37	1,89	20,29	2,55	n.s.
120-180	18,10	2,08	20,24	1,60	n.s.
180-360	16,58	1,78	18,29	1,59	n.s.

Tabelle A3.12 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Harnstoff zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance	±SA	Clearance	±SA	Signifikanz
	Harnstoff [ml/min] MARS-Flux		Harnstoff [ml/min] Large-Pore		
0-30	33,85	1,82	37,28	2,82	n.s.
30-60	25,95	3,03	31,04	2,62	n.s.
60-120	17,37	1,89	21,32	2,07	n.s.
120-180	18,10	2,08	20,39	3,71	n.s.
180-360	16,58	1,78	17,82	1,46	n.s.

Tabelle A3.13 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Direktes Bilirubin [%]	±SA	Direktes Bilirubin [%]	±SA	Signifikanz
	MARS-Flux		TS-1.8UL		
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	85,51	2,82	89,31	3,43	n.s.
20	65,64	3,42	70,29	2,59	n.s.
30	50,79	5,12	57,29	2,90	n.s.
45	39,22	4,44	46,01	4,21	n.s.
60	32,51	2,71	37,00	3,30	n.s.
90	24,19	3,97	28,58	2,77	n.s.
120	21,58	1,20	23,83	2,28	n.s.
150	20,77	0,50	20,57	1,84	n.s.
180	20,46	0,69	18,24	2,92	n.s.
240	19,87	1,04	17,55	2,94	n.s.
300	20,11	1,75	16,48	3,49	n.s.
360	20,63	2,64	15,60	4,26	n.s.

Tabelle A3.14 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Dir. Bilirubin [%]	±SA	Dir. Bilirubin [%]	±SA	Signifikanz
	MARS-Flux		Large-Pore		
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	85,51	2,82	94,43	1,22	p<0,01
20	65,64	3,42	87,77	2,20	p<0,01
30	50,79	5,12	81,97	5,31	p<0,01
45	39,22	4,44	75,06	6,63	p<0,01
60	32,51	2,71	70,53	10,19	p<0,01
90	24,19	3,97	61,54	12,31	p<0,01
120	21,58	1,20	54,15	13,73	p<0,05
150	20,77	0,50	49,65	14,28	p<0,05
180	20,46	0,69	44,19	11,91	p<0,05
240	19,87	1,04	41,27	3,82	p<0,01
300	20,11	1,75	31,69	3,68	p<0,05
360	20,63	2,64	27,56	1,44	p<0,05

Tabelle A3.15 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von direktem Bilirubin zwischen der Mars-Flux und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0-30	11,51	1,71	9,34	0,97	n.s.
30-60	13,95	1,00	13,58	0,94	n.s.
60-120	8,43	1,07	8,47	0,62	n.s.
120-180	4,66	0,67	7,42	1,30	p<0,05
180-360	3,97	0,69	5,43	1,38	n.s.

Tabelle A3.16 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von direktem Bilirubin zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0-30	11,51	1,71	1,12	1,77	p<0,01
30-60	13,95	1,00	5,98	2,37	p<0,01
60-120	8,43	1,07	5,35	1,57	p<0,05
120-180	4,66	0,67	4,68	0,58	n.s.
180-360	3,97	0,69	4,06	0,50	n.s.

Tabelle A3.17 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gallensäure [%] MARS-Flux	±SA	Gallensäure [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	90,43	0,67	94,09	1,27	p<0,05
20	78,58	1,92	78,89	1,00	n.s.
30	69,59	1,75	68,74	2,04	n.s.
45	60,26	3,15	61,12	3,08	n.s.
60	54,58	2,40	55,45	2,08	n.s.
90	48,67	2,54	52,39	2,76	n.s.
120	46,24	2,85	49,86	1,59	n.s.
150	44,62	2,69	48,46	2,33	n.s.
180	44,40	3,30	47,63	1,67	n.s.
240	43,26	2,84	46,86	1,32	n.s.
300	44,64	2,30	48,42	2,24	n.s.
360	45,42	2,85	50,53	2,18	n.s.

Tabelle A3.18 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Patienteneingang zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gallensäure [%] MARS-Flux	±SA	Gallensäure [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	90,43	0,67	98,69	1,62	p<0,01
20	78,58	1,92	94,95	1,65	p<0,01
30	69,59	1,75	91,51	3,17	p<0,01
45	60,26	3,15	88,60	4,39	p<0,01
60	54,58	2,40	87,03	8,49	p<0,01
90	48,67	2,54	82,51	10,95	p<0,01
120	46,24	2,85	80,58	11,94	p<0,01
150	44,62	2,69	79,34	12,32	p<0,01
180	44,40	3,30	77,67	14,46	p<0,05
240	43,26	2,84	81,45	20,53	p<0,05
300	44,64	2,30	81,99	22,04	n.s.
360	45,42	2,85	78,71	24,40	n.s.

Tabelle A3.19 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Gallensäure zwischen der MARS-Flux und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Gallensäure [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Gallensäure [ml/min] TS-1.8UL	SA	Signifikanz
0-30	11,86	0,58	12,15	0,68	n.s.
30-60	8,25	0,53	7,52	0,33	n.s.
60-120	5,53	0,42	4,60	0,31	p<0,05
120-180	4,91	0,50	4,67	0,19	n.s.
180-360	2,48	0,19	2,09	0,17	n.s.

Tabelle A3.20 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Gallensäure zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Gallensäure [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Gallensäure [ml/min] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0-30	11,86	0,58	4,56	1,06	p<0,001
30-60	8,25	0,53	2,47	2,01	p<0,01
60-120	5,53	0,42	3,16	0,92	p<0,05
120-180	4,91	0,50	3,12	0,91	p<0,05
180-360	2,48	0,19	1,70	0,81	n.s.

Tabelle A3.21 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux-Versuchsreihe und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	BSP [%]		BSP [%]		Signifikanz
	MARS-Flux	±SA	TS-1.8UL	±SA	
0	100,00	0,00	100,00	0,00	n.s.
10	93,72	1,75	97,22	3,17	n.s.
20	83,39	3,87	87,11	4,37	n.s.
30	75,23	4,75	78,19	4,31	n.s.
45	66,95	5,78	70,97	6,42	n.s.
60	61,72	5,77	63,04	3,92	n.s.
90	55,78	5,72	56,33	3,89	n.s.
120	53,64	4,88	52,02	3,41	n.s.
150	52,91	4,35	50,05	3,34	n.s.
180	53,46	3,72	49,28	2,65	n.s.
240	56,89	3,58	48,98	2,14	p<0,05
300	59,90	3,10	49,25	3,41	p<0,05
360	64,43	5,42	52,08	3,20	p<0,05

Tabelle A3.22 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Patienteneingang zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	BSP [%]		BSP [%]		Signifikanz
	MARS-Flux	±SA	Large-Pore	±SA	
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	93,72	1,75	99,32	1,17	p<0,05
20	83,39	3,87	97,52	0,39	p<0,01
30	75,23	4,75	96,17	1,41	p<0,01
45	66,95	5,78	95,25	2,46	p<0,01
60	61,72	5,77	94,12	3,39	p<0,01
90	55,78	5,72	93,88	5,32	p<0,01
120	53,64	4,88	95,90	5,86	p<0,01
150	52,91	4,35	96,35	5,52	p<0,01
180	53,46	3,72	98,12	9,71	p<0,01
240	56,89	3,58	102,24	12,86	p<0,01
300	59,90	3,10	105,30	11,37	p<0,01
360	64,43	5,42	101,20	16,22	p<0,05

Tabelle A3.23 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von BSP zwischen der MARS-Flux-Versuchsreihe und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance		Clearance		Signifikanz
	BSP [ml/min] MARS-Flux	±SA	BSP [ml/min] TS-1.8UL	±SA	
0-30	8,24	1,58	7,25	1,44	n.s.
30-60	7,84	0,92	8,22	0,37	n.s.
60-120	6,75	0,41	7,38	0,32	n.s.
120-180	4,80	0,45	5,77	0,40	n.s.
180-360	3,46	0,52	4,67	0,35	p<0,05

Tabelle A3.24 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von BSP zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance BSP [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance BSP [ml/min] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0-30	8,24	1,58	1,26	0,47	p<0,01
30-60	7,84	0,92	2,14	0,95	p<0,01
60-120	6,75	0,41	2,68	0,53	p<0,01
120-180	4,80	0,45	2,30	0,78	p<0,01
180-360	3,46	0,52	2,45	0,53	n.s.

Tabelle A3.25 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Indir. Bilirubin [%] MARS-Flux	±SA	Indir. Bilirubin [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	99,57	3,51	103,19	0,78	n.s.
20	96,73	3,07	99,30	1,22	n.s.
30	96,48	3,49	97,75	2,22	n.s.
45	94,89	2,69	96,06	1,01	n.s.
60	94,64	2,53	94,18	4,46	n.s.
90	95,14	1,35	94,79	3,74	n.s.
120	95,36	1,89	94,00	2,21	n.s.
150	95,17	3,58	94,77	3,08	n.s.
180	96,42	2,07	95,51	3,46	n.s.
240	100,28	0,49	97,37	5,20	n.s.
300	102,62	1,64	96,72	9,64	n.s.
360	105,18	0,12	101,82	5,39	n.s.

Tabelle A3.26 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Indir. Bilirubin [%] MARS-Flux	±SA	Indir. Bilirubin [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	99,57	3,51	102,05	2,34	n.s.
20	96,73	3,07	99,86	3,86	n.s.
30	96,48	3,49	98,31	4,70	n.s.
45	94,89	2,69	97,61	3,67	n.s.
60	94,64	2,53	96,75	5,29	n.s.
90	95,14	1,35	92,50	3,42	n.s.
120	95,36	1,89	90,50	4,68	n.s.
150	95,17	3,58	88,26	4,24	n.s.
180	96,42	2,07	87,12	2,95	p<0,05
240	100,28	0,49	84,82	3,21	p<0,01
300	102,62	1,64	84,76	7,87	p<0,05
360	105,18	0,12	75,51	10,92	p<0,05

Tabelle A3.27 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von indirektem Bilirubin zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance		Clearance		Signifikanz
	Indir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Indir. Bilirubin [ml/min] TS-1.8UL	±SA	
0-30	0,87	1,16	0,45	0,74	n.s.
30-60	0,00	0,34	0,61	0,84	n.s.
60-120	-0,37	0,24	-0,23	0,54	n.s.
120-180	-0,10	0,09	-0,18	0,34	n.s.
180-360	-0,16	0,13	-0,01	0,11	n.s.

Tabelle A3.28 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von indirektem Bilirubin zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance		Clearance		Signifikanz
	Indir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA MF	Indir. Bilirubin [ml/min] Large-Pore	±SA LP	
0-30	0,87	1,16	0,26	1,57	n.s.
30-60	0,00	0,34	-0,08	0,47	n.s.
60-120	-0,37	0,24	0,81	1,11	n.s.
120-180	-0,10	0,09	0,70	0,31	p<0,05
180-360	-0,16	0,13	1,05	0,64	p<0,05

Tabelle A3.29 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	HSA [%]		HSA [%]		Signifikanz
	MARS-Flux	±SA	TS-1.8UI	±SA	
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	103,15	0,87	106,07	2,11	n.s.
20	104,33	2,24	106,44	5,49	n.s.
30	106,43	1,74	108,09	5,26	n.s.
45	106,69	1,51	111,20	4,34	n.s.
60	105,98	3,84	113,32	9,01	n.s.
90	111,47	3,31	119,20	7,78	n.s.
120	115,30	2,63	123,27	6,41	n.s.
150	119,93	2,58	127,61	6,80	n.s.
180	122,01	4,08	129,68	3,96	n.s.
240	127,14	5,07	136,39	9,23	n.s.
300	134,04	8,86	139,62	13,78	n.s.
360	141,31	9,86	148,68	5,23	n.s.

Tabelle A3.30 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	HSA [%] MARS-Flux	±SA	HSA [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	103,15	0,87	112,23	1,07	p<0,01
20	104,33	2,24	117,46	1,91	p<0,01
30	106,43	1,74	120,36	0,69	p<0,01
45	106,69	1,51	124,57	1,36	p<0,01
60	105,98	3,84	124,72	7,66	p<0,05
90	111,47	3,31	135,22	2,43	p<0,01
120	115,30	2,63	142,63	2,87	p<0,01
150	119,93	2,58	144,34	3,21	p<0,01
180	122,01	4,08	145,76	4,79	p<0,01
240	127,14	5,07	150,58	10,39	p<0,05
300	134,04	8,86	153,31	14,26	n.s.
360	141,31	9,86	153,61	16,52	n.s.

Tabelle A3.31 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Antithrombin III im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Antithrombin III [%] MARS-Flux	±SA	Antithrombin III [%] TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
30	94,34	8,00	98,18	1,85	n.s.
90	107,43	0,16	97,23	5,44	n.s.
180	104,21	11,29	90,86	7,69	n.s.
300			89,27	2,88	n.s.
360	97,17	4,00	91,31	8,92	n.s.

Tabelle A3.32 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Antithrombin III im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Antithrombin III [%] MARS-Flux	±SA	Antithrombin III [%] Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
30	94,34	8,00	93,09	5,41	n.s.
90	107,43	0,16	90,01	5,74	p<0,01
180	104,21	11,29	79,35	8,60	p<0,05
300			78,38	0,28	
360	97,17	4,00	82,01	4,87	p<0,01

Tabelle A3.33 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Ammoniak über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient NH3		Gradient NH3		Signifikanz
	MARS-Flux	±SA	TS-1.8UL	±SA	
0	1,25	0,12	1,21	0,15	
10	1,21	0,03	1,16	0,02	n.s.
20	1,18	0,04	1,14	0,01	n.s.
30	1,17	0,06	1,13	0,01	n.s.
45	1,15	0,05	1,16	0,08	n.s.
60	1,14	0,02	1,13	0,01	n.s.
90	1,13	0,03	1,09	0,04	n.s.
120	1,11	0,03	1,12	0,01	n.s.
150	1,11	0,03	1,12	0,03	n.s.
180	1,11	0,03	1,14	0,01	n.s.
240	1,12	0,03	1,12	0,04	n.s.
300	1,12	0,01	1,10	0,05	n.s.
360	1,11	0,01	1,10	0,05	n.s.

Tabelle A3.34 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Ammoniak über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient NH3		Gradient NH3		Signifikanz
	MARS-Flux	±SA	Large-Pore	±SA	
0	1,25	0,12	1,46	0,10	
10	1,21	0,03	1,33	0,08	n.s.
20	1,18	0,04	1,27	0,08	n.s.
30	1,17	0,06	1,25	0,09	n.s.
45	1,15	0,05	1,24	0,07	n.s.
60	1,14	0,02	1,25	0,09	n.s.
90	1,13	0,03	1,21	0,10	n.s.
120	1,11	0,03	1,23	0,09	n.s.
150	1,11	0,03	1,23	0,12	n.s.
180	1,11	0,03	1,25	0,10	n.s.
240	1,12	0,03	1,29	0,14	n.s.
300	1,12	0,01	1,29	0,12	n.s.
360	1,11	0,01	1,30	0,14	n.s.

Tabelle A3.35 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Kreatinin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Kreatinin MARS-Flux	±SA	Gradient Kreatinin TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	1,3968	0,1074	1,4467	0,2971	n.s.
10	1,2737	0,1706	1,2047	0,0958	n.s.
20	1,2818	0,1103	1,1447	0,04	n.s.
30	1,2557	0,0951	1,1252	9,22E-03	n.s.
45	1,2252	0,0975	1,1582	0,0358	n.s.
60	1,23	0,0755	1,1496	0,0411	n.s.
90	1,2304	0,0666	1,1069	0,0448	n.s.
120	1,2135	0,0662	1,1555	7,57E-03	n.s.
150	1,2103	0,0556	1,3067	0,2721	n.s.
180	1,1863	0,0574	1,5995	0,7515	n.s.
240	1,1601	0,088	1,1522	0,0252	n.s.
300	1,1953	0,072	1,1357	0,0477	n.s.
360	1,1485	0,0705	1,0608	0,0776	n.s.

Tabelle A3.36 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Kreatinin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Kreatinin MARS-Flux	±SA	Gradient Kreatinin Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	1,40	0,11	2,49	0,47	p<0,05
10	1,27	0,17	1,95	0,45	n.s.
20	1,28	0,11	1,93	0,35	p<0,05
30	1,26	0,10	1,89	0,28	p<0,05
45	1,23	0,10	1,79	0,28	p<0,05
60	1,23	0,08	1,75	0,27	p<0,05
90	1,23	0,07	1,71	0,31	n.s.
120	1,21	0,07	1,72	0,27	p<0,05
150	1,21	0,06	1,71	0,28	p<0,05
180	1,19	0,06	1,72	0,37	n.s.
240	1,16	0,09	1,73	0,35	n.s.
300	1,20	0,07	1,70	0,33	n.s.
360	1,15	0,07	1,72	0,35	n.s.

Tabelle A3.37 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Harnstoff über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Harnstoff MARS-Flux	±SA	Gradient Harnstoff TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	1,43	0,13	1,12	0,31	n.s.
10	1,37	0,09	1,53	0,03	n.s.
20	1,28	0,08	1,31	0,04	n.s.
30	1,26	0,05	1,23	0,03	n.s.
45	1,23	0,06	1,19	0,03	n.s.
60	1,21	0,07	1,19	0,03	n.s.
90	1,17	0,01	1,17	0,03	p<0,05
120	1,19	0,07	1,11	0,01	n.s.
150	1,20	0,04	1,15	0,02	n.s.
180	1,17	0,04	1,17	0,05	n.s.
240	1,16	0,05	1,19	0,08	n.s.
300	1,14	0,03	1,10	0,05	n.s.
360	1,16	0,05	1,12	0,04	n.s.

Tabelle A3.38 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Harnstoff über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Harnstoff MARS-Flux	±SA	Gradient Harnstoff Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	1,43	0,13	2,22	0,48	n.s.
10	1,37	0,09	1,64	0,28	n.s.
20	1,28	0,08	1,56	0,23	n.s.
30	1,26	0,05	1,47	0,16	n.s.
45	1,23	0,06	1,39	0,14	n.s.
60	1,21	0,07	1,35	0,14	n.s.
90	1,17	0,01	1,31	0,10	n.s.
120	1,19	0,07	1,30	0,09	n.s.
150	1,20	0,04	1,30	0,15	n.s.
180	1,17	0,04	1,33	0,22	n.s.
240	1,16	0,05	1,37	0,19	n.s.
300	1,14	0,03	1,33	0,13	n.s.
360	1,16	0,05	1,35	0,15	n.s.

Tabelle A3.39 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von direktem Bilirubin, bezogen auf Albumin, über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient		Gradient		Signifikanz
	Dir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Dir. Bilirubin/HSA TS-1.8UL	±SA	
0	25,52	3,37	44,50	13,03	n.s.
10	17,18	1,44	22,82	1,45	p<0,01
20	13,43	1,60	15,83	0,41	n.s.
30	11,08	1,41	13,10	0,43	n.s.
45	9,59	1,15	9,36	0,74	n.s.
60	8,37	1,08	8,50	0,87	n.s.
90	6,19	0,62	6,24	1,10	n.s.
120	5,70	0,36	5,58	0,81	n.s.
150	5,30	0,41	4,28	0,61	n.s.
180	5,06	0,44	4,23	0,52	n.s.
240	4,81	0,17	3,87	0,97	n.s.
300	4,33	0,24	3,64	0,63	n.s.
360	4,14	0,32	3,39	1,03	n.s.

Tabelle A3.40 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von direktem Bilirubin, bezogen auf Albumin, über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient		Gradient		Signifikanz
	Dir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Dir. Bilirubin/HSA Large-Pore	±SA	
0	25,52	3,37	27,44	4,62	n.s.
10	17,18	1,44	20,33	1,04	p<0,05
20	13,43	1,60	16,34	1,08	n.s.
30	11,08	1,41	14,09	0,92	p<0,05
45	9,59	1,15	11,62	1,03	n.s.
60	8,37	1,08	10,40	0,38	p<0,05
90	6,19	0,62	7,78	0,31	p<0,05
120	5,70	0,36	6,32	0,59	n.s.
150	5,30	0,41	5,73	0,71	n.s.
180	5,06	0,44	4,79	0,36	n.s.
240	4,81	0,17	3,83	0,52	p<0,05
300	4,33	0,24	2,84	0,20	p<0,01
360	4,14	0,32	2,50	0,02	p<0,01

Tabelle A3.41 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Gallensäure, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Gallensäure/HSA MARSFlux	±SA	Gradient Gallensäure/HSA TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	25,36	1,48	26,12	4,33	n.s.
10	14,62	1,79	13,87	0,45	n.s.
20	8,95	0,70	8,04	0,46	n.s.
30	6,97	0,59	6,14	0,36	n.s.
45	5,71	0,56	5,03	0,28	n.s.
60	5,09	0,56	4,44	0,25	n.s.
90	4,65	0,64	4,04	0,22	n.s.
120	4,29	0,54	3,82	0,30	n.s.
150	4,33	0,65	3,70	0,31	n.s.
180	4,33	0,65	3,60	0,44	n.s.
240	4,09	0,58	3,45	0,44	n.s.
300	4,11	0,75	3,44	0,47	n.s.
360	4,00	0,74	3,48	0,53	n.s.

Tabelle A3.42 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Gallensäure, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Gallensäure/HSA MARSFlux	±SA	Gradient Gallensäure/HSA Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	25,36	1,48	54,18	13,77	p<0,05
10	14,62	1,79	21,40	4,50	n.s.
20	8,95	0,70	14,08	2,64	p<0,05
30	6,97	0,59	10,93	1,56	p<0,05
45	5,71	0,56	8,56	1,29	p<0,05
60	5,09	0,56	7,39	0,98	p<0,05
90	4,65	0,64	5,91	0,94	n.s.
120	4,29	0,54	5,25	0,79	n.s.
150	4,33	0,65	4,95	0,80	n.s.
180	4,33	0,65	4,70	0,78	n.s.
240	4,09	0,58	4,17	0,70	n.s.
300	4,11	0,75	4,01	0,72	n.s.
360	4,00	0,74	3,71	0,71	n.s.

Tabelle A3.43 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradient von BSP, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient BSP/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient BSP/HSA TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	77,41	6,13	94,97	30,46	n.s.
10	55,69	2,47	47,09	8,78	n.s.
20	50,30	3,21	36,91	8,61	n.s.
30	46,88	2,87	35,13	6,91	n.s.
45	45,78	2,89	35,27	5,93	n.s.
60	47,64	1,81	35,07	5,35	p<0,05
90	47,77	15,08	28,17	8,16	n.s.
120	48,25	10,03	34,64	5,10	n.s.
150	50,69	11,06	34,87	5,61	n.s.
180	50,67	10,45	35,86	5,02	n.s.
240	51,00	10,57	37,13	3,67	n.s.
300	50,38	11,53	37,13	3,98	n.s.
360	50,82	12,31	43,54	12,67	n.s.

Tabelle A3.44 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von BSP, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient BSP/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient BSP/HSA Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	77,41	6,13	118,82	59,10	n.s.
10	55,69	2,47	85,34	16,08	p<0,05
20	50,30	3,21	77,88	19,70	n.s.
30	46,88	2,87	75,57	7,46	p<0,01
45	45,78	2,89	73,16	9,28	p<0,01
60	47,64	1,81	72,08	5,69	p<0,01
90	47,77	15,08	72,85	14,55	n.s.
120	48,25	10,03	76,80	15,82	n.s.
150	50,69	11,06	80,61	22,32	n.s.
180	50,67	10,45	64,62	0,61	n.s.
240	51,00	10,57	82,43	58,66	n.s.
300	50,38	11,53	79,28	82,27	n.s.
360	50,82	12,31	60,53	57,27	n.s.

Tabelle A3.45 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von indirektem Bilirubin, bezogen auf Albumin, über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Indir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient Indir. Bilirubin/HSA TS-1.8UL	±SA	Signifikanz
0	174,81	42,14	157,44	36,59	n.s.
10	142,90	11,18	105,10	5,77	p<0,01
20	87,87	18,03	76,66	13,79	n.s.
30	68,74	9,75	64,08	13,22	n.s.
45	67,75	9,81	70,66	25,56	n.s.
60	69,10	16,56	61,85	16,37	n.s.
90	65,20	13,20	56,79	10,35	n.s.
120	67,06	3,22	51,83	5,13	p<0,01
150	69,03	12,31	54,18	1,04	n.s.
180	68,90	14,88	50,88	10,43	n.s.
240	88,36	16,08	47,66	12,69	p<0,05
300	84,55	11,73	50,35	22,35	n.s.
360	99,77	44,81	50,82	21,62	n.s.

Tabelle A3.46 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von indirektem Bilirubin, bezogen auf Albumin, über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der Large-Pore-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Indir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient Indir. Bilirubin/HSA Large-Pore	±SA	Signifikanz
0	174,81	42,14	118,38	94,47	n.s.
10	142,90	11,18	45,21	18,27	p<0,01
20	87,87	18,03	32,08	11,26	p<0,05
30	68,74	9,75	24,53	8,92	p<0,01
45	67,75	9,81	18,47	6,76	p<0,01
60	69,10	16,56	14,91	4,93	p<0,01
90	65,20	13,20	11,07	3,22	p<0,01
120	67,06	3,22	9,45	2,36	p<0,001
150	69,03	12,31	8,54	1,62	p<0,01
180	68,90	14,88	7,81	1,70	p<0,01
240	88,36	16,08	6,59	0,17	p<0,01
300	84,55	11,73	6,54	0,99	p<0,01
360	99,77	44,81	6,69	0,03	n.s.

Tabelle A3.47 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	NH3 [%] MARS-Flux	±SA	NH3 [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	102,63	4,26	109,50	2,02	n.s.
20	104,80	1,29	115,23	0,36	p<0,001
30	110,71	1,76	119,05	0,90	p<0,01
45	115,67	2,21	130,38	3,95	p<0,01
60	120,17	5,04	139,07	11,85	n.s.
90	131,08	5,40	150,51	12,18	n.s.
120	133,07	5,32	167,78	21,39	n.s.
150	136,87	7,90	178,80	10,30	p<0,01
180	138,07	5,91	180,97	9,21	p<0,01
240	142,20	6,55	185,43	9,47	p<0,01
300	143,80	9,08	185,18	9,38	p<0,01
360	142,79	8,18	181,04	17,46	p<0,05

Tabelle A3.48 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Ammoniak zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance NH3 [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance NH3 [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	22,00	0,59	19,22	0,30	p<0,01
30-60	22,72	1,67	18,20	3,21	n.s.
60-120	18,85	0,79	14,48	2,56	p<0,05
120-180	17,41	0,75	13,00	0,56	p<0,01
180-360	16,72	0,78	12,91	0,83	p<0,01

Tabelle A3.49 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Kreatinin [%] MARS-Flux	±SA	Kreatinin [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	91,45	5,69	109,98	4,36	p<0,05
20	89,49	4,14	116,70	0,31	p<0,001
30	88,04	3,14	120,63	0,24	p<0,001
45	87,49	1,77	126,97	5,35	p<0,001
60	87,70	3,92	132,92	12,59	p<0,01
90	91,30	4,06	138,11	10,04	p<0,01
120	91,93	3,82	135,45	7,55	p<0,01
150	93,90	4,81	139,10	5,32	p<0,001
180	94,16	4,31	137,25	6,30	p<0,01
240	97,22	4,53	134,56	10,27	p<0,01
300	99,25	5,12	131,18	10,55	p<0,01
360	98,55	5,12	125,58	15,36	p<0,05

Tabelle A3.50 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Kreatinin zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Kreatinin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Kreatinin [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	35,51	1,05	24,28	0,63	p<0,001
30-60	33,50	1,52	21,04	3,53	p<0,01
60-120	30,28	1,33	20,24	1,21	p<0,01
120-180	28,62	1,28	19,49	0,91	p<0,01
180-360	24,30	1,14	17,33	1,12	p<0,01

Tabelle A3.51 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von Harnstoff im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Harnstoff [%] MARS-Flux	±SA	Harnstoff [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	109,82	4,22	127,47	6,86	p<0,05
20	122,91	7,03	139,02	5,59	p<0,05
30	137,69	5,47	153,30	5,02	p<0,05
45	160,05	10,59	166,74	3,95	n.s.
60	172,69	13,53	189,09	17,23	n.s.
90	191,40	14,23	220,40	18,69	n.s.
120	206,83	19,76	237,24	17,25	n.s.
150	217,85	21,70	251,62	8,13	n.s.
180	222,17	25,53	264,15	17,04	n.s.
240	229,02	23,76	268,82	23,65	n.s.
300	225,64	27,37	266,49	16,87	n.s.
360	227,53	25,27	271,03	21,49	n.s.

Tabelle A3.52 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Harnstoff der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Harnstoff [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Harnstoff [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	33,85	1,82	28,64	1,67	p<0,05
30-60	25,95	3,03	23,08	3,88	n.s.
60-120	17,37	1,89	14,61	1,29	n.s.
120-180	18,10	2,08	14,89	1,06	n.s.
180-360	16,58	1,78	13,84	0,98	n.s.

Tabelle A3.53 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Dir. Bilirubin [%] MARS-Flux	±SA	Dir. Bilirubin [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	85,51	2,82	86,52	4,28	n.s.
20	65,64	3,42	79,90	4,62	p<0,01
30	50,79	5,12	71,88	2,60	p<0,01
45	39,22	4,44	64,30	1,09	p<0,01
60	32,51	2,71	58,45	1,91	p<0,01
90	24,19	3,97	47,40	3,51	p<0,01
120	21,58	1,20	39,37	4,58	p<0,01
150	20,77	0,50	33,65	3,41	p<0,01
180	20,46	0,69	28,11	2,86	p<0,05
240	19,87	1,04	23,56	3,82	n.s.
300	20,11	1,75	19,18	4,83	n.s.
360	20,63	2,64	16,51	5,07	n.s.

Tabelle A3. 54 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearances von direktem Bilirubin zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Dir. Bilirubin [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	11,51	1,71	4,48	0,87	p<0,01
30-60	13,95	1,00	7,62	0,49	p<0,01
60-120	8,43	1,07	7,06	1,01	n.s.
120-180	4,66	0,67	6,86	0,07	p<0,01
180-360	3,97	0,69	5,27	1,03	n.s.

Tabelle A3. 55 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gallensäure [%] MARS-Flux	±SA	Gallensäure [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	90,43	0,67	95,32	3,22	n.s.
20	78,58	1,92	88,85	3,90	p<0,01
30	69,59	1,75	82,77	1,00	p<0,01
45	60,26	3,15	74,27	0,19	p<0,01
60	54,58	2,40	69,21	1,04	p<0,01
90	48,67	2,54	60,12	1,80	p<0,01
120	46,24	2,85	53,94	2,07	p<0,01
150	44,62	2,69	49,36	2,09	n.s.
180	44,40	3,30	45,66	1,77	n.s.
240	43,26	2,84	41,20	2,16	n.s.
300	44,64	2,30	38,44	0,79	p<0,05
360	45,42	2,85	37,21	1,07	p<0,01

Tabelle A3.56 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von Gallensäure zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Gallensäure [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Gallensäure [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	11,86	0,58	7,47	0,33	p<0,001
30-60	8,25	0,53	6,34	0,71	p<0,05
60-120	5,53	0,42	6,02	0,35	n.s.
120-180	4,91	0,50	6,19	0,15	p<0,05
180-360	2,48	0,19	3,56	0,11	p<0,01

Tabelle A3.57 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	BSP [%] MARS-Flux	±SA	BSP [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	93,72	1,75	96,03	1,95	n.s.
20	83,39	3,87	92,88	2,79	p<0,05
30	75,23	4,75	91,09	1,47	p<0,01
45	66,95	5,78	87,88	1,38	p<0,01
60	61,72	5,77	86,89	2,10	p<0,01
90	55,78	5,72	83,43	2,55	p<0,01
120	53,64	4,88	86,00	6,40	p<0,01
150	52,91	4,35	80,45	3,35	p<0,01
180	53,46	3,72	79,11	4,27	p<0,01
240	56,89	3,58	77,63	5,45	p<0,01
300	59,90	3,10	77,01	5,76	p<0,05
360	64,43	5,42	76,01	6,66	n.s.

Tabelle A3.58 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von BSP zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance BSP [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance BSP [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	8,24	1,58	2,95	0,49	p<0,01
30-60	7,84	0,92	3,04	0,43	p<0,01
60-120	6,75	0,41	3,38	1,49	p<0,05
120-180	4,80	0,45	4,22	1,58	n.s.
180-360	3,46	0,52	3,33	0,37	n.s.

Tabelle A3.59 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Indirektes Bilirubin [%] MARS-Flux	±SA	Indirektes Bilirubin [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	99,57	3,51	102,05	2,34	n.s.
20	96,73	3,07	99,86	3,86	n.s.
30	96,48	3,49	98,31	4,70	n.s.
45	94,89	2,69	97,61	3,67	n.s.
60	94,64	2,53	96,75	5,29	n.s.
90	95,14	1,35	92,50	3,42	p<0,05
120	95,36	1,89	90,50	4,68	p<0,01
150	95,17	3,58	88,26	4,24	p<0,05
180	96,42	2,07	87,12	2,95	p<0,01
240	100,28	0,49	84,82	3,21	p<0,01
300	102,62	1,64	84,76	7,87	p<0,01
360	105,18	0,12	75,51	10,92	p<0,01

Tabelle A3.60 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung der kumulativen Clearance von indirektem Bilirubin zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeiträume [min]	Clearance Indir. Bilirubin [ml/min] MARS-Flux	±SA	Clearance Indir. Bilirubin [ml/min] MPAD	±SA	Signifikanz
0-30	0,87	1,16	1,19	1,11	n.s.
30-60	0,00	0,34	0,77	0,82	n.s.
60-120	-0,37	0,24	0,31	0,38	n.s.
120-180	-0,10	0,09	0,42	0,74	n.s.
180-360	-0,16	0,13	0,76	0,44	p<0,05

Tabelle A3.61 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Patienteneingang (Pi) zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	HSA [%] MARS-Flux	±SA	HSA [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
10	103,15	0,87	101,49	1,33	n.s.
20	104,33	2,24	101,85	0,14	n.s.
30	106,43	1,74	101,92	2,43	n.s.
45	106,69	1,51	102,42	1,84	p<0,05
60	105,98	3,84	103,50	1,76	n.s.
90	111,47	3,31	102,78	2,93	p<0,05
120	115,30	2,63	103,39	3,40	p<0,01
150	119,93	2,58	107,14	4,69	p<0,05
180	122,01	4,08	107,17	6,73	p<0,05
240	127,14	5,07	109,91	4,37	p<0,05
300	134,04	8,86	109,82	5,10	p<0,05
360	141,31	9,86	109,82	5,71	p<0,01

Tabelle A3.62 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Antithrombin III im Patienteneingang zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Antithrombin III [%] MARS-Flux	±SA	Antithrombin III [%] MPAD	±SA	Signifikanz
0	100,00	0,00	100,00	0,00	
30	94,34	8,00	97,83	3,77	n.s.
90	107,43	0,16	89,31	1,75	p<0,001
180	104,21	11,29	82,90	1,08	p<0,05
300			72,21	2,01	
360	97,17	4,00	69,25	0,95	p<0,001

Tabelle A3.63 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Ammoniak über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient NH3 MARS-Flux	±SA	Gradient NH3 MPAD	±SA	Signifikanz
0	1,25	0,12	2,26	0,83	n.s.
10	1,21	0,03	2,50	1,03	n.s.
20	1,18	0,04	1,86	0,14	p<0,05
30	1,17	0,06	1,99	0,49	p<0,05
45	1,15	0,05	1,91	0,49	n.s.
60	1,14	0,02	1,87	0,44	p<0,05
90	1,13	0,03	1,81	0,42	p<0,05
120	1,11	0,03	1,59	0,14	p<0,05
150	1,11	0,03	1,82	0,54	n.s.
180	1,11	0,03	1,86	0,62	n.s.
240	1,12	0,03	1,80	0,53	n.s.
300	1,12	0,01	1,77	0,46	n.s.
360	1,11	0,01	1,77	0,57	n.s.

Tabelle A3.64 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Kreatinin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Kreatinin MARS-Flux	±SA	Gradient Kreatinin MPAD	±SA	Signifikanz
0	1,3968	0,1074	1,6431	0,0153	p<0,05
10	1,2737	0,1706	1,6748	0,0417	p<0,05
20	1,2818	0,1103	1,7064	0,0503	p<0,05
30	1,2557	0,0951	1,71	0,0354	p<0,01
45	1,2252	0,0975	1,7409	0,0558	p<0,01
60	1,23	0,0755	1,719	0,0675	p<0,01
90	1,2304	0,0666	1,7457	0,0553	p<0,001
120	1,2135	0,0662	1,7224	0,0477	p<0,001
150	1,2103	0,0556	1,738	0,0726	p<0,01
180	1,1863	0,0574	1,7428	0,0558	p<0,001
240	1,1601	0,088	1,7111	0,051	p<0,01
300	1,1953	0,072	1,7678	8,05E-03	p<0,001
360	1,1485	0,0705	1,7758	6,31E-03	p<0,001

Tabelle A3.65 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Harnstoff MARS-Flux	±SA	Gradient Harnstoff MPAD	±SA	Signifikanz
0	1,43	0,13	1,88	0,01	p<0,01
10	1,37	0,09	1,95	0,01	p<0,001
20	1,28	0,08	1,85	0,01	p<0,01
30	1,26	0,05	1,86	0,10	p<0,01
45	1,23	0,06	1,69	0,06	p<0,01
60	1,21	0,07	1,67	0,07	p<0,01
90	1,17	0,01	1,56	0,06	p<0,001
120	1,19	0,07	1,35	0,20	n.s.
150	1,20	0,04	1,45	0,04	p<0,01
180	1,17	0,04	1,47	0,05	p<0,01
240	1,16	0,05	1,43	0,08	p<0,01
300	1,14	0,03	1,41	0,05	p<0,01
360	1,16	0,05	1,39	0,03	p<0,01

Tabelle A3.66 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von direktem Bilirubin, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Dir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient direktes Bilirubin/HSA MPAD	±SA	Signifikanz
0	25,52	3,37	6,67	1,83	p<0,01
10	17,18	1,44	2,91	0,16	p<0,01
20	13,43	1,60	3,42	1,03	p<0,01
30	11,08	1,41	3,24	0,11	p<0,01
45	9,59	1,15	2,85	0,49	p<0,01
60	8,37	1,08	2,95	0,18	p<0,01
90	6,19	0,62	3,14	0,28	p<0,01
120	5,70	0,36	3,10	0,50	p<0,01
150	5,30	0,41	2,92	0,50	p<0,01
180	5,06	0,44	3,10	0,74	p<0,05
240	4,81	0,17	2,69	0,27	p<0,001
300	4,33	0,24	2,53	0,70	p<0,05
360	4,14	0,32	2,34	0,36	p<0,01

Tabelle A3.67 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von Gallensäure, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient Gallensäure/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient Gallensäure/HSA MPAD	±SA	Signifikanz
0	25,36	1,48	5,86	1,78	p<0,001
10	14,62	1,79	4,27	0,40	p<0,01
20	8,95	0,70	5,24	1,82	p<0,05
30	6,97	0,59	5,23	0,42	p<0,05
45	5,71	0,56	4,58	0,89	n.s.
60	5,09	0,56	5,02	0,59	n.s.
90	4,65	0,64	5,29	1,02	n.s.
120	4,29	0,54	6,74	1,88	n.s.
150	4,33	0,65	5,63	0,54	n.s.
180	4,33	0,65	6,06	0,99	n.s.
240	4,09	0,58	5,90	1,01	n.s.
300	4,11	0,75	5,88	0,74	p<0,05
360	4,00	0,74	6,79	1,01	p<0,05

Tabelle A3.68 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von BSP, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient BSP/HSA MARS-Flux	±SA	Gradient BSP/HSA MPAD	±SA	Signifikanz
0	77,41	6,13	18,12	6,01	p<0,001
10	55,69	2,47	6,92	0,38	p<0,001
20	50,30	3,21	7,66	2,17	p<0,01
30	46,88	2,87	7,27	0,63	p<0,001
45	45,78	2,89	6,45	0,61	p<0,001
60	47,64	1,81	7,24	0,94	p<0,001
90	47,77	15,08	8,02	1,21	p<0,05
120	48,25	10,03	10,65	3,78	p<0,01
150	50,69	11,06	8,16	1,15	p<0,01
180	50,67	10,45	8,42	0,84	p<0,01
240	51,00	10,57	8,22	0,93	p<0,01
300	50,38	11,53	7,87	1,02	p<0,01
360	50,82	12,31	8,15	1,31	p<0,01

Tabelle A3.69 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsgradienten von indirektem Bilirubin, bezogen auf Albumin über die Membran im Patientenkreislauf zwischen der MARS-Flux- und der MPAD-Versuchsreihe.

Zeit [min]	Gradient		Gradient		Signifikanz
	Indir. Bilirubin/HSA MARS-Flux	±SA	Indir. Bilirubin/HSA MPAD	±SA	
0	174,81	42,14	19,66	7,34	p<0,01
10	142,90	11,18	16,71	0,85	p<0,01
20	87,87	18,03	19,49	0,45	p<0,05
30	68,74	9,75	17,72	1,85	p<0,01
45	67,75	9,81	22,09	4,63	p<0,01
60	69,10	16,56	26,11	10,30	p<0,05
90	65,20	13,20	33,55	16,54	n.s.
120	67,06	3,22	27,95	0,35	p<0,01
150	69,03	12,31	34,75	10,45	p<0,05
180	68,90	14,88	36,76	5,10	p<0,05
240	88,36	16,08	48,03	14,83	p<0,05
300	84,55	11,73	70,93	53,92	n.s.
360	99,77	44,81	53,44	29,00	n.s.

Tabelle A3.70 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestellen vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 NH3 [µmol/l]	±SA	M2 NH3 [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	426,00	54,03	335,33	43,32	n.s.
10	450,33	51,40	358,67	44,52	n.s.
20	468,00	43,55	372,00	49,79	n.s.
30	496,00	37,24	403,67	41,48	p<0,05
45	530,67	32,62	434,67	35,39	p<0,05
60	554,67	36,50	465,33	23,12	p<0,05
90	610,67	24,91	500,33	26,54	p<0,01
120	625,33	22,81	527,33	31,47	p<0,05
150	656,00	31,32	539,67	17,01	p<0,01
180	651,67	26,58	553,33	25,72	p<0,05
240	665,33	31,09	584,67	42,52	n.s.
300	667,00	20,95	591,67	49,66	n.s.
360	667,00	26,85	586,67	48,81	n.s.

Tabelle A3.71 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	335,33	43,32	320,33	37,29	n.s.
10	358,67	44,52	351,67	41,79	n.s.
20	372,00	49,79	380,67	39,25	n.s.
30	403,67	41,48	409,00	32,19	n.s.
45	434,67	35,39	435,67	30,17	n.s.
60	465,33	23,12	466,67	24,58	n.s.
90	500,33	26,54	502,00	28,00	n.s.
120	527,33	31,47	525,00	21,79	n.s.
150	539,67	17,01	546,33	22,50	n.s.
180	553,33	25,72	546,67	21,59	n.s.
240	584,67	42,52	564,33	30,89	n.s.
300	591,67	49,66	558,33	21,13	n.s.
360	586,67	48,81	563,67	32,15	n.s.

Tabelle A3.72 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	SA	M4 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	SA2	Signifikanz
0	320,33	37,29	311,33	34,36	n.s.
10	351,67	41,79	347,33	42,78	n.s.
20	380,67	39,25	378,67	47,16	n.s.
30	409,00	32,19	405,33	39,37	n.s.
45	435,67	30,17	443,00	29,05	n.s.
60	466,67	24,58	465,67	21,94	n.s.
90	502,00	28,00	510,67	29,14	n.s.
120	525,00	21,79	535,33	24,42	n.s.
150	546,33	22,50	546,67	25,15	n.s.
180	546,67	21,59	551,67	21,20	n.s.
240	564,33	30,89	558,67	24,13	n.s.
300	558,33	21,13	560,00	29,00	n.s.
360	563,67	32,15	569,00	31,51	n.s.

Tabelle A3.73 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA2 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	670,33	129,62	127,00	30,35	p<0,01
10	660,33	70,47	709,00	220,75	n.s.
20	657,78	45,55	661,50	78,49	n.s.
30	734,67	95,85	790,67	199,29	n.s.
45	813,33	118,24	862,00	204,03	n.s.
60	903,00	147,37	925,33	235,51	n.s.
90	937,33	120,08	1030,33	224,68	n.s.
120	1001,33	110,65	1109,00	210,11	n.s.
150	1096,00	177,54	1160,00	234,64	n.s.
180	1103,33	183,76	1173,33	214,02	n.s.
240	1158,33	157,60	1222,67	203,00	n.s.
300	1135,67	148,56	1215,00	176,77	n.s.
360n	1095,67	120,21	1162,33	138,12	n.s.

Tabelle A3.74 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbieren.

Zeit [min]	NA2 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA3 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	127,00	30,35	66,00	37,47	n.s.
10	709,00	220,75	89,67	35,92	p<0,01
20	661,50	78,49	170,00	60,81	p<0,05
30	790,67	199,29	541,33	315,98	n.s.
45	862,00	204,03	635,00	237,31	n.s.
60	925,33	235,51	813,33	290,05	n.s.
90	1030,33	224,68	927,33	225,53	n.s.
120	1109,00	210,11	1041,33	207,43	n.s.
150	1160,00	234,64	1135,33	262,41	n.s.
180	1173,33	214,02	1184,67	266,60	n.s.
240	1222,67	203,00	1233,33	254,16	n.s.
300	1215,00	176,77	1220,67	189,58	n.s.
360	1162,33	138,12	1252,00	232,70	n.s.

Tabelle A3.75 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Ammoniak im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA2 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA3 NH3 [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	66,00	37,47	30,00	32,42	n.s.
10	89,67	35,92	25,00	34,87	n.s.
20	170,00	60,81	46,50	19,50	p<0,05
30	541,33	315,98	196,00	132,18	n.s.
45	635,00	237,31	248,33	86,35	n.s.
60	813,33	290,05	267,00	76,60	p<0,05
90	927,33	225,53	371,67	115,52	p<0,05
120	1041,33	207,43	642,67	506,06	n.s.
150	1135,33	262,41	446,00	69,22	p<0,05
180	1184,67	266,60	434,00	34,77	p<0,01
240	1233,33	254,16	461,00	108,35	p<0,01
300	1220,67	189,58	499,00	170,16	p<0,01
360	1252,00	232,70	529,67	83,24	p<0,01

Tabelle A3.76 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 Harnstoff [mmol/l]	$\pm\text{SA}$	M2 Harnstoff [mmol/l]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	13,13	1,04	10,00	0,26	p<0,01
10	14,57	0,78	11,17	0,45	p<0,01
20	17,27	0,61	13,50	0,66	p<0,01
30	19,77	0,76	15,63	0,21	p<0,01
45	22,83	0,15	18,47	0,32	p<0,001
60	25,90	1,31	20,70	0,50	p<0,01
90	29,50	1,73	23,93	0,59	p<0,01
120	31,23	0,35	25,20	0,40	p<0,001
150	32,83	0,47	26,60	0,10	p<0,001
180	33,77	0,32	27,40	0,61	p<0,001
240	35,00	1,80	28,17	0,71	p<0,01
300	34,50	1,35	28,80	0,26	p<0,01
360	35,53	0,57	28,30	0,53	p<0,001

Tabelle A3.77 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 Harnstoff [mmol/l]	±SA	M3 Harnstoff [mmol/l]	±SA	Signifikanz
0	10,00	0,26	8,43	0,55	p<0,05
10	11,17	0,45	10,47	1,25	n.s.
20	13,50	0,66	13,03	0,60	n.s.
30	15,63	0,21	15,40	0,36	n.s.
45	18,47	0,32	17,87	0,86	n.s.
60	20,70	0,50	20,63	0,55	n.s.
90	23,93	0,59	23,70	0,62	n.s.
120	25,20	0,40	25,03	0,90	n.s.
150	26,60	0,10	27,20	0,10	p<0,01
180	27,40	0,61	28,03	0,31	n.s.
240	28,17	0,71	29,13	0,85	n.s.
300	28,80	0,26	28,63	1,22	n.s.
360	28,30	0,53	28,97	0,64	n.s.

Tabelle A3.78 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 Harnstoff [mmol/l]	±SA	M4 Harnstoff [mmol/l]	±SA	Signifikanz
0	8,43	0,55	7,37	0,40	n.s.
10	10,47	1,25	9,60	0,46	n.s.
20	13,03	0,60	12,60	0,90	n.s.
30	15,40	0,36	14,80	0,82	n.s.
45	17,87	0,86	18,20	0,70	n.s.
60	20,63	0,55	20,00	0,26	n.s.
90	23,70	0,62	23,93	1,01	n.s.
120	25,03	0,90	25,70	0,20	n.s.
150	27,20	0,10	26,87	0,80	n.s.
180	28,03	0,31	28,40	0,53	n.s.
240	29,13	0,85	28,87	0,78	n.s.
300	28,63	1,22	30,23	1,72	n.s.
360	28,97	0,64	28,73	1,45	n.s.

Tabelle A3.79 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 Harnstoff [mmol/l]	±SA	NA2 Harnstoff [mmol/l]	±SA	Signifikanz
0	23,27	0,55	0,76	0,26	p<0,001
10	28,33	0,21	23,80	4,36	n.s.
20	32,25	1,05	28,55	0,49	p<0,05
30	34,30	0,40	31,20	0,98	p<0,01
45	39,97	1,70	36,93	2,22	n.s.
60	44,40	1,15	41,73	0,46	p<0,05
90	50,43	1,63	49,83	2,06	n.s.
120	55,83	3,16	53,23	2,00	n.s.
150	60,40	0,87	56,03	1,38	p<0,05
180	61,97	1,16	59,83	2,48	n.s.
240	64,40	1,97	63,57	2,71	n.s.
300	65,30	3,44	64,37	2,95	n.s.
360	63,57	5,78	63,60	7,37	n.s.

Tabelle A3.80 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbieren.

Zeit [min]	NA2 Harnstoff [mmol/l]	±SA	NA3 Harnstoff [mmol/l]	±SA	Signifikanz
0	0,76	0,26	0,77	0,40	n.s.
10	23,80	4,36	0,87	0,23	p<0,01
20	28,55	0,49	0,90	0,14	p<0,001
30	31,20	0,98	9,90	5,07	p<0,01
45	36,93	2,22	15,00	3,94	p<0,01
60	41,73	0,46	25,73	4,02	p<0,01
90	49,83	2,06	39,10	0,56	p<0,01
120	53,23	2,00	47,53	1,60	p<0,05
150	56,03	1,38	52,43	0,85	p<0,05
180	59,83	2,48	57,27	1,91	n.s.
240	63,57	2,71	61,60	1,35	n.s.
300	64,37	2,95	63,97	3,41	n.s.
360	63,60	7,37	63,77	3,54	n.s.

Tabelle A3.81 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Harnstoff im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 Harnstoff [mmol/l]	±SA	NA4 Harnstoff [mmol/l]	±SA	Signifikanz
0	0,77	0,40	0,73	0,46	n.s.
10	0,87	0,23	0,70	0,52	n.s.
20	0,90	0,14	0,55	0,45	n.s.
30	9,90	5,07	2,80	1,83	n.s.
45	15,00	3,94	5,33	1,51	p<0,05
60	25,73	4,02	8,17	1,90	p<0,01
90	39,10	0,56	15,13	1,80	p<0,001
120	47,53	1,60	26,40	15,18	n.s.
150	52,43	0,85	20,77	2,15	p<0,001
180	57,27	1,91	21,27	2,50	p<0,001
240	61,60	1,35	23,10	2,02	p<0,001
300	h63,97	3,41	24,20	3,99	p<0,001
360	63,77	3,54	27,10	0,89	p<0,001

Tabelle A3.82 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 Kreatinin [µmol/l]	±SA	M2 Kreatinin [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	295,33	13,01	241,67	10,79	p<0,01
10	290,67	6,81	239,67	10,97	p<0,01
20	280,33	9,71	209,67	29,40	p<0,05
30	282,00	6,08	226,67	12,42	p<0,01
45	286,00	2,65	228,67	7,37	p<,001
60	283,67	8,08	235,67	4,73	p<0,01
90	296,67	9,50	244,00	7,55	p<0,01
120	301,00	8,89	248,33	6,81	p<0,01
150	307,00	6,56	249,33	3,21	p<0,001
180	313,67	11,50	258,67	4,16	p<0,01
240	328,33	7,64	274,67	1,15	p<0,001
300	327,33	14,19	272,00	10,82	p<0,01
360	340,67	21,46	277,33	15,89	p<0,05

Tabelle A3.83 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	241,67	10,79	150,33	8,33	p<0,001
10	239,67	10,97	169,00	4,00	p<0,001
20	209,67	29,40	188,00	38,57	n.s.
30	226,67	12,42	172,67	11,68	p<0,01
45	228,67	7,37	172,33	7,51	p<0,01
60	235,67	4,73	180,33	4,16	p<0,001
90	244,00	7,55	187,67	5,51	p<0,001
120	248,33	6,81	196,67	7,37	p<0,01
150	249,33	3,21	198,33	4,93	p<0,001
180	258,67	4,16	209,00	2,00	p<0,001
240	274,67	1,15	223,00	6,08	p<0,001
300	272,00	10,82	223,67	7,51	p<0,01
360	277,33	15,89	229,67	13,58	p<0,05

Tabelle A3.84 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M4 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	150,33	8,33	146,00	11,53	n.s.
10	169,00	4,00	169,00	7,00	n.s.
20	188,00	38,57	170,33	8,74	n.s.
30	172,67	11,68	175,00	8,72	n.s.
45	172,33	7,51	176,33	5,86	n.s.
60	180,33	4,16	179,00	6,56	n.s.
90	187,67	5,51	186,67	9,02	n.s.
120	196,67	7,37	194,33	4,51	n.s.
150	198,33	4,93	200,33	4,51	n.s.
180	209,00	2,00	208,33	3,51	n.s.
240	223,00	6,08	223,67	7,77	n.s.
300	223,67	7,51	223,33	9,29	n.s.
360	229,67	13,58	231,00	14,18	n.s.

Tabelle A3.85 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA2 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	638,33	20,21	41,33	21,39	p<0,001
10	690,33	2,31	535,33	54,54	p<0,01
20	714,50	5,50	664,00	15,56	p<0,05
30	740,33	3,21	639,67	48,00	p<0,05
45	769,33	14,47	683,33	25,42	p<0,01
60	807,33	17,21	752,33	2,08	p<0,01
90	831,33	39,80	783,33	27,93	n.s.
120	830,33	27,47	786,67	43,66	n.s.
150	839,33	37,00	789,00	13,89	n.s.
180	831,33	18,01	772,67	6,81	p<0,01
240	828,00	49,57	782,00	49,33	n.s.
300	792,00	34,66	773,67	64,38	n.s.
360	751,33	81,45	742,67	95,19	n.s.

Tabelle A3.86 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbieren.

Zeit [min]	NA2 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA3 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	41,33	21,39	28,00	14,73	n.s.
10	535,33	54,54	29,67	18,72	p<0,001
20	664,00	15,56	28,50	10,61	p<0,001
30	639,67	48,00	36,00	18,25	p<0,001
45	683,33	25,42	37,33	20,03	p<0,001
60	752,33	2,08	36,33	10,21	p<0,001
90	783,33	27,93	42,33	14,05	p<0,001
120	786,67	43,66	40,67	17,04	p<0,001
150	789,00	13,89	39,00	10,44	p<0,001
180	772,67	6,81	41,00	14,00	p<0,001
240	782,00	49,33	38,67	10,97	p<0,001
300	773,67	64,38	43,33	14,47	p<0,001
360	742,67	95,19	50,33	24,09	p<0,001

Tabelle A3.87 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Kreatinin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA4 Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	28,00	14,73	14,33	6,11	n.s.
10	29,67	18,72	14,00	11,27	n.s.
20	28,50	10,61	19,00	5,00	n.s.
30	36,00	18,25	15,33	10,12	n.s.
45	37,33	20,03	18,00	13,00	n.s.
60	36,33	10,21	28,33	17,90	n.s.
90	42,33	14,05	21,67	7,64	n.s.
120	40,67	17,04	24,00	8,54	n.s.
150	39,00	10,44	24,33	20,50	n.s.
180	41,00	14,00	20,00	11,36	n.s.
240	38,67	10,97	23,33	16,17	n.s.
300	43,33	14,47	18,00	10,44	n.s.
360	50,33	24,09	18,00	10,44	n.s.

Tabelle A3.88 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 HSA [g/l]	$\pm\text{SA}$	M2 HSA [g/l]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	126,00	1,00	128,00	3,00	n.s.
10	124,67	0,58	126,00	1,73	n.s.
20	122,67	3,21	122,33	2,52	n.s.
30	121,00	3,46	120,67	4,51	n.s.
45	119,33	4,04	118,00	4,36	n.s.
60	119,67	3,51	119,33	2,08	n.s.
90	118,67	2,52	116,33	3,79	n.s.
120	113,67	2,08	114,67	3,06	n.s.
150	112,67	2,08	113,33	2,31	n.s.
180	111,67	1,15	111,67	1,53	n.s.
240	108,67	3,06	109,67	1,53	n.s.
300	107,33	4,16	108,00	1,00	n.s.
360	105,33	3,51	106,67	2,52	n.s.

Tabelle A3.89 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 HSA [g/l]	±SA	M3 HSA [g/l]	±SA	Signifikanz
0	128,00	3,00	126,33	2,08	n.s.
10	126,00	1,73	125,00	2,65	n.s.
20	122,33	2,52	122,67	2,52	n.s.
30	120,67	4,51	122,33	2,52	n.s.
45	118,00	4,36	120,00	2,65	n.s.
60	119,33	2,08	118,67	2,52	n.s.
90	116,33	3,79	118,00	1,73	n.s.
120	114,67	3,06	114,67	1,53	n.s.
150	113,33	2,31	113,33	1,53	n.s.
180	111,67	1,53	112,00	1,00	n.s.
240	109,67	1,53	110,33	1,53	n.s.
300	108,00	1,00	107,67	4,04	n.s.
360	106,67	2,52	106,67	3,79	n.s.

Tabelle A3.90 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 HSA [g/l]	±SA	M4 HSA [g/l]	±SA	Signifikanz
0	126,33	2,08	125,00	1,00	n.s.
10	125,00	2,65	125,00	2,00	n.s.
20	122,67	2,52	123,33	4,73	n.s.
30	122,33	2,52	121,33	4,04	n.s.
45	120,00	2,65	121,00	4,00	n.s.
60	118,67	2,52	119,67	2,52	n.s.
90	118,00	1,73	117,67	3,06	n.s.
120	114,67	1,53	112,00	2,00	n.s.
150	113,33	1,53	113,33	1,53	n.s.
180	112,00	1,00	111,67	2,08	n.s.
240	110,33	1,53	109,33	2,08	n.s.
300	107,67	4,04	107,00	3,61	n.s.
360	106,67	3,79	106,33	4,16	n.s.

Tabelle A3.91 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 HSA [g/l]	±SA	NA2 HSA [g/l]	±SA	Signifikanz
0	51,57	11,38	113,47	37,86	n.s.
10	35,55	7,57	115,27	18,60	p<0,05
20	34,70	7,60	82,95	6,58	p<0,01
30	41,97	9,33	99,13	20,77	p<0,05
45	32,47	7,64	84,63	23,99	p<0,05
60	36,90	7,87	87,47	20,60	p<0,05
90	33,30	6,30	80,53	25,40	p<0,05
120	33,43	6,50	88,40	16,45	p<0,01
150	34,27	4,48	90,87	10,07	p<0,01
180	33,93	4,09	92,55	10,39	p<0,01
240	32,70	5,67	86,40	9,83	p<0,01
300	31,30	5,60	85,17	9,87	p<0,01
360	31,07	6,00	80,73	10,30	p<0,01

Tabelle A3.92 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbentien.

Zeit [min]	NA2 HSA [g/l]	±SA	NA3 HSA [g/l]	±SA	Signifikanz
0	113,47	37,86	75,73	26,35	n.s.
10	115,27	18,60	80,43	6,50	p<0,05
20	82,95	6,58	108,70	38,61	n.s.
30	99,13	20,77	103,70	12,68	n.s.
45	84,63	23,99	83,97	26,59	n.s.
60	87,47	20,60	99,53	15,71	n.s.
90	80,53	25,40	94,27	15,45	n.s.
120	88,40	16,45	91,20	11,10	n.s.
150	90,87	10,07	90,13	11,87	n.s.
180	92,55	10,39	93,85	11,53	n.s.
240	86,40	9,83	85,03	10,03	n.s.
300	85,17	9,87	83,30	11,92	n.s.
360	80,73	10,30	85,00	12,25	n.s.

Tabelle A3.93 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Albumin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 HSA [g/l]	±SA	NA4 HSA [g/l]	±SA	Signifikanz
0	75,73	26,35	35,33	17,70	n.s.
10	80,43	6,50	26,13	3,46	p<0,001
20	108,70	38,61	39,75	16,05	n.s.
30	103,70	12,68	38,80	9,15	p<0,01
45	83,97	26,59	31,57	10,13	p<0,05
60	99,53	15,71	34,50	9,30	p<0,01
90	94,27	15,45	36,80	9,88	p<0,01
120	91,20	11,10	48,27	26,85	n.s.
150	90,13	11,87	32,77	3,58	p<0,01
180	93,85	11,53	33,27	7,35	p<0,01
240	85,03	10,03	31,27	8,79	p<0,01
300	83,30	11,92	30,07	7,55	p<0,01
360	85,00	12,25	35,20	8,85	p<0,01

Tabelle A3.94 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 Dir. Bilirubin [µmol/l]	±SA	M2 Dir. Bilirubin [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	123,46	116,72	8,50	1,91	n.s.
10	6,39	1,62	11,40	1,61	n.s.
20	7,31	2,64	9,90	1,51	n.s.
30	7,47	2,65	8,53	0,50	n.s.
45	6,32	1,53	7,47	0,12	n.s.
60	7,03	2,36	6,50	0,36	n.s.
90	7,19	2,62	5,57	0,12	n.s.
120	5,72	1,28	5,23	0,72	n.s.
150	6,82	2,12	5,63	0,58	n.s.
180	6,60	1,48	4,90	0,17	n.s.
240	4,64	0,75	5,10	0,10	n.s.
300	4,91	0,90	5,07	0,15	n.s.
360	5,18	0,74	5,23	0,06	n.s.

Tabelle A3.95 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	8,50	1,91	6,47	1,21	n.s.
10	11,40	1,61	9,40	1,44	n.s.
20	9,90	1,51	9,20	1,37	n.s.
30	8,53	0,50	8,13	0,76	n.s.
45	7,47	0,12	6,77	0,42	p<0,05
60	6,50	0,36	6,53	0,67	n.s.
90	5,57	0,12	5,67	0,21	n.s.
120	5,23	0,72	5,33	0,47	n.s.
150	5,63	0,58	5,30	0,36	n.s.
180	4,90	0,17	5,00	0,62	n.s.
240	5,10	0,10	5,13	0,31	n.s.
300	5,07	0,15	5,03	0,47	n.s.
360	5,23	0,06	4,97	1,08	n.s.

Tabelle A3.96 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M4 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	6,47	1,21	2,73	0,31	p<0,01
10	9,40	1,44	4,43	0,64	p<0,01
20	9,20	1,37	5,07	0,64	p<0,01
30	8,13	0,76	5,17	0,45	p<0,01
45	6,77	0,42	5,00	0,35	p<0,01
60	6,53	0,67	5,50	0,46	n.s.
90	5,67	0,21	5,40	0,56	n.s.
120	5,33	0,47	4,93	0,21	n.s.
150	5,30	0,36	5,00	0,26	n.s.
180	5,00	0,62	5,07	0,35	n.s.
240	5,13	0,31	4,97	0,35	n.s.
300	5,03	0,47	5,23	0,85	n.s.
360	4,97	1,08	5,33	0,81	n.s.

Tabelle A3.97 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA2 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	15,73	1,59	2,83	1,17	p<0,001
10	22,40	3,85	28,63	10,67	n.s.
20	20,75	0,95	28,65	1,77	p<0,01
30	21,30	2,59	42,03	10,08	p<0,05
45	17,20	1,21	35,07	6,90	p<0,05
60	16,03	0,06	33,47	4,36	p<0,01
90	11,97	0,96	24,30	6,32	p<0,05
120	9,23	1,53	21,57	3,83	p<0,01
150	8,13	1,60	18,67	3,41	p<0,01
180	6,70	1,91	15,07	3,50	p<0,05
240	5,60	1,77	11,57	2,77	p<0,05
300	4,60	2,00	9,10	3,00	n.s.
360	4,03	2,37	7,80	3,34	n.s.

Tabelle A3.98 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbieren.

Zeit [min]	NA2 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA3 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	2,83	1,17	1,00	0,00	n.s.
10	28,63	10,67	1,10	0,17	p<0,05
20	28,65	1,77	2,65	1,77	p<0,01
30	42,03	10,08	4,30	1,95	p<0,01
45	35,07	6,90	3,33	1,38	p<0,01
60	33,47	4,36	4,23	1,29	p<0,001
90	24,30	6,32	3,63	0,76	p<0,01
120	21,57	3,83	3,43	0,91	p<0,01
150	18,67	3,41	3,57	1,37	p<0,01
180	15,07	3,50	3,50	0,98	p<0,01
240	11,57	2,77	3,07	1,27	p<0,01
300	9,10	3,00	3,27	1,69	p<0,05
360	7,80	3,34	3,73	1,86	n.s.

Tabelle A3.99 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von direktem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA3 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA4 Dir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	1,00	0,00	1,00	0,00	n.s.
10	1,10	0,17	1,00	0,00	n.s.
20	2,65	1,77	1,20	0,60	n.s.
30	4,30	1,95	2,03	1,26	n.s.
45	3,33	1,38	1,60	0,62	n.s.
60	4,23	1,29	1,93	0,91	n.s.
90	3,63	0,76	1,50	1,15	n.s.
120	3,43	0,91	1,75	1,34	n.s.
150	3,57	1,37	1,73	1,21	n.s.
180	3,50	0,98	1,33	1,01	n.s.
240	3,07	1,27	1,53	1,01	n.s.
300	3,27	1,69	1,70	1,25	n.s.
360	3,73	1,86	2,10	1,08	n.s.

Tabelle A3.100 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M2 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	45,50	1,44	38,73	3,43	p<0,05
10	64,00	5,44	63,03	5,22	n.s.
20	83,47	6,15	82,90	8,07	n.s.
30	91,53	6,77	91,37	6,81	n.s.
45	94,33	7,91	95,93	7,68	n.s.
60	95,23	7,57	93,77	7,03	n.s.
90	89,50	7,97	88,87	6,56	n.s.
120	83,70	7,29	83,33	7,05	n.s.
150	78,50	6,08	78,37	6,40	n.s.
180	75,50	6,16	74,80	5,91	n.s.
240	71,70	5,27	72,07	5,05	n.s.
300	70,17	6,30	69,97	6,01	n.s.
360	68,60	5,88	68,63	6,62	n.s.

Tabelle A3.101 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	38,73	3,43	32,50	1,14	p<0,05
10	63,03	5,22	57,83	6,09	n.s.
20	82,90	8,07	80,20	3,58	n.s.
30	91,37	6,81	88,17	6,24	n.s.
45	95,93	7,68	93,10	7,73	n.s.
60	93,77	7,03	91,90	8,41	n.s.
90	88,87	6,56	86,43	7,04	n.s.
120	83,33	7,05	81,50	7,11	n.s.
150	78,37	6,40	76,97	6,13	n.s.
180	74,80	5,91	73,97	5,60	n.s.
240	72,07	5,05	70,83	5,15	n.s.
300	69,97	6,01	68,30	5,46	n.s.
360	68,63	6,62	67,23	6,12	n.s.

Tabelle A3.102 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	32,50	1,14	29,23	2,37	n.s.
10	57,83	6,09	50,97	3,91	n.s.
20	80,20	3,58	75,97	4,61	n.s.
30	88,17	6,24	86,57	6,21	n.s.
45	93,10	7,73	91,67	7,11	n.s.
60	91,90	8,41	90,37	7,17	n.s.
90	86,43	7,04	86,40	6,67	n.s.
120	81,50	7,11	81,17	6,13	n.s.
150	76,97	6,13	76,07	6,57	n.s.
180	73,97	5,60	72,97	5,17	n.s.
240	70,83	5,15	70,17	6,09	n.s.
300	68,30	5,46	67,77	5,80	n.s.
360	67,23	6,12	68,07	6,84	n.s.

Tabelle A3.103 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 Gallensäure [µmol/l]	±SA	NA2 Gallensäure [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	126,67	13,65	26,67	11,94	p<0,05
10	110,67	14,22	170,33	41,65	n.s.
20	105,82	15,19	178,00	50,91	n.s.
30	105,17	19,94	161,00	47,63	n.s.
45	86,07	13,33	149,33	42,44	n.s.
60	79,37	8,15	139,27	31,45	n.s.
90	63,17	5,79	111,13	33,57	n.s.
120	50,53	7,48	97,43	22,90	p<0,05
150	44,13	8,26	83,57	19,33	p<0,05
180	37,60	7,97	71,30	15,68	p<0,05
240	31,80	5,96	60,97	13,44	p<0,05
300	27,80	5,44	52,53	10,79	p<0,05
360	24,40	4,23	47,07	9,17	p<0,05

Tabelle A3.104 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbern.

Zeit [min]	NA2 Gallensäure [µmol/l]	±SA	NA3 Gallensäure [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	26,67	11,94	5,00	0,00	p<0,05
10	170,33	41,65	5,00	0,00	p<0,01
20	178,00	50,91	5,00	0,00	p<0,01
30	161,00	47,63	5,00	0,00	p<0,01
45	149,33	42,44	5,00	0,00	p<0,01
60	139,27	31,45	5,00	0,00	p<0,01
90	111,13	33,57	5,00	0,00	p<0,01
120	97,43	22,90	5,00	0,00	p<0,01
150	83,57	19,33	5,00	0,00	p<0,01
180	71,30	15,68	5,00	0,00	p<0,01
240	60,97	13,44	5,00	0,00	p<0,01
300	52,53	10,79	5,00	0,00	p<0,01
360	47,07	9,17	5,00	0,00	p<0,01

Tabelle A3.105 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von Gallensäure im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA4 Gallensäure [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
10	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
20	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
30	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
45	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
60	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
90	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
120	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
150	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
180	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
240	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
300	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar
360	5,00	0,00	5,00	0,00	n. durchführbar

Tabelle A3.106 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 BSP [mg/l]	$\pm\text{SA}$	M2 BSP [mg/l]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	8,30	0,85	6,50	0,82	n.s.
10	10,10	0,62	9,70	0,50	n.s.
20	9,03	0,81	8,70	0,79	n.s.
30	8,27	0,59	8,40	0,53	n.s.
45	7,13	0,64	6,90	0,79	n.s.
60	6,43	0,81	6,27	0,75	n.s.
90	4,73	1,01	4,67	1,16	n.s.
120	4,40	0,72	4,10	1,01	n.s.
150	3,87	1,03	3,90	0,92	n.s.
180	3,73	0,85	3,50	1,04	n.s.
240	3,60	0,66	3,67	0,65	n.s.
300	3,63	0,71	3,70	0,96	n.s.
360	3,67	0,64	3,63	0,67	n.s.

Tabelle A3.107 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 BSP [mg/l]	±SA	M3 BSP [mg/l]	±SA	Signifikanz
0	6,50	0,82	5,63	0,58	n.s.
10	9,70	0,50	9,23	0,49	n.s.
20	8,70	0,79	9,17	0,60	n.s.
30	8,40	0,53	8,13	0,55	n.s.
45	6,90	0,79	6,73	0,47	n.s.
60	6,27	0,75	6,13	0,70	n.s.
90	4,67	1,16	4,77	1,62	n.s.
120	4,10	1,01	4,07	0,91	n.s.
150	3,90	0,92	3,83	1,04	n.s.
180	3,50	1,04	3,73	0,78	n.s.
240	3,67	0,65	3,57	0,76	n.s.
300	3,70	0,96	3,87	0,67	n.s.
360	3,63	0,67	3,47	0,86	n.s.

Tabelle A3.108 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 BSP [mg/l]	±SA	M4 BSP [mg/l]	±SA	Signifikanz
0	5,63	0,58	1,17	0,31	p<0,001
10	9,23	0,49	1,67	0,80	p<0,001
20	9,17	0,60	2,27	0,47	p<0,001
30	8,13	0,55	2,47	0,40	p<0,001
45	6,73	0,47	2,50	0,46	p<0,001
60	6,13	0,70	2,17	0,80	p<0,01
90	4,77	1,62	3,13	2,24	n.s.
120	4,07	0,91	2,13	0,81	n.s.
150	3,83	1,04	2,13	0,49	n.s.
180	3,73	0,78	2,13	0,49	p<0,05
240	3,57	0,76	2,13	0,49	n.s.
300	3,87	0,67	2,13	0,40	p<0,05
360	3,47	0,86	2,10	0,36	n.s.

Tabelle A3.109 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 BSP [mg/l]	±SA	NA2 BSP [mg/l]	±SA	Signifikanz
0	13,33	1,62	0,83	0,29	p<0,001
10	22,63	4,33	26,83	21,62	n.s.
20	25,65	2,25	48,05	4,88	p<0,01
30	28,30	2,75	63,73	1,00	p<0,001
45	24,90	6,92	54,80	10,07	p<0,05
60	23,93	3,63	54,77	6,65	p<0,01
90	19,77	2,24	43,13	10,19	p<0,05
120	17,57	2,71	42,87	4,76	p<0,01
150	17,10	2,10	41,83	2,04	p<0,001
180	16,40	2,01	38,47	2,76	p<0,001
240	15,20	1,31	35,70	1,87	p<0,001
300	14,60	0,87	34,23	0,81	p<0,001
360	14,67	1,42	32,83	1,26	p<0,001

Tabelle A3.110 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbern.

Zeit [min]	NA2 BSP [mg/l]	±SA	NA3 BSP [mg/l]	±SA	Signifikanz
0	0,83	0,29	1,00	0,00	n.s.
10	26,83	21,62	0,73	0,46	n.s.
20	48,05	4,88	0,85	0,21	p<0,01
30	63,73	1,00	1,30	0,70	p<0,001
45	54,80	10,07	1,48	1,44	p<0,01
60	54,77	6,65	2,37	2,72	p<0,001
90	43,13	10,19	2,33	2,40	p<0,01
120	42,87	4,76	3,03	2,84	p<0,001
150	41,83	2,04	3,43	2,83	p<0,001
180	38,47	2,76	3,90	2,60	p<0,001
240	35,70	1,87	3,50	0,61	p<0,001
300	34,23	0,81	3,93	0,61	p<0,001
360	32,83	1,26	4,77	0,60	p<0,001

Tabelle A3.111 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von BSP im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 BSP [mg/l]	±SA	NA4 BSP [mg/l]	±SA	Signifikanz
0	1,00	0,00	1,00	0,00	n.s.
10	0,73	0,46	1,00	0,00	n.s.
20	0,85	0,21	1,00	0,00	n.s.
30	1,30	0,70	0,87	0,23	n.s.
45	1,48	1,44	1,03	0,15	n.s.
60	2,37	2,72	0,87	1,15	n.s.
90	2,33	2,40	1,27	1,32	n.s.
120	3,03	2,84	1,33	0,97	n.s.
150	3,43	2,83	1,67	1,93	n.s.
180	3,90	2,60	1,33	1,01	n.s.
240	3,50	0,61	1,37	0,50	p<0,01
300	3,93	0,61	1,70	0,72	p<0,05
360	4,77	0,60	2,13	0,93	p<0,05

Tabelle A3.112 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Dialyse.

Zeit [min]	M1 Indir. Bilirubin [µmol/l]	±SA	M2 Indir. Bilirubin [µmol/l]	±SA	Signifikanz
0	3,67	0,95	2,90	0,26	n.s.
10	4,40	0,52	4,13	0,85	n.s.
20	5,00	0,61	4,83	0,15	n.s.
30	5,60	0,82	5,60	0,78	n.s.
45	5,03	0,75	5,23	1,31	n.s.
60	5,17	1,85	5,57	1,76	n.s.
90	4,33	0,46	4,83	0,23	n.s.
120	3,73	0,38	5,00	1,99	n.s.
150	3,97	1,10	4,17	0,51	n.s.
180	3,93	0,42	4,00	1,04	n.s.
240	3,03	0,45	3,17	1,32	n.s.
300	3,10	0,89	2,43	0,31	n.s.
360	2,77	1,37	3,03	1,54	n.s.

Tabelle A3.113 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Aktivkohleadsorber DiaMARS AC 250.

Zeit [min]	M2 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M3 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	2,90	0,26	1,53	0,32	p<0,01
10	4,13	0,85	3,40	0,36	n.s.
20	4,83	0,15	5,17	1,00	n.s.
30	5,60	0,78	4,90	0,75	n.s.
45	5,23	1,31	5,37	1,15	n.s.
60	5,57	1,76	5,13	0,67	n.s.
90	4,83	0,23	4,30	0,52	n.s.
120	5,00	1,99	3,53	1,55	n.s.
150	4,17	0,51	4,00	1,04	n.s.
180	4,00	1,04	3,77	1,31	n.s.
240	3,17	1,32	2,60	0,82	n.s.
300	2,43	0,31	3,10	0,52	n.s.
360	3,03	1,54	2,93	1,39	n.s.

Tabelle A3.114 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MARS-Flux-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach dem Anionenaustauscher DiaMARS IE 250.

Zeit [min]	M3 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	M4 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	1,53	0,32	0,70	0,00	p<0,05
10	3,40	0,36	0,63	0,23	p<0,001
20	5,17	1,00	3,00	1,40	n.s.
30	4,90	0,75	4,20	0,61	n.s.
45	5,37	1,15	4,57	1,21	n.s.
60	5,13	0,67	4,50	1,08	n.s.
90	4,30	0,52	5,23	2,41	n.s.
120	3,53	1,55	4,47	0,60	n.s.
150	4,00	1,04	4,07	0,81	n.s.
180	3,77	1,31	4,03	1,76	n.s.
240	2,60	0,82	2,90	1,15	n.s.
300	3,10	0,52	2,73	0,29	n.s.
360	2,93	1,39	2,50	0,85	n.s.

Tabelle A3.115 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Filtration.

Zeit [min]	NA1 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA2 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	12,43	0,85	1,83	1,46	p<0,001
10	10,20	0,95	34,07	5,35	p<0,01
20	10,00	3,50	30,15	9,69	p<0,05
30	11,67	3,88	33,37	8,67	p<0,05
45	6,93	2,75	27,43	9,14	p<0,05
60	6,93	2,87	26,30	5,80	p<0,01
90	4,90	2,69	22,70	3,51	p<0,01
120	3,97	1,46	17,77	4,99	p<0,05
150	3,60	0,87	15,30	2,35	p<0,01
180	3,13	0,90	12,53	3,03	p<0,01
240	2,13	0,57	10,03	2,38	p<0,01
300	1,87	1,04	9,23	1,56	p<0,01
360	2,17	0,85	7,87	0,42	p<0,001

Tabelle A3.116 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach den Hepalbin-Adsorbieren.

Zeit [min]	NA2 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA3 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	1,83	1,46	1,17	0,29	n.s.
10	34,07	5,35	1,17	0,29	p<0,001
20	30,15	9,69	2,80	1,70	n.s.
30	33,37	8,67	5,10	1,81	p<0,01
45	27,43	9,14	2,90	1,82	p<0,05
60	26,30	5,80	3,87	2,50	p<0,01
90	22,70	3,51	3,60	1,66	p<0,01
120	17,77	4,99	2,93	1,11	p<0,01
150	15,30	2,35	2,70	0,98	p<0,01
180	12,53	3,03	2,73	1,10	p<0,01
240	10,03	2,38	3,03	0,40	p<0,01
300	9,23	1,56	3,23	0,85	p<0,01
360	7,87	0,42	3,03	0,46	p<0,001

Tabelle A3.117 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichung des Konzentrationsverlaufs von indirektem Bilirubin im Mittelkreislauf in der MPAD-Versuchsreihe. Abnahmestelle vor und nach der Substitution.

Zeit [min]	NA3 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	NA4 Indir. Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	$\pm\text{SA}$	Signifikanz
0	1,17	0,29	1,00	0,00	n.s.
10	1,17	0,29	1,00	0,00	n.s.
20	2,80	1,70	0,90	0,10	n.s.
30	5,10	1,81	1,20	0,50	p<0,05
45	2,90	1,82	1,13	0,12	n.s.
60	3,87	2,50	0,97	0,67	n.s.
90	3,60	1,66	1,10	0,56	n.s.
120	2,93	1,11	1,35	0,49	n.s.
150	2,70	0,98	1,10	0,95	n.s.
180	2,73	1,10	1,07	0,12	n.s.
240	3,03	0,40	0,83	0,50	p<0,01
300	3,23	0,85	0,63	0,58	p<0,05
360	3,03	0,46	0,70	0,36	p<0,01

7.2 Thesen

1. Das akute Leberversagen und die akute Dekompensation eines chronischen Leberleidens sind durch eine endogene Akkumulation von Substanzen gekennzeichnet, die durch toxische Wirkungen primär und durch vasoaktive Wirkung sekundär zu sequentiellen Multiorganversagen führen.
2. Zur Prävention und Therapie eines solchen Multiorganversagens hat sich zusätzlich zur Standardtherapie in den vergangenen 10 Jahren der Einsatz extrakorporaler Entgiftungsverfahren zunehmend etabliert.
3. Gegenwärtig sind größere klinische Studien mit Patientenpopulationen mit akuten Versagen bei chronischen Vorerkrankungen mit dem Prometheus-Verfahren und dem MARS-Verfahren durchgeführt worden.
4. Bei den Verfahren sind bisher positive Effekte z.B. auf die Entgiftungsleistung und klinisch auf die Hämodynamik, die Nierenfunktion und die hepatische Enzephalopathie beschrieben worden, wobei jedoch auch Unterschiede bei den einzelnen Parametern zugunsten des einen oder des anderen Verfahrens herausgearbeitet wurden.
5. Vorteile hinsichtlich des Überlebens konnten bisher in Form von Trends, jedoch noch nicht signifikant aufgezeigt werden.
6. Da sich bei Organersatzsystemen die Einhaltung minimaler Dosisrichtlinien als essentiell für einen Überlebenserfolg herausgestellt hat ist es möglich, dass zukünftige Überlebenserfolge die Optimierung der Dosis und des Nebenwirkungsprofils erfordern.
7. Daher ist **Ziel** der vorliegenden Arbeit, durch Auswahl optimierter Wirkkomponenten und deren laborexperimentelle Testung einen Vorschlag für ein effektiveres und sichereres Verfahren zur Elimination von Toxinen des Leberversagens zu erarbeiten.
8. Anhand eines standardisierten Zwei-Kompartiment-Modells zur Testung der Sicherheit und Effektivität von Leberersatzsystemen wurden Membranen mit verschiedener Mikrostruktur hinsichtlich ihrer Transporteigenschaften für Toxine, aber auch für Wertsbstanzten getestet.

9. Es wurden die TS-1.8UL- und die Large-Pore-Membran getestet und mit der Standard-MARS-Versuchsreihe verglichen, in der die MARS-Flux-Membran untersucht wurde, die aktuell in der Klinik im MARS-Verfahren Verwendung findet.

- Die MARS-Flux-Membran ist eine High Flux-Membran mit einer Porengröße im Thin-Layer, der dem Albuminmolekül die Passage in die Membran verbietet.
- Die TS-1.8UL-Membran ist eine High Flux-Membran mit einer Porengröße im inneren Thin-Layer, der die Passage des Albuminmoleküls in die Membran in geringem Maß zulässt.
- Die Large-Pore-Membran ist eine neuartige Membran mit einer Porengröße im inneren Thin-Layer, der dem Albuminmolekül die Passage in die Membran in großem Maß erlaubt.

10. Hinsichtlich der inneren Oberfläche ist in reverser Assoziation zur Porengröße zu postulieren, dass die MARS-Flux-Membran die größte innere Oberfläche im Vergleich zur TS-1.8UL-Membran und letzteres wiederum eine größere als die Large-Pore-Membran hat.

11. Dabei wurde festgestellt, dass die Effekte unterschiedlicher Membraneigenschaften auf die Effektivität der Entgiftung für unterschiedliche Toxine auch unterschiedlich ausfallen.

12. Bei Toxinen sind Membranfläche, Stärke und Dialysatflussraten in bestimmten Grenzen effektivitätsbestimmend. Bei proteingebundenen Substanzen sind darüber hinaus die inneren Oberflächen der verschiedenen Membranen von Bedeutung.

13. Proteingebundene Toxine mittlerer Affinität, also mit einem relevanten ungebundenen Anteil, werden bei Membranen mit größerer innerer Oberfläche, also kleineren Poren besser entfernt.

Gallensäure und direktes Bilirubin werden, als Beispiele für Substanzen mittlerer Albuminaffinität, in den Versuchsreihen mit der MARS-Flux- und der TS-1.8UL-Membran in größerem Ausmaß entfernt als in der Large-Pore-Versuchsreihe. Der ungebundene Anteil kann durch den kleinen Poreneingang auf der Blutseite diffundieren, kann an die Membran binden und durch Oberflächendiffusion auf die Dialysatseite transportiert werden.

14. Proteingebundene Toxine hoher Affinität, also mit einem irrelevanten ungebundenen Anteil werden bei Membranen mit vergrößerten Poren besser entfernt, obwohl dies mit einer Reduktion der inneren Oberfläche einhergeht.
Indirektes Bilirubin, als Substanz mit hoher Albuminaffinität, wird nur in der Large-Pore-Versuchsreihe in einem adäquaten Ausmaß entfernt. Die größeren Poren ermöglichen eine direkte Übergabe von direktem Bilirubin vom Albumin im Plasma auf die Membran.
15. Hochporige Membranen gehen allerdings auch mit einem stärkeren Verlust von Proteinen im Größenbereich zwischen 50 und 70 kDa einher als die bisher eingesetzten High-Flux-Membranen. Dies wurde am Beispiel von Antithrombin III untersucht.
16. Aus diesem Grund wurde für fortführende Untersuchungen als zurzeit optimale Membran ein Produkt mit einer Zwischengröße für Poren zwischen der Large-Pore- und TS-1.8UL-Membran gewählt.
17. In diesem Sinne wurde der Einsatz eines verbesserten Rezirkulationsverfahrens mit der Synclear 0.2-Membran verbunden. Das neue Rezirkulationsverfahren wurde unter Verwendung einer neuen Adsorbergeneration konstruiert. Dieses Verfahren wurde mit dem Zwei-Kompartiment-Modell getestet und mit der Standard-MARS-Versuchsreihe verglichen.
18. Durch die konsequente Trennung von Adsorber- und Dialysatorrezirkulat kann die effektive Albumin- und Dialysatregeneration unterschiedlich eingestellt werden, was beide Prozesse effektiver macht. Gallensäure wurde im neuen Verfahren besser aus dem Mittelkreislauf entfernt. Die Bilirubin-entfernung war entsprechend. Nur für BSP war die Entfernung durch das neue Verfahren schlechter. Sowohl die Flussgeschwindigkeiten als auch die Höhe der Albuminkonzentration im Mittelkreislauf sollten in weiteren Versuchen optimiert werden.
19. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die Einführung von Dialysatoren mit mittelweiten Poren die Dosis der Entfernung albumingebundener Toxine erhöht werden kann. Gleichzeitig wird der Verlust von wichtigen Proteinen im Bereich 50-70 kDa in Grenzen gehalten.

20. Wir schlagen vor, die Überführung des Systems in die klinische Forschung zu initialisieren um zu testen, ob auch in vivo durch die Erhöhung der Dosis das Outcome der Patienten weiter verbessert werden kann.

7.3 Eidstattlicher Erklärung

Hiermit erkläre ich, Nele Dammeier, dass ich die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die hier angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Ich versichere das Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegte Dissertation stehen, und dass die Arbeit weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Nele Dammeier

Tübingen, März 2011